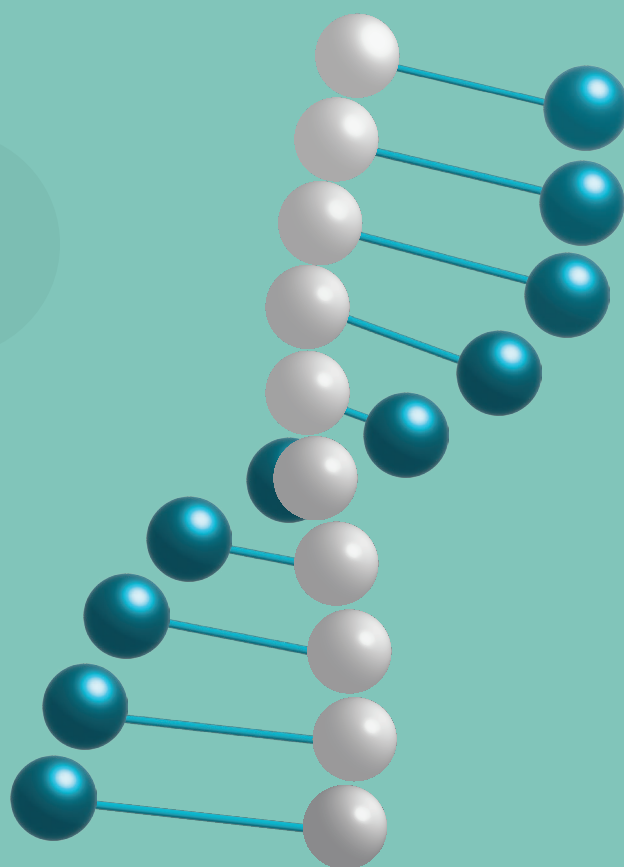


МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Том 26 № 3 / 2024

EXTREMEMEDICINE.RU



РЕТРОСПЕКТИВНАЯ БИОДОЗИМЕТРИЯ. КОНВЕРТАЦИЯ ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ В ДОЗУ НА ОРГАНЫ

Молекулярно-генетическая характеристика
и филогенетический анализ российских
и зарубежных вариантов вируса кори

Оценка уровня кардиобиомаркеров
при сквозном моделировании
космического полета

МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

Периодичность 4 номера в год. Основан в 1999 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Вероника Скворцова, д. м. н., профессор, член-корр. РАН

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Игорь Берзин, д. м. н., профессор; Дарья Крючко, д. м. н., доцент

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Всеволод Белоусов, д. б. н., профессор, член-корр. РАН; Антон Кескинов, к. м. н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР Лилия Корсун, к. б. н.

РЕДАКТОРЫ Ольга Лалыменко, к. м. н.; Александр Бирюзов
Ольга Зеленова, к. пед. н.

ПЕРЕВОДЧИКИ Елена Чернова; Александр Бирюзов

ДИЗАЙН ОБЛОЖКИ Елена Кондратьева

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Богомолов, д. т. н., профессор (Москва, Россия)
А. Н. Бойко, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Н. Болехан, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
И. В. Борисевич, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Ю. Бушманов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Р. Валента, PhD, профессор (Вена, Австрия)
С. Э. Восканян, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Н. А. Дайхес, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
С. В. Дударенко, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
К. А. Зыков, д. м. н., профессор РАН, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Н. Н. Каркищенко, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Р. Р. Каспранский, к. м. н. (Москва, Россия)
М. А. Лагарькова, д. б. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Ю. В. Лобзин, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В. В. Никифоров, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

В. Н. Олесова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Р. В. Петров, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
Б. А. Поляев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. С. Радилов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. Л. Рейнюк, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
В. Р. Рембовский, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
А. С. Самойлов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
С. В. Сидоренко, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Сидоркевич, д. м. н. (Москва, Россия)
К. К. Стяжкин, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Троицкий, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Н. Усков, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
И. Б. Ушаков, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
М. Р. Хайтов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
С. М. Юдин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. В. Аклев, д. м. н., профессор (Челябинск, Россия)
С. А. Аракелов, к. б. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. П. Баклаушев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Ефименко, д. м. н., профессор (Пятигорск, Россия)
Е. В. Казакевич, д. м. н., профессор (Архангельск, Россия)
В. П. Катунцев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Климанов, д. ф.-м. н., профессор (Москва, Россия)
Д. В. Клинов, к. ф.-м. н. (Москва, Россия)
И. П. Миннуллин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
И. Г. Мосягин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

О. М. Панасенко, д. б. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В. А. Рогожников, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. А. Сотниченко, д. м. н. (Владивосток, Россия)
Т. Г. Суранова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)
Р. М. Тахауов, д. м. н., профессор (Северск, Россия)
Н. К. Шандала, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. М. Шинкарев, д. т. н. (Москва, Россия)
Г. А. Шипулин, к. м. н. (Москва, Россия)
Т. В. Яковлева д. м. н. (Москва, Россия)

Учредитель: ФМБА России, 123182, Москва, Волоколамское шоссе,
д. 30, стр. 1

Издатель: ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Погодинская ул.,
д. 10, стр. 1

Адрес редакции: 119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1
extrememedicine@cspfmba.ru; www.extrememedicine.ru

Исполнитель: ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская,
д. 4, стр. 5

Типография: ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь,
Чайковского пр., д. 9, оф. 514

Тираж: 100 экз. Цена свободная

Подписано в печать: 05.12.2024

Дата выхода в свет: 09.12.2024

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свиде-
тельство ПИ № ФС77-25124 от 27 июля 2006 г.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International
CC BY 4.0.

Журнал включен в Scopus в 2022 г.

Журнал включен в РИНЦ. IF 2021: 0,450

Журнал включен в Перечень 08.10.2024 (№ 1668)

Здесь находится открытый архив журнала



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)



© ФМБА России, 2024
© ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 2024

EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

Frequency of 4 issues per year. Founded in 1999

EDITOR-IN-CHIEF

Veronika Skvortsova, DSc, professor, member of the RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Igor Berzin, DSc, professor; Daria Kryuchko, DSc

SCIENTIFIC EDITORS

Vsevolod Belousov, DSc, professor, member of the RAS; Anton Keskinov, PhD

EXECUTIVE EDITOR Lilia Korsun, PhD

EDITORS Olga Lalymenko, PhD; Alexander Biryuzov

Olga Zelenova, PhD

TRANSLATORS Elena Chernova; Alexander Biryuzov

COVER DESIGN Elena Kondrateva

EDITORIAL BOARD

Bogomolov AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Boyko AN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bolekhan WN, DSc, docent (Moscow, Russia)
Borisevich IV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bushmanov AY, DSc, professor (Moscow, Russia)
Valenta R, PhD, professor (Vienna, Austria)
Voskanyan S, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Daikhes NA, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Dudarenko SV, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Zykov KA, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Karkischenko NN, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Kaspranskiy RR, PhD (Moscow, Russia)
Lagarkova MA, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Lobzin YV, member of the RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Nikiforov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Olesova VN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Petrov RV, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Polyaev BA, DSc (Moscow, Russia)
Radilov AS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Rejniuk VL, DSc, docent (Saint-Petersburg, Russia)
Rembovsky VR, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Samoilov AS, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Sidorov SV, member of the RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Sidorov SV, DSc (Moscow, Russia)
Styazhkin KK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Troitsky AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Uskov AN, DSc, docent (Saint-Petersburg, Russia)
Ushakov IB, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Khaitov MR, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Yudin SM, DSc, professor (Moscow, Russia)

ADVISORY BOARD

Akleev AV, DSc, professor (Chelyabinsk, Russia)
Arakelov SA, PhD, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Baklaushev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Efimenko NV, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia)
Kazakevich EV, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia)
Katuntsev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Klimanov VA, DSc, professor (Moscow, Russia)
Klinov DV, PhD (Moscow, Russia)
Minnullin IP, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Mosyagin IG, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Panasenko OM, DSc, member of the RAS, professor (Moscow, Russia)
Rogozhnikov VA, DSc (Moscow, Russia)
Sotnichenko SA, DSc (Vladivostok, Russia)
Suranova TG, PhD, docent (Moscow, Russia)
Takhauov RM, DSc, professor (Seversk, Russia)
Shandala NK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Shinkarev SM, DSc (Moscow, Russia)
Shipulin GA, PhD (Moscow, Russia)
Yakovleva TV, DSc (Moscow, Russia)

Founder: FMBA OF RUSSIA, Volokolamskoe shosse, 30, str. 1, Moscow, 123182, Russia

Publisher: Centre for Strategic Planning, of the Federal medical and biological agency, 10 bld. 1 Pogodinskaya Str., Moscow, 119121, Russia

Postal address of the editorial office: Pogodinskaya ul., d. 10, str. 1, Moskva 119121, extrememedicine@cspsfmba.ru; www.extrememedicine.ru

Contract publisher: NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office: Triada Publishing House LLC: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run: 100 copies. Free price

Passed for printing: 5 Dec. 2024

Date of publication: 9 Dec. 2024

The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS 77-25124 dated 27 July 2006

The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0).

Indexed in Scopus in 2022

Indexed in RSCI. IF 2021: 0,450

Listed in HAC 08.10.2024 (№ 1668)

Open access to archive



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)



© FMBA of Russia, 2024

© Centre for Strategic Planning, of the Federal medical and biological agency, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 26, № 3, 2024

РАДИОБИОЛОГИЯ

Ретроспективная биодозиметрия. Проблема конвертации частоты хромосомных транслокаций в дозу на органы

Е.И. Толстых, Ю.Р. Ахмадуллина, П.А. Шарагин, Е.А. Шишкина, А.В. Аклейев

Экспрессия генов *SPI1* и *GATA3* и субпопуляционный состав Т-хелперов у хронически облученных людей

В.С. Никифоров, А.И. Котикова, А.В. Аклейев

Субпопуляции моноцитов и натуральных киллеров периферической крови человека в отдаленном периоде хронического облучения

П.О. Хоменко, Е.А. Кодинцева, А.А. Аклейев

Оценка депрессивноподобного поведения у мышей после фракционированного гамма-облучения

Н.А. Обвинцева, Н.И. Атаманюк, И.А. Шапошникова, А.А. Перетыкин, Е.А. Пряхин

ВИРУСОЛОГИЯ

Молекулярно-генетическая характеристика и филогенетический анализ российских и зарубежных вариантов вируса кори 2020–2024 гг.

Е.Н. Черняева, К.В. Морозов, А.Д. Мацвай, М.С. Гуськова, А.Ю. Некрасов, И.Ф. Стеценко, А.О. Носова, О.Г. Курская, А.М. Шестопалов, Г.А. Шипулин

КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Оценка уровня кардиомаркеров растворимого sST2 и NT-proBNP при сквозном моделировании этапов космического полета на центрифуге длинного радиуса

А.Г. Гончарова, К.С. Киреев, Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина, И.Н. Гончаров, И.М. Ларина

Психофизиологическое состояние человека в измененных магнитных условиях

Г.В. Ковров, О.В. Попова, А.Г. Черникова, О.И. Орлов

МОРСКАЯ МЕДИЦИНА

Патобιοхимические аспекты возникновения бароденталгии у водолазов

И.Р. Кленков, А.С. Кривonos, Р.А. Грашин, А.В. Потоцкая, В.А. Железняк, И.С. Мадай

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Применение гипербарической оксигенации для восстановления спортсменов, в том числе ранее перенесших COVID-19, в условиях среднегорья

Г.Н. Тер-Акопов, Ю.В. Корягина, С.М. Абуталимова, С.В. Нопин, Ю.В. Кушнарева

CONTENTS

VOL. 26, NO. 3, 2024

RADIOBIOLOGY

5 Retrospective biodosimetry: conversion of frequency of chromosomal translocations into organ doses

E.I. Tolstykh, Y.R. Akhmadullina, P.A. Sharagin, E.A. Shishkina, A.V. Akleyev

15 *SPI1* and *GATA3* gene expression and composition of T-helper cell subpopulations in chronically exposed people

V.S. Nikiforov, A.I. Kotikova, A.V. Akleyev

22 Subpopulations of human peripheral blood monocytes and natural killer cells in the long-term period of chronic exposure

P.O. Khomenko, E.A. Kodintseva, A.A. Akleyev

30 Assessment of depressive-like behavior in mice after fractional gamma irradiation

N.A. Obvintseva, N.I. Atamanyuk, I.A. Shaposhnikova, A.A. Peretykin, E.A. Pryakhin

VIROLOGY

40 Molecular and genetic characteristics from phylogenetic analysis of Russian and foreign variants of measles virus 2020-2024

E.N. Chernyaeva, K.V. Morozov, A.D. Matsvay, M.S. Guskova, A.Y. Nekrasov, I.F. Stetsenko, A.O. Nosova, O.G. Kurskaya, A.M. Shestopalov, G.A. Shipulin

SPACE MEDICINE

51 Assessment of soluble sST2 and NT-proBNP cardiac markers during end-to-end stimulation of space flight stages on a long radius centrifuge

A.G. Goncharova, K.S. Kireev, L.Ch. Pastushkova, D.N. Kashirina, I.N. Goncharov, I.M. Larina

57 The psychophysiological state of a person in altered magnetic conditions

G.V. Kovrov, O.V. Popova, A.G. Chernikova, O.I. Orlov

MARINE MEDICINE

65 Pathobiochemical aspects of divers barodentalgia

I.R. Klenkov, A.S. Krivonos, R.A. Grashin, A.V. Pototskaya, V.A. Zheleznyak, I.S. Maday

SPORTS MEDICINE

71 Hyperbaric oxygenation for assisting recovery of athletes including those affected by COVID-19 under medium-altitude conditions

G.N. Ter-Akopov, Y.V. Koryagina, S.M. Abutalimova, S.V. Nopin, Y.V. Kushnareva

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 26, № 3, 2024

ТОКСИКОЛОГИЯ

Пестициды: современные тенденции применения и эпидемиология острых отравлений

П.Г. Рожков, З.М. Гасимова, Ю.Ю. Бухарин, Т.А. Соколова, В.В. Северцев, Н.Ф. Леженина

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Влияние экстракта простаты быка на сократительную активность лимфатических сосудов крысы

О.В. Нечайкина, Д.С. Лаптев, С.Г. Петунов, Д.В. Бобков, Т.А. Кудрявцева

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Современный подход к дифференциальной диагностике бета-герпесвирусной инфекции человека 6A/B у детей

Н.С. Тянь, И.В. Бабаченко, О.В. Голева, Л.И. Железова, Е.В. Базиян, О.С. Готов

Современный подход в микрохирургическом устранении дефектов языка с применением компьютерного цифрового планирования

А.А. Хачатрян, Д.Н. Назарян, М.М. Черненко, В.О. Джуганова, А.В. Федосов, Г.К. Захаров, М.Б. Потапов, О.И. Данищук, Е.В. Осипенко, Е.И. Михеева

Изучение частоты осложнений, ассоциированных с катетеризацией центральных вен, у пациентов с заболеваниями системы крови

Н.А. Романенко

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость, летальность и смертность населения России по причине болезней органов дыхания за 2016–2021 гг. и COVID-19 за 2020–2021 гг.

Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая, В.М. Мишарин

CONTENTS

VOL. 26, NO. 3, 2024

TOXICOLOGY

77 Pesticides: current trends in the use and epidemiology of acute poisoning

P.G. Rozhkov, Z.M. Gasimova, Y.Y. Bukharin, T.A. Sokolova, V.V. Severtsev, N.F. Lezhenina

CLINICAL PHARMACOLOGY

87 Effect of bovine prostate extract on the contractile activity of lymphatic vessels in rats

O.V. Nechaykina, D.S. Laptev, S.G. Petunov, D.V. Bobkov, T.A. Kudryavtseva

CLINICAL MEDICINE

92 A modern approach to the differential diagnosis of human betaherpesvirus infection 6A/V in children

N.S. Tian, I.V. Babachenko, O.V. Goleva, L.I. Zhelezova, E.V. Baziyan, O.S. Glotov

98 A modern approach to microsurgical elimination of tongue defects using computer digital planning

A.A. Khachatryan, D.N. Nazarian, M.M. Chernenkiy, V.O. Dzhuganova, A.V. Fedosov, G.K. Zakharov, M.B. Potapov, O.I. Danishuk, E.V. Osipenko, E.I. Mischeeva

106 Study of complications associated with central vein catheterization in patients with blood disorder

N.A. Romanenko

EPIDEMIOLOGY

113 Morbidity, mortality, and lethality of the Russian population due to respiratory diseases for 2016–2021 and COVID-19 for 2020–2021

T.N. Bilichenko, E.V. Bystritskaya, V.M. Misharin

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-5-14>


РЕТРОСПЕКТИВНАЯ БИОДОЗИМЕТРИЯ. ПРОБЛЕМА КОНВЕРТАЦИИ ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ В ДОЗУ НА ОРГАНЫ

Е.И. Толстых¹, Ю.Р. Ахмадуллина^{1,2}, П.А. Шарагин¹, Е.А. Шишкина^{1,2}, А.В. Аклев^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Введение. Одним из методов ретроспективной биодозиметрии является учет стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций) в Т-лимфоцитах периферической крови человека с использованием метода FISH (fluorescence in situ hybridization). В случае равномерно внешнего или внутреннего облучения интерпретация данных FISH не вызывает проблем: доза на Т-лимфоциты, определяющая частоту транслокаций, трактуется как доза на другие органы и ткани. В случае неравномерного внутреннего облучения, когда дозы облучения органов различаются на порядок величины, переход от частоты транслокаций к оценкам дозы требует особых подходов.

Цель. Рассмотреть основные параметры, которые необходимы для ретроспективной оценки доз с использованием метода FISH в случае внутреннего неравномерного и пролонгированного β -облучения.

Обсуждение. В аналитическом обзоре были проанализированы проблемы, связанные с определением следующих параметров.

(1) Частота радиационно-индуцированных и фоновых транслокаций.

(2) Коэффициенты перехода от частоты радиационно-индуцированных транслокаций к дозе на Т-лимфоциты (α). Были рассмотрены общие подходы и оценки переходных коэффициентов на основе построения калибровочных кривых *in vivo* и *in vitro* при внешнем и внутреннем облучении.

(3) Коэффициенты перехода от дозы на Т-лимфоциты (цитогенетической дозы) к дозе на критические органы и ткани (B_{org}), которые существенно зависят от возраста.

Были проанализированы особенности накопления дозы в различных популяциях Т-клеток при длительном внутреннем неравномерном облучении (на примере ^{90}Sr), а также применимость модельного подхода к оценке накопленных доз. В работе обсуждаются неопределенности дозовых оценок и дальнейшие направления исследований в рамках ретроспективной биодозиметрии.

Заключение. В случае неравномерного внутреннего облучения с низкой мощностью дозы конвертация частоты хромосомных транслокаций в значения доз является сложной задачей. Коэффициенты конвертации α и B_{org} определяются по независимым наборам данных и опираются на разные, в том числе модельные подходы. Эти коэффициенты требуют дальнейшего уточнения. В настоящее время подходы к оценке их неопределенностей, а также неопределенностей дозы, получаемой с помощью метода FISH, остаются неразработанными.

Ключевые слова: хромосомные aberrации; транслокации; циркулирующие Т-лимфоциты; биодозиметрия; внутреннее неравномерное облучение

Для цитирования: Толстых Е.И., Ахмадуллина Ю.Р., Шарагин П.А., Шишкина Е.А., Аклев А.В. Ретроспективная биодозиметрия. Проблема конвертации частоты хромосомных транслокаций в дозу на органы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):5–14. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-5-14>

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России, номер государственного учета НИР 22040400135-0.

Благодарности: авторы выражают благодарность специалистам Уральского НП Центра радиационной медицины В.А. Кривошапову и С.Б. Епифановой за техническую помощь в работе.

Потенциальный конфликт интересов: А.В. Аклев — член редакционного совета журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Толстых Евгения Игоревна evgenia.tolstykh@yandex.ru

Статья поступила: 01.07.2024 После доработки: 28.09.2024 Принята к публикации: 14.10.2024

RETROSPECTIVE BIODOSIMETRY: CONVERSION OF FREQUENCY OF CHROMOSOMAL TRANSLOCATIONS INTO ORGAN DOSES

Evgenia I. Tolstykh¹, Yulia R. Akhmadullina^{1,2}, Pavel A. Sharagin¹, Elena A. Shishkina^{1,2}, Aleksander V. Akleyev^{1,2}

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Introduction. One of the techniques used in retrospective biodosimetry according to the fluorescence in situ hybridization (FISH) method involves the estimation of stable chromosome aberrations (translocations) in human peripheral blood T-lymphocytes. In the case of uniform external and internal exposure, the interpretation of FISH data does not pose any problem, since the dose to T-lymphocytes that effects the translocation frequency can be simply interpreted as the dose to other organs and tissues. However, when the internal exposure is non-uniform and the doses to the organs differ by an order of magnitude, conversion from frequency of translocation to dose estimates becomes a complicated task.

Objective. To review the main parameters necessary for the retrospective assessment of doses using the FISH method in the case of internal uneven and prolonged β -irradiation.

Findings. The present analytical review considers problems associated with determining the following parameters: (1) Frequency of radiation-induced and background translocations; (2) Conversion factors from the frequency of radiation-induced translocations to the dose to T-lymphocytes (α); (3) Conversion factors from the dose to T-lymphocytes (cytogenetic dose) to the dose to critical organs and tissues (B_{org}), which depend on age at the time of exposure. General approaches and estimates of (α) based on the construction of *in vivo* and *in vitro* calibration curves for external and internal exposure were analyzed. The dose-accumulation features in different T-cell populations from prolonged internal non-uniform exposure (using ^{90}Sr as an example) were considered in terms of the applicability of the model approach to assessing accumulated doses. Uncertainties of dose estimates in retrospective biodosimetry are discussed and further research directions proposed.

Conclusions. In the case of non-uniform internal exposure with a low dose rate, converting translocation frequency to dose estimates becomes a complex task. The α and B_{org} conversion coefficients, which are derived from independent data sets, can be based on various approaches, including modelling. Currently, approaches to assessing their uncertainties, as well as the uncertainties of the dose obtained using the FISH method, remain undeveloped. Therefore, these coefficients require further studies.

© Е.И. Толстых, Ю.Р. Ахмадуллина, П.А. Шарагин, Е.А. Шишкина, А.В. Аклев, 2024

Keywords: chromosomal aberrations; translocations; circulating T-lymphocytes; biodosimetry; internal non-uniform internal exposure

For citation: Tolstykh E.I., Akhmadullina Y.R., Sharagin P.A., Shishkina E.A., Akleev A.V. Retrospective biodosimetry: Conversion of frequency of chromosomal translocations into organ doses. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):5–14. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-5-14>

Funding: the work was carried out with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, state registration number of research work in EGISU 122040400135-0.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Viktor A. Krivoschapov and Svetlana B. Epifanova, specialists of the Urals Research Center for Radiation Medicine, for technical assistance.

Compliance with ethical principles: all ethical standards were observed when working with information sources.

Potential conflict of interest: Aleksander V. Akleyev has been a member Advisory Board of the journal *Extreme Medicine* since 2020. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Evgenia I. Tolstykh evgenia.tolstykh@yandex.ru

Received: 1 July 2024 **Revised:** 28 Sep. 2024 **Accepted:** 14 Oct. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Ретроспективная биодозиметрия применяется, когда необходимо восстановить дозу облучения человека, не имевшего дозиметра в момент радиационного воздействия. Одним из методов биодозиметрии является учет стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций) в Т-лимфоцитах периферической крови человека [1–3]. Применение метода базируется на следующих допущениях: частота хромосомных транслокаций в Т-лимфоцитах пропорциональна дозе облучения; частота остается постоянной в течение длительного времени (не снижается со временем); доза облучения, полученная Т-лимфоцитами, приведшая к образованию транслокаций, соответствует дозе воздействия на другие органы и ткани, в частности на красный костный мозг (ККМ). Последний постулат верен в случае равномерного внешнего или внутреннего облучения. Однако при неравномерном внутреннем облучении, например за счет $^{89,90}\text{Sr}$, когда дозы на ККМ и другие органы могут различаться на порядок величины, возникают трудности в интерпретации результатов применения цитогенетических методов. Эта проблема подробно обсуждалась в ряде обзоров [1, 2]. Для целей биодозиметрии была разработана модель облучения Т-лимфоцитов в случае накопления $^{89,90}\text{Sr}$ в минерализованных тканях тела человека [4–6].

Для оценки частоты транслокаций в клетке используется метод FISH (fluorescence *in situ* hybridization). Ниже перечислены основные параметры, которые необходимы для ретроспективной оценки доз с использованием метода FISH в случае внутреннего неравномерного и пролонгированного β -облучения.

(1) Число транслокаций y_i в n_{cell} просчитанных в Т-лимфоцитах испытуемого лица или группы испытуемых, оценивается с использованием метода FISH. Особенности применения и требования к унификации метода описаны в ряде нормативно-правовых документов, таких как [1, 7]. Для оценки уровня доз используется частота транслокаций (μ), которая должна быть представлена в расчете на один геном-эквивалент (Genomic Equivalent GE), по другой терминологии — на один клеточный эквивалент (Cell Equivalent CE). Коэффициент (G_i) перехода от числа просчитанных клеток (метафаз) n_{cell} к числу геномных эквивалентов n_{ge} зависит от набора

окрашенных хромосом и типа окраски (одноцветный или многоцветный). Если используется 24-цветная окраска, то пересчета на GE не требуется.

(2) Фоновая (нерадиационная) частота транслокаций $\mu_0(\tau)$, зависящая от возраста. Поправка на фоновые значения (вычитание фоновых значений) необходима, поскольку транслокации могут возникать под воздействием иных (нерадиационных) неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов. Число транслокаций в Т-лимфоцитах накапливается с возрастом в течение жизни. По данным научной литературы, пол не оказывает существенного влияния на формирование транслокаций, влияние курения и алкоголя также не является значительным. В качестве уже известных фоновых значений используется зависимость частоты транслокаций, полученная в объединенном международном исследовании необлученных доноров, в терминах «число транслокаций на GE» [8].

(3) Коэффициенты зависимости «доза-эффект» (C — свободный член, α — линейный коэффициент, β — квадратичный коэффициент), комбинация которых позволяет перейти от скорректированной на возраст частоты транслокаций $\mu_{i,\text{age}}$ к дозе, поглощенной в Т-лимфоцитах (D_i). Коэффициенты определяются на основании калибровочной кривой (линейно-квадратичной или линейной). Для построения калибровочной кривой принципиальное значение имеет надежность оценки доз облучения и единообразие критериев подсчета транслокаций. Форма и параметры калибровочной кривой зависят от типа излучений (линейной передачи энергии, ЛПЭ), а для редко ионизирующих гамма- и бета-излучений — от мощности дозы. Калибровочные кривые подробно обсуждаются в литературе [1, 7, 9].

(4) Коэффициент перехода (B_{rbm}) от дозы облучения лимфоцитов (D_i) к дозе на красный костный мозг (D_{rbm}). Для остеотропных $^{89,90}\text{Sr}$ этот коэффициент зависит от возраста на момент начала облучения (τ_i) и времени после начала облучения ($\tau_s - \tau_i$), где τ_s — возраст донора на момент забора крови. Кроме того, коэффициент зависит от пола, поскольку от пола зависит метаболизм стронция и его накопление в костной ткани [10].

Цель работы — рассмотреть основные параметры¹, которые необходимы для ретроспективной оценки доз с использованием метода FISH в случае внутреннего неравномерного и пролонгированного β -облучения.

¹ 1. Частота радиационно-индуцированных и фоновых транслокаций и требования к их оценке.

2. Коэффициенты перехода от частоты радиационно-индуцированных транслокаций к дозе на Т-лимфоциты (α).

3. Коэффициенты перехода от дозы облучения Т-лимфоцитов (цитогенетической дозы) к дозе на критические органы и ткани (B_{org}).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХРОМОСОМНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ, КОТОРЫЕ УЧИТЫВАЮТСЯ ПРИ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ БИОДОЗИМЕТРИИ

Для хорошей воспроизводимости метода биодозиметрии важно, чтобы типы хромосомных транслокаций, которые учитываются исследователями, были однозначно определены. В радиационной цитогенетике используются разные номенклатурные подходы, чаще PAINT (Protocol for Aberration Identification Nomenclature Terminology) [11], S&S (Savage and Simpson) [12], а также комбинированный подход с применением терминологии медицинской генетики ISCN (The International System for Human Cytogenomic Nomenclature) [13]. В русскоязычной литературе это приводит к большому числу синонимов для обозначения транслокаций.

При действии редкоизирующего β -излучения, характерного для $^{89,90}\text{Sr}$, большинство регистрируемых транслокаций являются реципрокными (синонимы: полными, двусторонними, two-way). В этом случае происходит взаимный обмен концевыми участками между двумя негомолгичными хромосомами без потери генетического материала. Несмотря на то что в процесс вовлекаются две хромосомы, реципрокная транслокация рассматривается как одно событие, т.е. одна транслокация. Небольшую долю составляют нереципрокные (неполные, односторонние, one-way) транслокации, когда перенос материала происходит только от одной негомолгичной хромосомы к другой, т.е. односторонне, и учитывается как одно событие. Предполагается [1, 14, 15], что неполная транслокация может в действительности быть полной, но второй участок хромосомы, участвующий в обмене, слишком мал для визуализации. Реципрокные и нереципрокные (полные и неполные) транслокации также называют простыми. Именно их частота является основным показателем, на основании которого рассчитывается доза облучения при использовании метода FISH.

Сложные/комплексные транслокации, когда в обмен вовлекаются три и более хромосомы, составляют небольшую долю от общего числа транслокаций при пролонгированном редкоизирующем излучении [14, 16]. Сложные транслокации учитывают как сумму простых транслокаций, число которых определяют по количеству цветовых переходов, что может вызвать затруднения [17]. При плотноизирующем излучении доля сложных (комплексных) транслокаций значительно увеличивается [18, 19].

В публикации International Atomic Energy Agency, 2011 [1], к хромосомным транслокациям также относят инсерции в случае, если наблюдается видимая вставка участка одной хромосомы в плечо негомолгичной хромосомы. Частота инсерций может учитываться или не учитываться при оценке дозы облучения, что всегда отмечается авторами.

При цитогенетическом анализе также можно учитывать инверсии — внутрехромосомные аберрации, при которых происходит разворот на 180° участка хромосомы. Индикация инверсий требует более сложной окраски, например методом Многоцветного бендинга индивидуальных хромосом (Multicolor Banding Probes, mBAND) или комбинированием зондов на целую хромосому совместно с теломерными зондами. Частота инверсий значительно повышается при воздействии плотноизирующего излучения [18, 19].

Если несколько лимфоцитов содержат одинаковые транслокации (совпадают номера вовлеченных в обмен хромосом и длина перемещенных участков), то такие клетки считаются клонами [1]. В этом случае принимается, что произошла одна транслокация в одной клетке, независимо от числа клеток с одинаковыми транслокациями.

Оценку частоты хромосомных транслокаций для целей ретроспективной биодозиметрии обычно производят в так называемых стабильных клетках, то есть в клетках, в которых отсутствуют нестабильные хромосомные аберрации типа колец и дицентриков, препятствующих нормальному прохождению клеточного цикла. Нестабильные клетки содержат вышеперечисленные аберрации.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕХОДА ОТ ЧАСТОТЫ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ К ДОЗЕ НА Т-ЛИМФОЦИТЫ

Общие подходы

Описание зависимостей «доза-эффект» для частоты транслокаций и подходы к определению параметров подробно описаны в литературе [1, 7, 9, 13, 20]. В нашем случае интерес представляют зависимости для редкоизирующего излучения.

Как показали многочисленные эксперименты, при высокой мощности дозы (время облучения менее 2-х часов) имеет место линейно-квадратичная зависимость частоты радиационно-индуцируемых транслокаций (μ) от дозы облучения лимфоцитов D_L :

$$\mu = C + \alpha \cdot D_L + \beta \cdot D_L^2, \quad (1)$$

где C — свободный член зависимости «доза-эффект»; α — линейный коэффициент зависимости «доза-эффект»; β — квадратичный коэффициент зависимости «доза-эффект».

Подобная форма зависимости объясняется следующим образом. Предполагается, что квадратичный член β учитывает повреждения ДНК (источник формирования транслокаций T_r), возникающих при повторных попаданиях ионизирующих частиц в ядро клетки с небольшим промежутком времени (<2 ч). Другими словами, коэффициент β учитывает аберрации, которые могут быть изменены механизмами репарации в случае, если они успевают «сработать» в ходе длительного воздействия или в периоды между прерывистыми (фракционированными) острыми воздействиями. Большинство повреждений, которые приводят к хромосомным аберрациям, либо репарируются, либо становятся недоступными для репарации в течение примерно 5–6 часов после облучения. Поэтому для квадратичного члена был предложен дополнительный коэффициент в виде G-функции [1, 21, 22], которая учитывает время, необходимое для репарации повреждений, то есть учитывает мощность дозы:

$$\mu = C + \alpha \cdot D_L + \beta \cdot G(x) \cdot D_L^2, \quad (2)$$

$$G(x) = 2/x^2 \cdot [x - 1 + e^{-x}], \quad (3)$$

$$\text{при этом } x = t / t_0, \quad (4)$$

где t — время (длительность) облучения, t_0 — среднее время жизни разрывов, которое, как было показано, составляет порядка 2-х часов.

Когда доза накапливается в течение длительного времени, $G(x)$ уменьшается практически до нуля. Следовательно, даже если пролонгированное облучение происходит с высокой дозой ($>1,0$ Гр), зависимость частоты транслокаций от дозы становится линейной:

$$\mu_i = C + \alpha \cdot D_L. \quad (5)$$

Кроме того, очевидно, что при действии редкоизирующего излучения в небольших дозах ($<0,3$ Гр), но с высокой мощностью большинство aberrаций возникает при прохождении одиночных ионизирующих треков, так что зависимость приближается к линейной.

Таким образом, зависимость, близкая к линейной, наблюдается, когда имело место пролонгированное облучение (длительность облучения составляла сутки, месяцы, годы), в том числе с высокими накопленными дозами (до 2–3 Гр), или в случае острого облучения с низкими дозами, когда не было выявлено острого лучевого синдрома. Поэтому для ретроспективной оценки доз в случае внутреннего воздействия $^{89,90}\text{Sr}$ принципиальное значение имеет оценка линейного коэффициента α .

Как показывает анализ экспериментальных данных [1], линейный коэффициент в формуле 5 будет одинаков как при исследовании зависимости частоты транслокаций от дозы, так и при анализе зависимости выхода нестабильных aberrаций (дицентриков, колец) от дозы. Как отмечается в публикациях [23, 24], соотношение дицентриков и транслокаций, индуцированных облучением, составляет примерно 1:1, поэтому можно ожидать схожих коэффициентов в зависимости «доза-эффект». Согласно данным по дицентрикам, для высокоэнергетических гамма-лучей линейный коэффициент для транслокаций в случае равномерного пролонгированного облучения составляет 0,015–0,020 Tr/GE на Гр [25], что может быть использовано для перехода от частоты транслокаций к дозе на лимфоциты. В работе [26] рекомендованная величина составляет ~0,015.

Таким образом, на основании (5) и с учетом фоновых значений для соответствующего возраста ($\mu_0(\tau_s)$), доза на Т-лимфоциты находится по формуле:

$$D_L = \frac{[\mu_i - \mu_0(\tau_s)] - [C - \mu_0(\tau_s)]}{\alpha}. \quad (6)$$

Поскольку свободный член C обусловлен в основном частотой фоновых транслокаций, то выражение $[C - \mu_0(\tau_s)]$ принимается близким к нулю, поэтому:

$$D_L = \frac{\mu_{i,age}}{\alpha}. \quad (7)$$

Ниже рассматриваются подходы к оценкам коэффициентов α .

Оценки параметра α , полученные при остром внешнем гамма-облучении лимфоцитов доноров *in vitro*

В последнее время появился ряд исследований, направленных на получение калибровочных кривых для транслокаций, оцененных методом FISH при условии стандартизации [1, 9, 20], которая предполагает острое облучение, применение линейно-квадратичной модели, стандартные статистические подходы и т.д. Для использования

параметров этих зависимостей для ретроспективной дозиметрии нужно, чтобы транслокации были просчитаны в стабильных клетках, где отсутствуют нестабильные aberrации, препятствующие прохождению клеточного цикла. Поскольку при пролонгированном облучении зависимость выхода транслокаций от дозы близка к линейной, то из полученных параметров линейно-квадратичной зависимости для перехода от частоты транслокаций к дозе на лимфоциты следует рассмотреть линейный коэффициент α .

В статье [9] приводится обзор параметров калибровочных кривых для транслокаций (определяли коэффициенты α и β линейно-квадратичной зависимости), полученных методом FISH после вычитания фоновых значений. Такие работы единичны, они также отличаются подходами к учету транслокаций (Tr). В таблице 1 приведены результаты наиболее подходящих цитогенетических исследований, где коэффициент α был статистически значимо определен при облучении лимфоцитов *in vitro*. Во всех случаях авторы проводили облучение донорской крови от источника ^{60}Co с высокой мощностью дозы, время облучения — минуты, доза-эффект описывалась линейно-квадратичной зависимостью (формула 1). Как следует из таблицы 1, разброс значений α значительный (от 0,012 до 0,0447), при этом медианное значение равно 0,0178 (95% 0,012–0,044) Tr/GE на Гр.

Оценки параметра α , полученные при облучении человека *in vivo*

При облучении *in vivo* доза на Т-лимфоциты и другие органы рассчитывается на основе дозиметрических измерений. При этом измерения дозы проводятся не непосредственно в клетках или тканях-мишенях, а с помощью расположенного близко к телу дозиметра (у профессионалов), или при измерении содержания радионуклида в организме у населения (измерение содержания ^{90}Sr в организме жителей прибрежных сел реки Теча), или при восстановлении гамма-полей и спектров излучений, как в случае ядерной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки.

Острое внешнее облучение сложного спектра с высокой мощностью (население Хиросимы и Нагасаки)

При атомной бомбардировке имело место острое однократное облучение населения с высокой мощностью дозы и разной ЛПЭ. Поэтому для анализа дозовой зависимости необходимо вводить коэффициенты, учитывающие относительную биологическую эффективность (ОБЭ) излучения, что вносит дополнительную неопределенность в оценки доз. Кроме того, известно, что плотноионизирующее излучение приводит к большому числу комплексных (сложных) повреждений ДНК и хромосом [18, 19]. Это затрудняет прямое использование этих данных для случаев редкоизирующего излучения. С другой стороны, когорта облученных вследствие атомных бомбардировок является наиболее изученной, поэтому результаты цитогенетических исследований заслуживают внимания. Анализ зависимости от дозы частоты стабильных хромосомных aberrаций для жителей Хиросимы и Нагасаки проводился начиная с 60-х годов XX века. Результаты публиковались по мере накопления цитогенетических данных и/или улучшения системы расчета индивидуальных доз [31–34]. Анализ цитогенетических данных в интересующем нас

Таблица 1. Значения линейного коэффициента α (Tr/GE на Гр) линейно-квадратичной зависимости частоты транслокаций (с поправкой на фоновые значения) от дозы на лимфоциты

Коэффициент $\alpha \pm SE$	Количество наблюдений, n	Значения, комментарии	Источник
$0,0119 \pm 0,0083$ CV = 70%	2	Учитывали только реципрокные транслокации во всех клетках (стабильные и нестабильные). $\mu_i = (0,0014 \pm 0,0005) + (0,0119 \pm 0,0083) D_L + (0,0357 \pm 0,0135) D_L^2$	[27]
$0,0178 \pm 0,0037$ CV = 21%	5	Учитывали все простые транслокации и относили ко всем клеткам (стабильные и нестабильные). Сложные транслокации конвертировали в эквивалентное число простых транслокаций. $\mu_i = (0,0005 \pm 0,0001) + (0,0178 \pm 0,0037) D_L + (0,0901 \pm 0,0054) D_L^2$	[9]
$0,0152 \pm 0,0108$ CV = 71%	11	Учитывали все простые транслокации только в стабильных клетках. $\mu_i = (0,0001 \pm 0,0021) + (0,0152 \pm 0,0108) D_L + (0,0809 \pm 0,0061) D_L^2$	[28]
$0,0447 \pm 0,0144$ CV = 30%	1	Учитывали все простые транслокации и относили только к стабильным клеткам. $\mu_i = (0,001 \pm 0,0008) + (0,0447 \pm 0,0144) D_L + (0,0142 \pm 0,0195) D_L^2$	[29]
$0,0343 \pm 0,0107$ CV = 31%	5	Учитывали все простые транслокации и относили ко всем клеткам (стабильные и нестабильные). Сложные транслокации конвертировали в эквивалентное число простых транслокаций. Не делали коррекцию на фоновые транслокации. $\mu_i = (0,0040 \pm 0,0017) + (0,0343 \pm 0,0107) D_L + (0,0779 \pm 0,0052) D_L^2$	[30]

Таблица подготовлена авторами по данным источников [9, 27–30]

Примечание: n — число доноров крови, взрослые люди в возрасте от 25 до 45 лет.

ключе (но с использованием рутинной окраски хромосом по Гимзе) был выполнен в работе [34], где в качестве стабильных учитывались реципрокные транслокации, перичентрические инверсии или небольшие делеции (или их комбинации). Подсчитывались транслокации в стабильных клетках, то есть в клетках без дицентриков и колец. Зависимость «доза-эффект» описывалась линейно-квадратичной функцией (формула 1). Всего в исследование включили 1703 человека. Индивидуальные эквивалентные дозы рассчитывались с поправкой на ОБЭ нейтронов и γ -излучения. Максимальные индивидуальные дозы составляли 1,5 Зв. Получены следующие значения линейного коэффициента:

Для жителей Хиросимы $\alpha = 0,03915 \pm 0,00315$ Tr на клетку на Зв.

$$\mu_i = (0,01274 \pm 0,01399) + (0,03915 \pm 0,00315) D_L + (0,00970 \pm 0,00155) D_L^2.$$

Для жителей Нагасаки $\alpha = 0,02350 \pm 0,00246$ Tr на клетку на Зв.

$$\mu_i = (0,01274 \pm 0,011399) + (0,02350 \pm 0,00246) D_L + (0,01870 \pm 0,00099) D_L^2.$$

В целом эти значения выше, чем те, которые получены для калибровочных кривых (табл. 1), но попадают в диапазон разброса их значений.

Последний анализ данных, полученных с использованием FISH и обновленной версии дозиметрической системы, был выполнен в работе [35]. Учитывались реципрокные и нереципрокные транслокации, вставки (инсерции) и сложные обмены. Рассчитывался относительный показатель частоты транслокаций ERR (excess relative rate) с поправкой на фон. Параметры «доза-эффект» для ERR не могут быть напрямую использованы для количественного сравнения с данными литературы, однако авторами были найдены интересные закономерности. Показано, что линейно-квадратичная зависимость частоты транслокаций (в терминах ERR) от дозы наблюдалась до 1,25 Гр. Далее зависимость имела более сложный характер. Было показано, что возраст на момент облучения является значимым фактором, влияющим на параметры «доза-эффект». Минимальные значения частоты транслокаций на 1 Гр наблюдались в группе детей 0–5 лет, затем частота возрастала и вновь снижалась после 25 лет.

Длительное внешнее γ -облучение с низкой мощностью дозы (профессионалы)

Анализ выполнен в работе [36], в исследование были включены рабочие-мужчины ($n = 459$), доза до 1,6 Гр (накопленную дозу определяли на основании данных индивидуальных дозиметров как дозу на ККМ). Используя метод FISH, подсчитывали простые транслокации Tr в стабильных клетках в расчете на GE. Данные описывались линейной регрессией (распределение Пуассона по частоте транслокаций проверялось для каждой дозовой группы). Для расчетов использовали модуль AMFIT программы EPICUR: $\alpha = 0,01174 \pm 0,00164$

Эти значения попадают в нижнюю границу интервала оценок коэффициента α по калибровочным кривым *in vitro*.

Длительное внешнее и внутреннее облучение жителей прибрежных сел реки Теча (Южный Урал) со снижающейся мощностью дозы

Жители прибрежных сел реки Теча пострадали от радиационного воздействия (смешанное γ -, β -облучение с низкой мощностью дозы, как внешнее, так и внутреннее) после сбросов радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку Течу в 50-е годы прошлого века. Внешнее облучение было более выражено в верховьях реки Теча, недалеко от места сбросов радиоактивных отходов. Однако на всем протяжении реки основной вклад в дозу внутреннего облучения ККМ вносили $^{89,90}\text{Sr}$. Анализ дозовых зависимостей был выполнен в 2023 г. и подробно описан [37]. Использовали объединенные данные за длительный период исследований с 1994 по 2021 г. (197 доноров, 212 проб крови). Для каждого донора рассчитывали дозу на Т-лимфоциты с учетом возрастной динамики и кинетики Т-клеточных популяций. Учитывали простые транслокации и комплексные обмены в стабильных клетках. Как и в упомянутом выше исследовании [33], зависимость частоты транслокаций от дозы описывали линейной регрессией (распределение Пуассона по частоте транслокаций проверяли для каждой дозовой группы); для расчетов использовали модуль AMFIT программы EPICUR.

В таблице 2 представлены значения линейных коэффициентов α -зависимости «доза-эффект» для доноров разного возраста на момент начала облучения в 1950 г.

Наиболее низкие значения частоты транслокаций на 1 Гр дозы на Т-лимфоциты получены для детей первых лет жизни (табл. 2). Максимальные значения наблюдались в группе от 5 до 18 лет. Данные таблицы 2 не противостоят результатам, полученным *in vitro* (табл. 1) и *in vivo* для профессионалов [36]. Следует отметить, что эти данные согласуются с результатами по оценке влияния возраста на момент облучения на частоту транслокаций в японской когорте [35], где наблюдались относительно низкие значения ERR на 1 Гр у детей первых лет жизни, последующее возрастание частоты транслокаций и последующее снижение у взрослых после 25 лет.

Подводя итоги, следует отметить, что описанные в литературе калибровочные кривые *in vitro* были получены при облучении проб крови с высокой мощностью дозы (облучение длится минуты). В качестве доноров были взяты взрослые люди в возрасте от 25 до 45 лет. Число доноров для построения одной калибровочной кривой невелико (максимум 11 человек [7], из которых для двух доноров были получены резко выпадающие значения, отличающиеся от остальной группы почти в 10 раз). International Organization for Standardization (ISO) [7] рекомендует лабораториям, занимающимся биодозиметрией, разрабатывать собственные калибровочные кривые, учитывающие методы окраски и подсчета транслокаций, принятые в лаборатории, и возрастной диапазон испытуемых. Примерами такой работы можно считать [20, 30].

Оценки, полученные *in vivo*, базируются на исследовании большого числа доноров, но точность дозовых оценок значительно ниже. В этих исследованиях значения параметров могут меняться при усовершенствовании дозиметрических подходов, как это делается при исследованиях японской когорты и исследованиях на реке Тече.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕХОДА ОТ ДОЗЫ НА Т-ЛИМФОЦИТЫ (ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ) К ДОЗЕ НА КРИТИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ

В случае неравномерного внутреннего облучения доза на Т-лимфоциты не совпадает с дозой на другие органы и ткани, из которых наибольший интерес представляет доза на ККМ. Коэффициент (B_{org}) позволяет перейти от дозы на лимфоциты (D_L) к дозе на орган (D_{org}). Таким образом, с учетом формулы (7) доза на конкретный орган на основе цитогенетических данных будет рассчитываться по формуле:

$$D_{org} = D_L \cdot B_{org}(sex, \tau_1, \tau_s) = \frac{\mu_{L,age}}{\alpha} B_{org}(sex, \tau_1, \tau_s). \quad (8)$$

Таблица 2. Значения коэффициента α -линейной зависимости частоты транслокаций от дозы на Т-лимфоциты для жителей прибрежных сел реки Теча

Возраст на начало облучения, лет	Число проб	Число транслокаций на GE на 1 Гр $\alpha \pm SE$ (95% ДИ)
0–5	58	0,0093 $\pm$ 0,013 (0,0067–0,0119)
5–18	108	0,0153 $\pm$ 0,0015* (0,0124–0,0183)
18–38	46	0,0119 $\pm$ 0,0029 (0,0063–0,0178)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным [37]

Примечание: * статистически значимые различия относительно группы 0–5 лет.

Формирование дозы на различные популяции Т-клеток при длительном внутреннем неравномерном облучении (на примере ^{90}Sr)

Если облучение произошло десятилетия назад, то в крови донора находится смесь Т-лимфоцитов, которые являются потомками Т-клеток, облучившихся в разной дозе. Можно выделить две группы Т-лимфоцитов, доза на которые различается наиболее существенно в случае локального облучения ККМ ^{90}Sr :

(1) Т-лимфоциты — потомки лимфоцитов, сформированных (вышедших из тимуса) до начала облучения. Их доля может быть весьма существенна, если облучение произошло в подростковом и зрелом возрасте. Несмотря на то что продолжительность жизни отдельных лимфоцитов составляет несколько лет (варьирует в различных субпопуляциях) [38–40], Т-лимфоциты способны пролиферировать в периферических лимфоидных органах, поддерживая количественное постоянство периферического пула Т-клеток [41, 42] на фоне резкого возрастного снижения продукции тимуса [39, 40, 43]. Эти Т-лимфоциты облучаются только при циркуляции в организме, проводя определенное время, в том числе и в костном мозге.

(2) Т-лимфоциты, потомки прогениторов (стволовых клеток), облучившихся в ККМ после попадания ^{90}Sr в организм. Дозовая нагрузка на них значительно выше, чем на Т-лимфоциты из первой группы, поскольку ^{90}Sr накапливается в костной ткани и локально облучает ККМ, включая Т-прогениторы. После прохождения стадий дифференцировки, пролиферации в ККМ и в тимусе сформированные Т-лимфоциты продолжают циркулировать в организме, часть из них пролиферирует, и их потомки оказываются в пробе крови донора через десятилетия после начала облучения.

В работах [4, 6, 37, 44] подробно описаны подходы к моделированию динамики и биокинетики Т-клеток на основе концепции Т-клеточного рода, когда единицей моделирования является прогенитор и все его потомки (потенциальные носители стабильной аберрации). Модельные подходы позволяют определить взвешивающие коэффициенты для этих двух групп Т-лимфоцитов и оценивать средневзвешенную дозу на Т-лимфоциты. Оценки опираются на расчеты доз на ККМ и другие органы и ткани на основе дозиметрических и биокинетических моделей для ^{90}Sr [45, 46].

Оценка коэффициентов перехода от дозы на Т-лимфоциты (D_L) к дозе на критические органы на примере ^{90}Sr

Оценка коэффициентов перехода от дозы на Т-лимфоциты к дозе на критические органы (B_{org}) на примере ^{90}Sr была описана нами ранее [10]. Этот коэффициент представляет собой отношение соответствующих дозовых коэффициентов, то есть значений накопленной дозы в случае единичного поступления радионуклида. Для однократного поступления используется формула:

$$B_{org}(sex, \tau_1, \tau_s) = \frac{DK_{org}(sex, \tau_1, \tau_s)}{DK_L(sex, \tau_1, \tau_s)}, \quad (9)$$

где τ_1 — возраст донора на момент поступления ^{90}Sr (лет), τ_s — возраст донора на момент забора крови для цитогенетического исследования FISH,

$DK_{org}(sex, \tau_1, \tau_s)$ — доза, накопленная в органе org за период времени $(\tau_s - \tau_1)$ после однократного поступления с пищей 1 Бк ^{90}Sr ; рассчитывается с использованием дозиметрической [45] и биокинетической моделей [46], учитывающих пол (sex) и возраст индивида;

$DK_L(sex, \tau_1, \tau_s)$ — средневзвешенная доза, накопленная за период времени $(\tau_s - \tau_1)$ в ряду поколений Т-клеток после однократного поступления с пищей 1 Бк ^{90}Sr ; рассчитывается с использованием модели возрастной динамики и кинетики Т-клеток, а также известных значений доз D_{org} для органов и тканей, где Т-клетки проводят какое-то время [47]; Гр/Бк. Для расчетов использовалась компьютерная программа «Лимфоциты». Численные значения $DK_L(sex, \tau_1, \tau_s)$ для ^{90}Sr представлены в работе [47].

В случае хронического поступления рассчитывали сумму значений доз от поступления активности $A_i(t)$ в каждый выделенный период времени. Поэтому для B_{org} имеем:

$$B_{org}(\tau_1, \tau_s) = \frac{\sum_{t_1}^{t_s} [DK_{org}(sex, \tau_1, \tau_s) \cdot A_i(t)]}{\sum_{t_1}^{t_s} [DK_L(sex, \tau_1, \tau_s) \cdot A_i(t)]}. \quad (10)$$

Очевидно, что в случае равномерного поступления значения $A_i(t)$ в числителе и знаменателе формулы (10) сокращаются, поэтому:

$$B_{org}(\tau_1, \tau_s) = \frac{\sum_{t_1}^{t_s} [DK_{org}(sex, \tau_1, \tau_s)]}{\sum_{t_1}^{t_s} [DK_L(sex, \tau_1, \tau_s)]}. \quad (11)$$

Однако если хроническое поступление было неравномерным (функция $A_i(t)$ не является константой), коэффициент B_{org} должен рассчитываться с учетом этой функции.

Численные значения коэффициентов B_{org}^{Sr} , связывающих дозу на Т-лимфоциты и дозу на ККМ, были рассчитаны и проанализированы для $^{89,90}\text{Sr}$ (B_{rbm}^{Sr}) [10]. Оказалось, что коэффициенты B_{rbm}^{Sr} существенно зависят от возраста на момент поступления $^{89,90}\text{Sr}$. Чем старше человек на начало облучения, тем в большей мере цитогенетическая доза отличается от дозы на ККМ, так как коэффициент B_{rbm}^{Sr} увеличивается с возрастом и может превышать значения 5. Это связано с возрастной динамикой Т-клеточных популяций. Только для новорожденных и детей первых лет жизни правомерно допущение, что цитогенетическая доза соответствует дозе на ККМ, а значения B_{rbm}^{Sr} близки к единице.

Пол не оказывает существенного влияния на B_{rbm}^{Sr} . Если однородное поступление было растянуто во времени на полгода, то это существенно не влияло на значение B_{rbm}^{Sr} . Изучение влияния более длительного поступления ^{90}Sr на B_{rbm}^{Sr} (до 5 лет) показало, что наиболее чувствительной группой являются подростки 15 лет. Для них различия B_{rbm}^{Sr} в случае однократного и 5-летнего равномерного поступления ^{90}Sr составляют около 13%.

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ОЦЕНОК ДОЗ ПРИ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ БИОДОЗИМЕТРИИ, НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

В случае острого гамма-облучения всего тела подходы к неопределенности оценки доз подробно описаны в [7]. Учитываются неопределенности всех входящих параметров: неопределенность оценки частоты транслокаций, неопределенность калибровочной кривой и неопределенность оценки фоновой частоты транслокаций,

характерной для конкретного возраста. Эти подходы позволяют оценивать границы 95% доверительного интервала (ДИ) дозы облучения Т-лимфоцитов, которая мало отличается от дозы на ККМ и другие органы и ткани. Наиболее простой метод [48] основан на оценках нижней и верхней границы ДИ частоты хромосомных aberrаций (в приближении распределения Пуассона) и сопоставления их с ДИ калибровочной кривой. При этом ширина ДИ для частоты хромосомных aberrаций выбирается равной 83%, что дает 95% ДИ при переходе к оценке неопределенности доз [49]. Более сложным является метод распространения неопределенностей, или дельта-метод [1, 7], который основан на оценках вариаций (и ковариаций) параметров калибровочной кривой и дисперсии частоты aberrаций в терминах стандартного отклонения. При этом 95% ДИ оценки дозы рассчитывается в приближении нормального распределения. Это консервативный метод, применяемый, например, при использовании «чужих» калибровочных кривых.

Необходимость перехода от дозы облучения Т-лимфоцитов к дозе на другие органы и ткани актуальна для неравномерного внешнего и внутреннего облучения.

Для случая неравномерного (частичного) *внешнего облучения* рассматриваются сценарии локального облучения различных сегментов тела человека, содержащих ККМ (например, грудина, область таза, голова и др.). Однако все предложенные статистические методы оценки дозы, накопленной тканями в облученном участке (с оценкой их неопределенности), базируются на анализе дицентриков, то есть должны применяться в короткий период времени после воздействия [1, 50]. Методы базируются на использовании «загрязненного» метода Пуассона, который позволяет оценить дозу, учитывая распределение дицентриков среди всех пораженных клеток, и дает дополнительную информацию об облучаемом объеме тела и ККМ. Вышеназванные методы, в частности, с использованием Байесовского подхода [51], реализованы в компьютерных программах BiodoseTool, DoseEstimate, CABAS [50–53]. Применимость этих статистических методов для ретроспективной дозиметрии внутреннего облучения (с использованием частоты транслокаций) вызывает большие сомнения, поскольку, как отмечалось выше, к моменту забора крови различные субпопуляции лимфоцитов накопили разные дозы в зависимости возраста донора на момент поступления ^{90}Sr , и распределение Пуассона невозможно разделить на две составляющие.

При неравномерном *внутреннем облучении*, как в случае с ^{90}Sr , суммарная неопределенность должна включать в том числе неопределенность оценок коэффициента B_{org} (формула 11). В настоящее время подходы к ее оценке разрабатываются. Это является одним из важных направлений нашей работы. Следует отметить, что свой вклад в неопределенность дозовых оценок вносят индивидуальные различия доноров по способности репарировать повреждения ДНК (индивидуальные различия в эффективности ферментов репарации), а также стиль жизни доноров, который определяет встречаемость иных эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на фоновую частоту транслокаций.

Суммарная неопределенность определяет порог индивидуальных доз, которые можно детектировать с использованием метода FISH (минимально детектируемая величина). В обзоре Edwards et al. [26] указывается, что с применением FISH могут быть измерены надфоновые индивидуальные дозы порядка 0,5 Гр. В целом

в обзорах по применению методов ретроспективной дозиметрии отмечается детектируемая величина индивидуальной дозы 0,25–0,3 Гр [54–57] или 0,25–0,4 Гр [3]. Для случая внутреннего облучения ^{90}Sr эта величина должна быть ожидаемо выше.

Для целей ретроспективной дозиметрии востребованы не только индивидуальные, но и среднегрупповые оценки доз с использованием метода FISH. Такие оценки используются в случае радиационных аварий, в которых пострадали большие группы населения, или есть необходимость оценить средние дозы в каком-либо населенном пункте с условно равномерным уровнем загрязнения/облучения. При таком среднегрупповом подходе суммируется общее число транслокаций, обнаруженных у всех доноров из группы, а также суммируется число фоновых транслокаций в соответствии с возрастом каждого донора группы. Разность этих показателей считается радиационно индуцируемыми транслокациями и относится к общему числу просчитанных в группе геном-эквивалентов. Такой подход позволяет избежать нулевых и отрицательных значений, которые часто возникают при вычитании фона на индивидуальном уровне при низких дозах облучения, что позволяет значительно снизить порог обнаружения надфоновой дозы. Однако среднегрупповой подход требует тщательного формирования групп с максимально схожими условиями облучения.

Среднегрупповые оценки могут быть также использованы для валидации индивидуализированных дозовых оценок, полученных с использованием моделей и/или других методов ретроспективной дозиметрии, к которым относятся: восстановление внешней дозы в органах и тканях человека по уровню загрязнения почвы (включает расчеты с использованием фантомов тела человека); восстановление внутренних доз по загрязнению рационов питания (включают использование дозиметрических и биокинетических моделей); использование других методов биодозиметрии, таких как метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) применительно к эмали зубов; дозиметрия с использованием материалов, чувствительных к ионизирующему излучению (например,

термолюминесцентная дозиметрия с использованием образцов керамики). Примером использования цитогенетических данных для целей валидации доз внешнего облучения являются исследования на реке Тече [58, 59], где показана хорошая сходимости результатов оценки доз облучения членов эпидемиологических когорт, оцененных на основе прямых измерений гамма-полей, моделей облучения тела человека, данных цитогенетических исследований FISH, исследований зубной эмали методом ЭПР и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переход от частоты транслокаций к дозовым оценкам является сложной задачей, особенно в случае неравномерного внутреннего облучения с низкой мощностью дозы. Коэффициенты перехода от частоты хромосомных транслокаций к дозе на Т-лимфоциты (α) и далее от дозы на Т-лимфоциты к дозе на органы и ткани (B_{org}) определяются по независимым наборам данных и опираются на разные подходы.

Коэффициент α требует экспериментального определения параметров калибровочных кривых, его оценки широко варьируют, зачастую отличаясь в разы; кроме того, значения зависят от конкретной методики FISH. Не описаны калибровочные кривые, полученные *in vitro*, для детей и подростков на время облучения, хотя параметры для них могут отличаться от параметров для взрослых. Нет калибровочных кривых, полученных *in vitro*, при длительном облучении с низкой мощностью дозы. Ввиду небольшого числа доноров кривые могут давать систематическое смещение параметров «доза-эффект».

Оценка коэффициента B_{org} опирается на набор моделей, которые, в свою очередь, базируются на большом объеме экспериментальных данных по физиологии человека, его минеральном обмене, анатомическом строении органов и т.д. Коэффициенты существенно зависят от возраста на момент облучения. На настоящий момент остаются не разработанными подходы к оценке их неопределенностей.

Литература / References

1. IAEA, International Atomic Energy Agency. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. EPR-Biodosimetry. IAEA, Vienna, Austria. 2011.
2. Giussani A, Lopez MA, Romm H, Testa A, Ainsbury EA, Degteva M, et al. Eurados review of retrospective dosimetry techniques for internal exposures to ionising radiation and their applications. *Radiat Environ Biophys.* 2020;59(3):57–387. <https://doi.org/10.1007/s00411-020-00845-y>
3. Nakayama R, Abe Y, Goh Swee Ting V, Nakayama R, Takebayashi N, Nakata A, A Riyoshi K et al. Cytogenetic Biodosimetry in Radiation Emergency Medicine: 4. Overview of Cytogenetic Biodosimetry. *Radiation Environment and Medicine.* 2022;11(2):91–103. https://doi.org/10.51083/radiatenvironmed.11.2_91
4. Tolstykh EI, Degteva MO, Vozilova AV, Anspaugh LR. Local bone marrow exposure: how to interpret the data on stable chromosome aberrations in circulating lymphocytes? (some comments on the use of FISH method for dose reconstruction for Techa river side Residents). *Radiat Environ Biophys.* 2017;56(4):389–403. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0712-7>
5. Tolstykh EI, Degteva MO, Vozilova AV, Akleyev AV. Interpretation of FISH Results in the Case of Nonuniform Internal Radiation Exposure of Human Body with the Use of Model Approach. *Russian Journal of Genetics.* 2019;55(10):1227–33. <https://doi.org/10.1134/S1022795419100132>
6. Tolstykh EI, Vozilova AV, Akleyev AV, Zalyapin VI. Model of age-dependent dynamics and biokinetics of T-cells as natural biodosimeters. *Radiat Environ Biophys.* 2024 Aug;63(3):405–21. <https://doi.org/10.1007/s00411-024-01072-5>
7. Radiological protection — Performance criteria for laboratories using Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) translocation assay for assessment of exposure to ionizing radiation. ISO 20046. 2019.
8. Sigurdson AJ, Ha M, Hauptmann M, Bhatti P, Sram RJ, Beskid O, et al. International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat Res.* 2008;652(2):112–21. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.01.005>
9. Goh VST, Fujishima Y, Abe Y, Sakai A, Yoshida MA, Ariyoshi K et al. Construction of fluorescence in situ hybridization (FISH) translocation dose-response calibration curve with multiple donor data sets using R, based on ISO 20046:2019 recommendations. *Int J Radiat Biol.* 2019;95(12):1668–84. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1664788>
10. Толстых ЕИ. Переход от частоты хромосомных транслокаций в Т-лимфоцитах к дозе на костный мозг в отдаленные сроки после внутреннего облучения $^{89,90}\text{Sr}$. *Радиационная гигиена.* 2024;17(2):53–63. Tolstykh E. I. Conversion from the frequency of chromosome translocations in T-lymphocytes to the bone marrow dose in the long-term period after internal $^{89,90}\text{Sr}$ exposure. *Radiation*

- Hygiene*. 2024;17(2):53–63 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21514/1998-426X-2024-17-2-53-63>
11. Tucker JD, Morgan WF, Awa AA, Bauchinger M, Blakey D, Cornforth MN, et al. PAINT: a proposed nomenclature for structural aberrations detected by whole chromosome painting. *Mutat Res*. 1995 Jun;347(1):21–4.
[https://doi.org/10.1016/0165-7992\(95\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0165-7992(95)90028-4)
 12. Savage JR, Tucker JD. Nomenclature systems for FISH-painted chromosome aberrations. *Mutat Res*. 1996 Nov;366(2):153–61.
[https://doi.org/10.1016/S0165-1110\(96\)90036-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1110(96)90036-6)
 13. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature and Reporting. *Methods Mol Biol*. 2017;1541:303–9.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6703-2_24
 14. Нугис ВЮ. FISH-метод: способ цитогенетической ретроспективной оценки дозы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(4):671–8.
 Nugis VYu. FISH-method: technique of cytogenetic retrospective dose evaluation (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(4):671–8 (In Russ.).
 EDN: [YPYFKV](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6703-2_24)
 15. Fomina J, Darroudi F, Natarajan AT. Accurate detection of true incomplete exchanges in human lymphocytes exposed to neutron radiation using chromosome painting in combination with a telomeric PNA probe. *Int J Radiat Biol*. 2001;77(12):1175–83.
<https://doi.org/10.1080/09553000110083951>
 16. Vozilova AV, Krivoschapova YV. Investigation of the Frequency of Inversions and Complex Translocations in T-Lymphocytes in Exposed Residents of the Southern Urals. *Biology Bulletin*. 2023;(50):2979–85.
<https://doi.org/10.1134/s1062359023110237>
 17. Pouzoulet F, Roch-Lefèvre S, Giraudet AL, Vaurijoux A, Voisin P, Buard V et al. Monitoring translocations by M-FISH and three-color FISH painting techniques: a study of two radiotherapy patients. *J Radiat Res*. 2007;48(5):425–34.
<https://doi.org/10.1269/jrr.07013>
 18. Сотник НВ, Азизова ТВ, Жунтова ГВ. Биоиндикация внутреннего облучения при аварийном поступлении радионуклидов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019;21(4):540–7.
 Sotnik NV, Azizova TV, Zhuntova GV. Bioindication of internal radiation exposure following accidental radionuclide intake. *Extreme Medicine*. 2019;21(4):540–7 (In Russ.).
 EDN: [YZWAFI](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6703-2_24)
 19. Hada M, Wu H, Cucinotta FA. mBAND analysis for high- and low-LET radiation-induced chromosome aberrations: a review. *Mutat Res*. 2011;711(1–2):187–92.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.12.018>
 20. Нугис ВЮ, Снигирева ГП, Ломоносова ЕЕ, Козлова МГ, Никитина ВА. Трехцветный FISH-метод: кривые доза-эффект для транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови после гамма-облучения in vitro. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021;5:12–20.
 Nugis VY, Snigiryova GP, Lomonosova EE, Kozlova MG, Nikitina VA. Three-Color FISH Method: Dose-Effect Curves for Translocations in Peripheral Blood Lymphocyte Cultures after Gamma-Irradiation In Vitro. *Medical Radiology and radiation safety*. 2021;5:12–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-5-12-20>
 21. Lea DE, Catcheside DG. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*. *Journal of Genetics*. 1942; 44(2):216–45.
<https://doi.org/10.1007/BF02982830>
 22. Bauchinger M, Schmid E, Dresch J. Calculation of the dose-rate dependence of the decentric yield after Co gamma-irradiation of human lymphocytes. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1979;35(3):229–33.
<https://doi.org/10.1080/09553007914550261>
 23. Bauchinger M, Schmid E, Zitzelsberger H, Braselmann H, Nahrstedt U. Radiation-induced chromosome aberrations analysed by two-colour fluorescence in situ hybridization with composite whole chromosome-specific DNA probes and a pancen-tromeric DNA probe. *Int J Radiat Biol*. 1993;64(2):79–184.
<https://doi.org/10.1080/09553009314551271>
 24. Fernández JL, Campos A, Goyanes V, Losada C, Veiras C, Edwards AA. X-ray biological dosimetry performed by selective painting of human chromosomes 1 and 2. *Int J Radiat Biol*. 1995;67(3):295–302.
<https://doi.org/10.1080/09553009514550351>
 25. Sasaki MS. Advances in the biophysical and molecular bases of radiation cytogenetics. *Int J Radiat Biol*. 2009;85(1):26–47.
<https://doi.org/10.1080/09553000802641185>
 26. Edwards AA, Lindholm C, Darroudi F, Stephan G, Romm H, Barquinero J, et al. Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005;113(4):396–402.
<https://doi.org/10.1093/rpd/nch452>
 27. Lindholm C, Luomahaara S, Koivistoinen A, Illus T, Edwards AA, Salomaa S. Comparison of dose-response curves for chromosomal aberrations established by chromosome painting and conventional analysis. *Int J Radiat Biol*. 1998;74(1):27–34.
<https://doi.org/10.1080/095530098141690>
 28. Barquinero JF, Beinke C, Borrás M, Buraczewska I, Darroudi F, Gregoire E, et al. RENEB biodosimetry intercomparison analyzing translocations by FISH. *Int J Radiat Biol*. 2017;93(1):30–5.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1222092>
 29. Rodríguez P, Montoro A, Barquinero JF, Caballín MR, Villaescusa I, Barrios L. Analysis of translocations in stable cells and their implications in retrospective biological dosimetry. *Radiat Res*. 2004;162(1):31–8.
<https://doi.org/10.1667/rr3198>
 30. Jeong SK, Oh SJ, Kang YR, Kim H, Kye YU, Lee SH, et al. Biological dosimetry dose-response curves for residents living near nuclear power plants in South Korea. *Sci Prog*. 2023;106(3):368504231198935.
<https://doi.org/10.1177/00368504231198935>
 31. Sposto R, Stram DO, Awa AA. An estimate of the magnitude of random errors in the DS86 dosimetry from data on chromosome aberrations and severe epilation. *Radiat Res*. 1991;128(2):157–69.
 PMID: 1947012
 32. Stram DO, Sposto R, Preston D, Abrahamson S, Honda T, Awa AA. Stable chromosome aberrations among A-bomb survivors: an update. *Radiat Res*. 1993;136(1):29–36.
 PMID: 8210335
 33. Awa A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment: studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993. *Stem Cells*. 1997;15 Suppl 2:163–73.
<https://doi.org/10.1002/stem.5530150724>
 34. Sasaki MS, Endo S, Ejima Y, et al. Effective dose of A-bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki as assessed by chromosomal effectiveness of spectrum energy photons and neutrons. *Radiat Environ Biophys*. 2006;45(2):79–91.
<https://doi.org/10.1007/s00411-006-0051-6>
 35. Sasaki MS, Endo S, Ejima Y, Saito I, Okamura K, Oka Y, et al. The Association of Radiation Exposure with Stable Chromosome Aberrations in Atomic Bomb Survivors Based on DS02R1 Dosimetry and FISH Methods. *Radiat Res*. 2023;199(2):170–81.
<https://doi.org/10.1667/RADE-22-00154.1>
 36. Tawn EJ, Curwen GB, Jonas P, Gillies M, Hodgson L, Cadwell KK. Chromosome Aberrations Determined by FISH in Radiation Workers from the Sellafield Nuclear Facility. *Radiat Res*. 2015;184(3):296–303.
<https://doi.org/10.1667/RR14125.1>
 37. Толстых ЕИ, Возилова АВ, Дегтева МО, Аклеев АВ. Зависимость частоты транслокаций в лимфоцитах крови от дозы и возраста на начало облучения у жителей прибрежных сел реки Теча. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2023;63(2):3184–95.
 Tolstykh EI, Vozilova AV, Degteva MO, et al. Dependence of the Translocation Frequency in Blood Lymphocytes on the Dose and Age at the Onset of Exposure in Residents of the Techa Riverside Settlements. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2023;63(2):3184–95 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S086980312302011X>
 38. Vrisekoop N, den Braber I, de Boer AB, Ruiter AF, Ackermans MT, van der Crabben SN, et al. Sparse production but preferential

- incorporation of recently produced naive T cells in the human peripheral pool. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(16):6115–20. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709713105>
39. De Boer RJ, Perelson AS. Quantification T lymphocyte turnover. *J Theor Biol*. 2013;(327):45–87. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.12.025>
 40. De Boer RJ, Tesselaar K, Borghans JAM. Better safe than sorry: Naive T-cell dynamics in healthy ageing. *Semin Immunol*. 2023;70:101839. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101839>
 41. Yan J, Greer JM, Hull R, O'Sullivan JD, Henderson RD, Read SJ, et al. The effect of ageing on human lymphocyte subsets: comparison of males and females. *Immun Ageing*. 2010;7:4. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-7-4>
 42. Den Braber I, Mugwagwa T, Vrisekoop N, Westera L, Mögling R, de Boer AB, et al. Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans. *Immunity*. 2012;36(2):288–97. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.02.006>
 43. Steinmann GG, Klaus B, Muller-Hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand J Immunol*. 1985;(22):563–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1985.tb01916.x>
 44. Tolstykh EI, Vozilova AV, Degteva MO, et al. Concept of T-cell genus as the basis for the analysis of FISH results after local bone marrow exposure. *Biology Bulletin*. 2020;47(11):1495–506. <https://doi.org/10.1134/S1062359020110151>
 45. Degteva MO, Tolstykh EI, Shishkina EA, Sharagin PA, Zalyapin VI, Volchkova AY, et al. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: General approach and application to active marrow exposure from bone-seeking beta-particle emitters. *PLoS One*. 2021;16(10):e0257605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257605>
 46. Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *J Radiol Prot*. 2015;35(1):87–127. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/1/87>
 47. Толстых ЕИ, Дегтева МО. Оценка доз облучения лимфоцитов и их предшественников при пероральном поступлении стронция-89,90. *Радиационная гигиена*. 2022;15(3):82–91. Tolstykh EI, Degteva MO. Estimation of radiation doses on lymphocytes and their progenitors after ingestion of strontium-89,90. *Radiation Hygiene*. 2022;15(3):82–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-3-82-91>
 48. Merkle W. Statistical methods in regression and calibration analysis of chromosome aberration data. *Radiat Environ Biophys*. 1983;21(3):217–33.
 49. Austin PC, Hux JE. A brief note on overlapping confidence intervals. *J Vasc Surg*. 2002;36(1):194–5. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.125015>
 50. Hernández A, Endesfelder D, Einbeck J, Puig P, Benadjaoud MA, Higuera M, et al. Biodose Tools: An R Shiny Application for Biological Dosimetry. 2023;99(9):1378–90. <https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2176564>
 51. Higuera M, Puig P, Ainsbury EA, Vinnikov VA, Rothkamm K. A new Bayesian model applied to cytogenetic partial body irradiation estimation. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016;168(3):330–6. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncv356>
 52. Ainsbury EA, Lloyd DC. Dose estimation software for radiation biodosimetry. *Health Phys*. 2010;98(2):290–5. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000346305.84577.b4>
 53. Deperas J, Szluinska M, Deperas-Kaminska M, Edwards A, Lloyd D, Lindholm C, et al. CABAS: a freely available PC program for fitting calibration curves in chromosome aberration dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;124(2):115–23. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm137>
 54. Gnanasekaran TS. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat Oncol J*. 2021;39(3):159–66. <https://doi.org/10.3857/roj.2021.00339>
 55. Beinke C, Siebenwirth C, Abend M, Port M. Contribution of Biological and EPR Dosimetry to the Medical Management Support of Acute Radiation Health Effects. *Appl Magn Reson*. 2022;(53):265–87. <https://doi.org/10.1007/s00723-021-01457-5>
 56. M'Kacher R, Colicchio B, Junker S, El Maalouf E, Heidingsfelder L, Plesch A, et al. High Resolution and Automatable Cytogenetic Biodosimetry Using In Situ Telomere and Centromere Hybridization for the Accurate Detection of DNA Damage: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5699. <https://doi.org/10.3390/ijms24065699>
 57. Herate C, Sabatier L. Retrospective biodosimetry techniques: Focus on cytogenetics assays for individuals exposed to ionizing radiation. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;(783):108287. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108287>
 58. Degteva MO, Shagina NB, Shishkina EA, Vozilova AV, Volchkova AY, Vorobiova MI, et al. Analysis of EPR and FISH studies of radiation doses in persons who lived in the upper reaches of the Techa River. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54(4):433–44. <https://doi.org/10.1007/s00411-015-0611-8>
 59. Degteva MO, Shishkina EA, Tolstykh EI, et al. Application of the EPR and FISH Methods to Dose Reconstruction for People Exposed in the Techa River Area. *Radiat Biol Radioecol*. 2017;57(1):30–41. English, Russian. <https://doi.org/10.7868/S0869803117010052>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.И. Толстых — основная идея статьи, написание текста, подготовка таблиц; Ю.Р. Ахмадуллина — анализ литературы, раздел по анализу хромосомных транслокаций, редактирование текста; П.А. Шарагин — анализ литературы, раздел по неопределенностям оценок доз; Е.А. Шишкина — раздел по неопределенностям оценок доз; А.В. Аклеев — обсуждение результатов, редактирование статьи

ОБ АВТОРАХ

Толстых Евгения Игоревна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4958-3214>
evgenia.tolstykh@yandex.ru

Ахмадуллина Юлия Рафисовна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4394-2228>
Akhmadullina@urcrm.ru

Шарагин Павел Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0002-1457-4916>
sharagin@urcrm.ru

Шишкина Елена Анатольевна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4464-0889>
lana@urcrm.ru

Аклеев Александр Васильевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-2583-5808>
akleyev@urcrm.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-15-21>

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *SPI1* И *GATA3* И СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ХЕЛПЕРОВ У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ

В.С. Никифоров^{1,2,✉}, А.И. Котикова^{1,2}, А.В. Аклев^{1,2}¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Введение. Влияние неблагоприятных факторов, в том числе ионизирующего излучения, приводит к нарушению экспрессии ключевых транскрипционных факторов и соотношения основных типов Т-хелперных клеток, что, в свою очередь, инициирует широкий спектр иммунопатологических расстройств.

Цель. Изучение экспрессии мРНК генов *SPI1* и *GATA3*, а также субпопуляционного состава Т-хелперов 1-го и 2-го типов у хронически облученных людей в период реализации отдаленных последствий радиационного воздействия.

Материалы и методы. Объектом изучения служили мононуклеарные клетки периферической крови, полученные от 98 жителей прибрежных сел реки Течи, среди которых были выделены группа облученных лиц (средняя накопленная доза облучения красного костного мозга составила $706,8 \pm 62,7$ мГр) и группа сравнения (доза облучения не превышала 70 мГр). Средний возраст людей на время проведения обследования составлял $71,1 \pm 0,9$ года (58–87 лет). Оценка относительного содержания мРНК исследуемых генов осуществлялась с использованием метода ПЦР-РВ. Исследование количества Т-хелперов 1-го и 2-го типов проводилось методом проточной цитометрии в составе популяций Т-хелперов центральной и эффекторной памяти.

Результаты. Отмечено снижение абсолютного и относительного количества Т-хелперов 2-го типа, входящих в состав Т-хелперов центральной памяти у хронически облученных лиц. У людей с накопленными дозами более 1000 мГр зафиксированы увеличение соотношения Th1/Th2 в популяции Т-хелперов центральной памяти по отношению к необлученным лицам ($p = 0,01$), а также положительная корреляционная связь между относительным содержанием Т-хелперов 2-го типа эффекторной памяти и экспрессией гена *GATA3*.

Выводы. Результаты исследования показывают, что изменения в субпопуляционном составе Т-хелперных клеток в отдаленные сроки у хронически облученных людей носят невыраженный характер. Однако эти изменения могут напрямую зависеть от суммарной поглощенной дозы облучения, что определяет перспективы для дальнейшего анализа состояния здоровья людей, подвергшихся хроническому облучению в высоких дозах.

Ключевые слова: экспрессия генов; хроническое облучение; Т-хелперы 1-го типа; Т-хелперы 2-го типа; река Теча; малые дозы

Для цитирования: Никифоров В.С., Котикова А.И., Аклев А. А. Экспрессия генов *SPI1* и *GATA3* и субпопуляционный состав Т-хелперов у хронически облученных людей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):15–21. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-15-21>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Исследование влияния хронического радиационного воздействия на состояние Т-клеточного звена иммунной системы человека» № 388-03-2023-112 от 19.01.2023 г.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России (протокол № 8 от 19.12.2022). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие на исследование в рамках Хельсинкской декларации 2013 г.

Потенциальный конфликт интересов: Аклев А.В. — член редакционного совета журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Никифоров Владислав Сергеевич nikiforovx@mail.ru

Статья поступила: 02.08.2024 После доработки: 27.09.2024 Принята к публикации: 04.10.2024

SPI1 AND *GATA3* GENE EXPRESSION AND COMPOSITION OF T-HELPER CELL SUBPOPULATIONS IN CHRONICALLY EXPOSED PEOPLE

Vladislav S. Nikiforov^{1,2,✉}, Alisa I. Kotikova^{1,2}, Alexander V. Akleyev^{1,2}¹ Ural Scientific and Practical Center for Radiation Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Introduction. The influence of adverse factors including ionizing radiation leads to a violation of key transcription factors expression and the ratio of the main types of T-helper cells, which in turn initiates a wide range of immunopathological disorders.

Objective. The objective of this research was to study the mRNA expression of the *SPI1* and *GATA3* genes, as well as the composition of T-helper type 1 and 2 subpopulations, in chronically exposed people during the period of radiation exposure late effects development.

Materials and methods. The study was carried out on peripheral blood mononuclear cells obtained from 98 residents of the Techa riverside settlements. Two study groups were formed: the group of exposed individuals (average accumulated dose for the red bone marrow radiation was 706.8 ± 62.7 mGy) and the comparison group (radiation dose did not exceed 70 mGy). The median age of the studied individuals at examination was 71.1 ± 0.9 years (58–87 years). The relative mRNA content of the studied genes was assessed using real-time PCR. The number of T-helpers of types 1 and 2 in the populations of T-helpers of central and effector memory was calculated using the flow cytometry method.

Results. There was a decrease in the absolute and relative number of type 2 T-helpers included in the T-helpers of central memory in chronically exposed individuals. In people with accumulated doses ≥ 1000 mGy, an increase in the Th1/Th2 ratio of T-helpers of the central memory ($p=0.01$), as well as the positive correlation relationship between the relative content of type 2 T-helpers of the effector memory and the expression of the *GATA3* gene were registered relative to unexposed individuals.

Conclusions. The obtained results indicate that changes in the composition of T-helper cell subpopulations in chronically exposed individuals are not pronounced in the long-term period. However, these changes may directly depend on the total absorbed dose, which in turn determines the prospects for further analysis of the health status of people exposed to chronic high-dose radiation.

Keywords: gene expression; chronic radiation exposure; T-helpers 1 type; T-helpers 2 type; Techa River; low doses

© В.С. Никифоров, А.И. Котикова, А.В. Аклев, 2024

For citation: Nikiforov V.S., Kotikova A.I., Akleyev A.V. Expression of genes *SPI1* and *GATA3* and T-helpers subpopulation combination in chronically exposed people. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):15–21. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-15-21>

Funding: the study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia "Investigation of the influence of chronic radiation exposure on the state of the T-cell link of the human immune system" No. 388-03-2023-112 from 01/19/2023.

Compliance with ethics principles: the study was approved by ethics committee of Ural Scientific and Practical Center for Radiation Medicine of FMBA of Russia (protocol No. 8 from 12/19/2022). All patients enrolled in the study had previously signed voluntary informed consent as a part of the 2013 Declaration of Helsinki.

Potential conflict of interest: Alexander V. Akleyev has been a member of the Advisory Board of Extreme Medicine since 1999. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Vladislav S. Nikiforov nikiforovx@mail.ru

Received: 02.08.2024 **Revised:** 27.09.2024 **Accepted:** 04.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система человека отличается чрезвычайно высокой радиочувствительностью, а пострадиационные изменения в системе иммунитета у облученных лиц способны длительно сохраняться [1, 2]. Наиболее отчетливо это прослеживается у людей, которые подверглись внутреннему облучению в результате депонирования в организме остеотропных радионуклидов, в частности стронция-90 (^{90}Sr). Накапливаясь в костной ткани, ^{90}Sr продолжительно облучал красный костный мозг (ККМ), который отвечает за образование и развитие клеток крови, включая иммунокомпетентные клетки.

Отдаленные изменения в иммунной системе у хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи включали снижение экспрессии дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов, угнетение функциональной активности Т-клеток, снижение в сыворотке крови содержания ИЛ-4, повышение ФНО- α и ИФН- γ . В совокупности эти изменения характеризуют иммунный ответ, связанный с выраженными воспалительными реакциями [3].

Одним из механизмов, вовлеченным в процесс иммуносупрессии, который обнаружен у облученных лиц, является смещение равновесия между клеточно-опосредованным звеном иммунитета (Th1-ответом) и гуморальным иммунитетом (Th2-ответом) [4]. Т-хелперы 1-го типа (Th1) ответственны за устранение внутриклеточных патогенов и ассоциируются с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, в то время как Т-хелперы 2-го типа (Th2) инициируют иммунный ответ на внеклеточных паразитов, таких как гельминты, и играют ключевую роль в развитии астмы и других аллергических заболеваний [5]. Баланс между Т-хелперами 1 и Т-хелперами 2 играет ключевую роль в иммунном ответе. В норме цитокины, вырабатываемые клетками Th2, подавляют продукцию цитокинов Th1 и активность естественных киллеров. В свою очередь, клетки Th1 могут препятствовать дифференцировке и пролиферации базофилов и эозинофилов, функции которых регулируются цитокинами Th2 [6]. Однако при воздействии высоких доз ионизирующего излучения запускаются более выраженные иммуносупрессивные реакции со стороны продукции Th2-опосредованных цитокинов, в то время как влияние малых доз радиации на баланс Т-хелперных клеток остается спорным [7, 8].

Механизмы, контролирующие широкий спектр фенотипов Т-хелперов, особенно в условиях действия неблагоприятных факторов, остаются малоизученными. Тем не менее на сегодняшний день известны несколько

ключевых генов, играющих важную роль в регуляции дифференцировки Th1 и Th2 [9].

Транскрипционный фактор PU.1, кодируемый протоонкогеном *SPI1*, и белок GATA-3, кодируемый одноименным геном *GATA-3*, участвуют в разнообразных процессах кроветворения и функционирования иммунной системы. В иммунокомпетентных клетках системы они способны запускать активацию ряда факторов, таких как хемокины, цитокины и рецепторы цитокинов, которые регулируют процессы дифференцировки и функционирования Т-хелперных клеток. Взаимодействие PU.1 и GATA-3 способно контролировать иммунное развитие и гомеостаз путем регуляции экспрессии генов, специфичных для субпопуляций Th1 и Th2 [10].

Принимая во внимание вышесказанное, цель настоящей работы заключалась в изучении экспрессии мРНК генов *SPI1* и *GATA3*, а также субпопуляционного состава Т-хелперов 1-го и 2-го типов у хронически облученных людей в период реализации отдаленных последствий радиационного воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось спустя более 65 лет после начала хронического облучения. В качестве объекта исследования выступали мононуклеарные клетки периферической крови, полученные от 98 человек — жителей прибрежных сел реки Течи. Облучение данных людей отличалось низкой интенсивностью, со значением поглощенных доз преимущественно в диапазоне малых и средних, низкой интенсивностью и многолетним облучением красного костного мозга (ККМ) с ярко выраженными компенсаторными механизмами в системе кроветворения. Внутреннее облучение происходило из-за накопления радионуклидов в организме при употреблении речной воды и местных продуктов. Внешнее гамма-излучение было вызвано загрязнением донных отложений и пойменных почв радионуклидами [11].

Участники исследования проходили медицинский осмотр в клиническом отделении Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства. Биологический материал был получен с согласия пациентов (основание — добровольное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией).

Из исследования были исключены пациенты, находившиеся в период острых или обострения хронических воспалительных заболеваний; имеющие онкологические

и аутоиммунные заболевания; принимающие во время обследования антибиотики, гормональные и цитостатические препараты; имевшие контакт с генотоксичными агентами в процессе профессиональной деятельности.

В качестве основных дозиметрических величин, определяющих меры воздействия ионизирующего излучения (ИИ) на организм обследованных лиц, являлись персонализированные дозы облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов, рассчитанные специалистами биофизической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России с использованием дозиметрической системы TRDS-2016 [12].

В соответствии с величиной накопленной дозы облучения ККМ пациенты были разделены условно на две группы: группу сравнения — 45 человек, накопление дозы у которых происходило в течение жизни преимущественно за счет естественного радиоактивного фона, а также медицинских диагностических процедур (накопленные дозы не превышали 55 мГр) и группу хронически облученных лиц — 53 человека, средняя доза облучения красного костного мозга которых составила $782,0 \pm 82,3$ мГр.

Пациентов, подвергшихся хроническому облучению, разделили на три подгруппы в зависимости от величины накопленной дозы облучения ККМ.

Подгруппа 1. Облученные лица с накопленными дозами на ККМ, не превышающими 500 мГр ($n = 20$).

Подгруппа 2. Облученные лица с накопленными дозами на ККМ от 500 до 1000 мГр ($n = 20$).

Подгруппа 3. Облученные лица с накопленными дозами на ККМ более 1000 мГр ($n = 13$).

Возраст людей из всех подгрупп статистически значимо не различался. В таблице 1 представлена характеристика исследуемых групп, в том числе средний возраст испытуемых и средние дозы облучения, рассчитанные на ККМ, тимус и периферические лимфоидные органы. Обследование проходили лица славянского и тюркского происхождения (татары и башкиры).

Забор крови для оценки относительного содержания мРНК метилтрансфераз был проведен из локтевой вены в объеме 3 мл в стерильные вакуумные пробирки Tempus Blood RNA Collection Tubes (Thermo Scientific™, США). Выделение РНК осуществлялось колоночным методом при помощи коммерческого набора GeneJET Stabilized and Fresh Whole Blood RNA Kit (Thermo Scientific™, США). Количественные и качественные характеристики выделенных образцов общей РНК оценивали при помощи спектрофотометра NanoDrop 2000C (Thermo Scientific™, США). Чистоту препарата определяли по значениям поглощения на длинах волн, равных 260 и 280 нм (A_{260}/A_{280}). Реакция обратной транскрипции проводилась отдельным этапом с использованием коммерческого набора реакти-

вов MMLV RT kit («Евроген», Россия). Относительное количественное содержание мРНК определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США). Олигонуклеотидные последовательности праймеров и зондов были разработаны коммерческой компанией ООО «ДНК-СИНТЕЗ». Относительную продукцию генов рассчитывали по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$, основанному на расчете количественной оценки экспрессии интересующих генов по отношению к гену «домашнего хозяйства» на основании ПЦР-анализа, проводимого в режиме реального времени [13]. В качестве эндогенного контроля и нормализации данных был использован ген «домашнего хозяйства» ACTB (Actin Beta). Расчет проводился с помощью программного обеспечения прибора Real-Time CFX96 Touch (BioRad, США).

Подробное описание методики исследования субпопуляций Т-хелперов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии было представлено в работе [14]. Для данного исследования были отобраны следующие клеточные популяции: Т-хелперы 1-го типа в популяции Т-хелперов центральной памяти (фенотип $CD3^+CD4^+CD45RA^-CD62L^+CXCR5^-CXCR3^+CCR6^-CCR4^-$), Т-хелперы 1-го типа в популяции Т-хелперов эффекторной памяти (фенотип $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD62L^-CXCR5^-CXCR3^+CCR6^-CCR4^-$), Т-хелперы 2-го типа в популяции Т-хелперов центральной памяти (фенотип $CD3^+CD4^+CD45RA^-CD62L^+CXCR5^-CXCR3^-CCR6^-CCR4^+$) и Т-хелперы 2-го типа в популяции Т-хелперов эффекторной памяти (фенотип $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD62L^-CXCR5^-CXCR3^-CCR6^-CCR4^+$).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного комплекса SPSS Statistics 17.0 и Graph Pad Prism 8.4.3. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с помощью критерия согласия типа Колмогорова — Смирнова. При описании полученных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали медиану (Me) и 25–75-й проценти́ли ($Q1-Q3$). Сравнение выборок данных проводили с использованием U -критерия Манна — Уитни, поскольку распределение большинства значений не соответствовало закону нормального распределения. Для многомерного сравнения использовали критерий Краскала — Уоллиса. Для всех критериев и тестов различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования получены статистически значимые различия в содержании Т-хелперов 2-го типа, входящих

Таблица 1. Характеристика обследуемых лиц

Показатель	Группа сравнения	Дозовые подгруппы облученных лиц, доза облучения ККМ, мГр			Общая группа облученных
		Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	
Количество пациентов, n	45	20	20	13	53
Возраст пациентов, лет	$68,2 \pm 1,0$	$70,5 \pm 1,1$	$72,5 \pm 0,8$	$72,5 \pm 0,6$	$71,7 \pm 1,0$
Накопленная доза облучения ККМ, мГр	$17,3 \pm 2,3$ (0–55,0)	$286,5 \pm 27,8$ (73,4–485,1)	$695,1 \pm 34,8$ (509,6–968,6)	$1371,5 \pm 71,8$ (1032,0–1867,6)	$706,8 \pm 62,7$ (73,4–1867,6)
Накопленная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр	$7,17 \pm 1,30$ (0–39,52)	$46,4 \pm 7,4$ (4,6–160,9)	$86,2 \pm 16,4$ (25,5–354,6)	$165,5 \pm 17,7$ (103,6–357,9)	$90,6 \pm 10,2$ (4,6–357,9)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: ККМ — красный костный мозг; n — количество исследуемых лиц; данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$) и ($\max-\min$).

в состав Т-хелперов центральной памяти, в периферической крови у облученных лиц и испытуемых из группы сравнения. Соответствующие данные представлены на рисунках 1А и Б.

Так, у лиц из подгрупп с различной дозой облучения ККМ отмечено статистически значимое снижение абсолютного количества Т-хелперов 2-го типа по сравнению с результатами испытуемых из группы сравнения, а именно: в общей группе облученных лиц — $6,00 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,03$), у лиц из первой подгруппы — $3,63 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,03$), у испытуемых из второй подгруппы — $5,88 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$) против $13,14 \times 10^9/\text{л}$ у испытуемых из группы сравнения. У облученных лиц из подгрупп с различной дозой облучения ККМ также обнаружено статистически значимое снижение относительного количества Т-хелперов 2-го типа по сравнению с аналогичным показателем у лиц из группы сравнения (рис. 1Б).

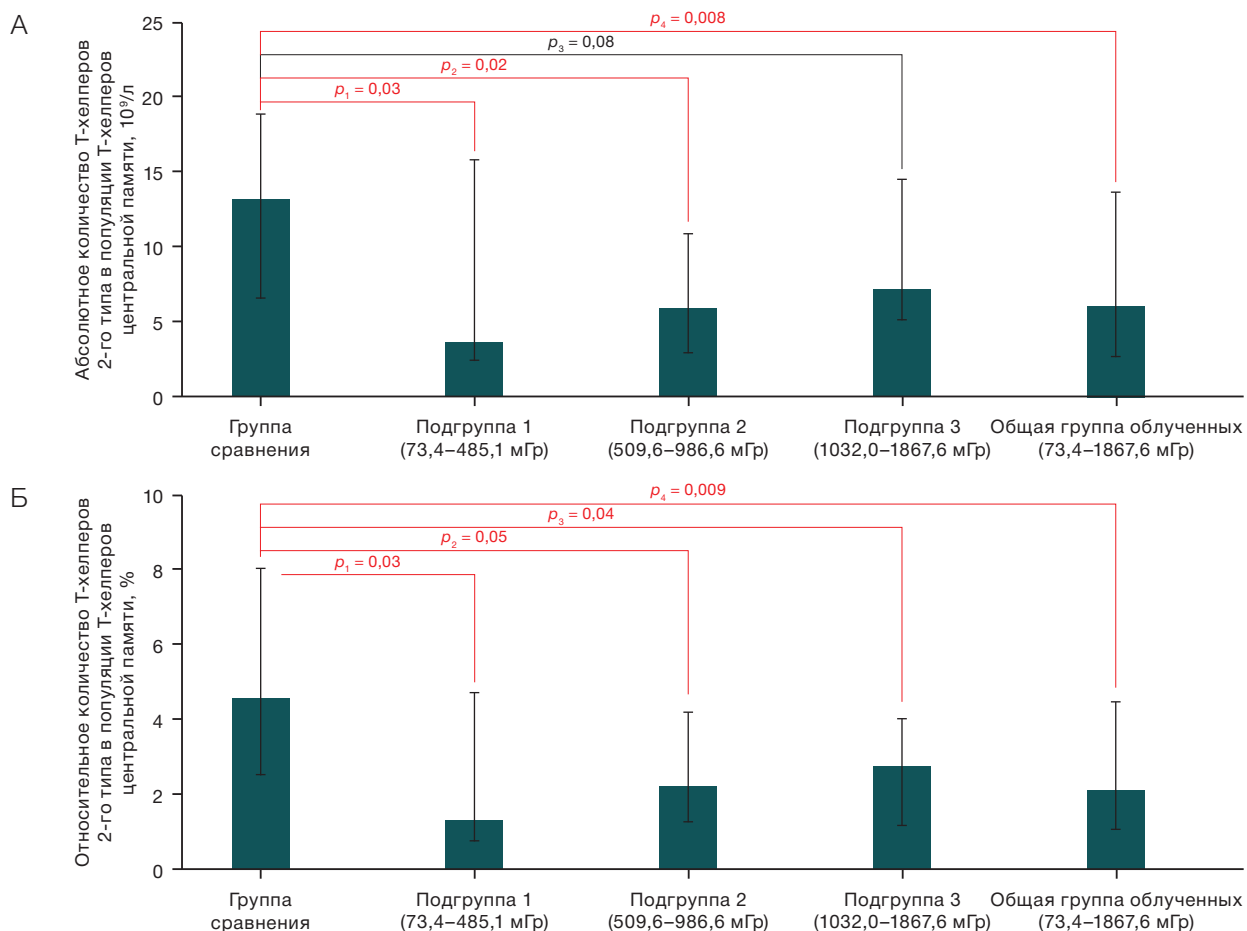
Вместе с тем обнаружено статистически значимое увеличение соотношения Th1/Th2 в популяции Т-хелперов центральной памяти у лиц из третьей подгруппы — 14,26%, облученных лиц из общей группы — 12,54% относительно показателя у испытуемых из группы сравнения — 7,25% (рис. 2). В то же время в первой и второй подгруппах облученных лиц данный показатель был увеличен относительно испытуемых из группы сравнения лишь на уровне тенденции ($p = 0,06$ и $p = 0,07$ соответственно). Для других исследуемых показателей Т-хелперного звена не выявлено статистически значимых межгрупповых различий.

Для установления степени связи между концентрацией Т-хелперов, воздействием радиационных факторов (накопленные дозы облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов), а также возрастом пациентов на время обследования был проведен корреляционный анализ.

В ходе проведенного анализа не было выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между абсолютным и относительным количеством Т-хелперов 2-го типа в популяции Т-хелперов центральной памяти и соотношением Th1/Th2 в популяции Т-хелперов центральной памяти с накопленными дозами облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов в объединенной группе исследования. Не было также отмечено статистически значимых корреляционных взаимосвязей между выбранными показателями Т-хелперов и возрастом исследуемых лиц ни в группе сравнения, ни в группе облученных лиц.

Результаты исследования относительной экспрессии генов *SP11* и *GATA-3* у обследованных пациентов представлены в таблице 2. Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что статистически значимых различий в относительном содержании мРНК генов *SP11* и *GATA3* у лиц из основной группы и группы сравнения выявлено не было даже по мере увеличения значений накопленной дозы облучения ККМ.

Не выявлено статистически значимых корреляционных связей между относительным содержанием мРНК



Рисунки подготовлены авторами по собственным данным

Рис. 1. Абсолютное (А) и относительное (Б) количество Т-хелперов 2-го типа в популяции Т-хелперов центральной памяти в периферической крови, данные представлены в виде Me (Q1–Q3)

Примечание: p — доверительная вероятность различий относительно группы сравнения (U -критерий Манна — Уитни)

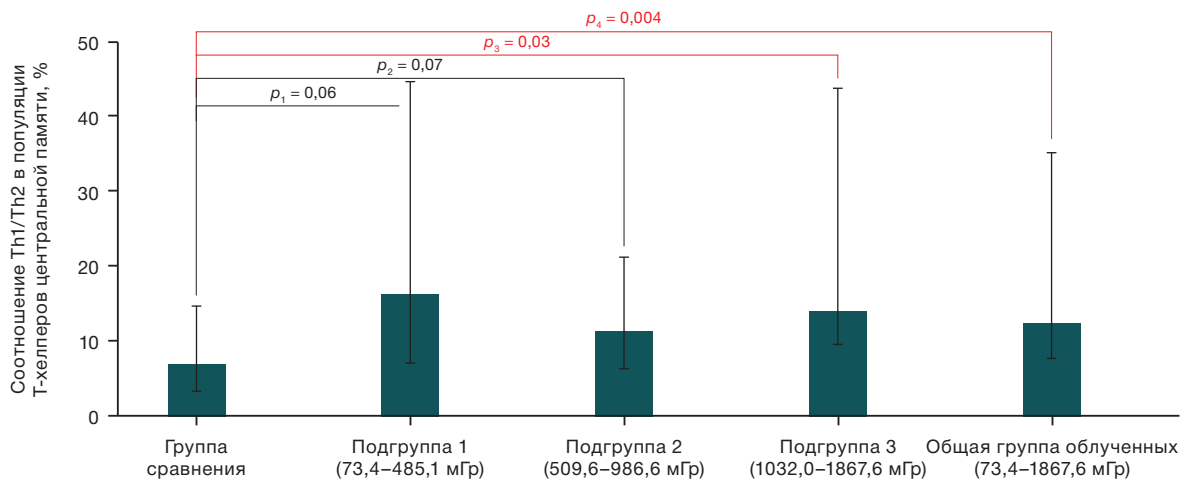


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Различия в соотношении Th1/Th2 популяции Т-хелперов центральной памяти между группой сравнения и облученными лицами в широком диапазоне доз, данные представлены в виде Me (Q1–Q3)

Примечание: p — доверительная вероятность различий относительно группы сравнения (U-критерий Манна — Уитни).

генов *SPI* и *GATA3* с поглощенными дозами облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов и факторами нерадиационной природы (достигнутого возраста, пола и этнической принадлежности).

У всех хронически облученных лиц не обнаружено статистически значимых корреляционных связей между относительным содержанием мРНК гена *SPI1* и абсолютным количеством и частотой Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типа в отдаленные сроки после начала радиационного воздействия. При этом в группе облученных людей, чьи накопленные дозы облучения ККМ находились в диапазоне высоких значений (превышали 1000 мГр), обнаружена положительная корреляционная связь между экспрессией гена *GATA3* и относительным содержанием Т-хелперов 2-го типа эффекторной памяти ($R_s = 0,70$; $p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно ранее полученным данным, длительное воздействие ионизирующей радиации, даже в диапазоне низких доз, может вызывать снижение клеточного иммунитета на фоне изменений в составе циркулирующих клеток иммунной системы [15].

Т-хелперы относятся к субпопуляциям Т-лимфоцитов и выполняют важную роль в регуляции иммунитета. Опосредуя взаимодействие между иммунокомпетентными клетками, они определяют тип иммунного ответа (клеточный или гуморальный) [16]. В современной литературе появляется все больше данных в пользу индуцированных радиацией изменений в составе и функции субпопуляций Т-клеток, что детерминирует формирование

специфического воспалительного профиля иммунной системы, нарушение баланса между субпопуляциями Th1 и Th2, а также изменения уровня экспрессии факторов транскрипции [17].

В результате исследования было выявлено статистически значимое снижение количества Т-хелперов 2-го типа в составе популяции Т-хелперов центральной памяти у облученных людей. Наиболее низкие показатели клеточности наблюдались среди лиц, чьи поглощенные дозы находились в диапазоне от 73,4 до 485,1 мГр. В связи с этим у облученных людей было зафиксировано увеличение соотношения Th1/Th2 в популяции Т-хелперов центральной памяти относительно лиц из группы сравнения. Однако данные изменения не были связаны с возрастом или дозой облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов. Аналогичное угнетение Th2-ответа у мышей было продемонстрировано в эксперименте в условиях воздействия низкодозовой радиации [18]. Кроме того, Г. Карими и др., проводившие наблюдение за врачами-радиологами с уровнем облучения менее 50 мГр, отмечали у них сдвиг иммунного ответа в сторону продукции Т-хелперов 1-го типа [19]. Ранее нами также описано снижение количества Т-хелперов 2-го типа, входящих в состав Т-хелперов центральной памяти у лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию [20].

В рамках настоящей работы нами установлено, что в отдаленные сроки после воздействия ИИ у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению, отсутствуют изменения со стороны экспрессии мРНК генов транскрипционных факторов *SPI* и *GATA3*. Обращает на себя внимание тот факт, что для лиц, чьи поглощенные дозы облучения ККМ

Таблица 2. Относительное содержание мРНК генов *SPI1* и *GATA3* в исследуемых группах

Относительный уровень мРНК гена	Группа сравнения, $n = 45$	Хронически облученные лица, дозы облучения мГр			
		Подгруппа 1, $n = 20$	Подгруппа 2, $n = 20$	Подгруппа 3, $n = 13$	Общая группа облученных, $n = 53$
<i>SPI1</i> , rel. un.	1,09 (0,30–2,69)	1,09 (0,33–3,11)	1,00 (0,24–2,71)	0,96 (0,28–2,66)	1,03 (0,29–2,71)
<i>GATA3</i> , rel. un.	1,10 (0,05–5,62)	0,84 (0,01–7,37)	1,10 (0,19–3,16)	0,83 (0,02–4,06)	0,85 (0,02–4,06)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в формате Me (Q1–Q3).

находились в диапазоне высоких значений (более 1000 мГр), характерна статистически значимая положительная корреляционная связь между относительным содержанием мРНК гена GATA3 и Т-хелперами 2-го типа эффекторной памяти. Действительно, белок GATA3 играет важную роль в развитии Th2-фенотипа, активируя секрецию цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 в Th2-клетках, а также ингибируя специфические транскрипционные факторы Th1, такие как T-bet, NF-AT1, FOXP3 и другие [21].

Результаты, полученные в ходе исследования, не противоречат современным научным данным и показывают, что изменения в иммунной системе у людей, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию, в отдаленные сроки носят невыраженный характер. Необходимо продолжить работу по изучению ключевых факторов транскрипции, участвующих в дифференцировке иммунокомпетентных клеток и обеспечивающих их функционирование у людей, облученных в диапазоне высоких доз.

Литература / References

1. UNSCEAR Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations. New York. 2021.
2. Стюарт ФА, Аклеев АВ, Хауэр-Дженсен М. Труды МКРЗ. Публикация 118. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Челябинск: Книга; 2012. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M. *Proceedings of the ICRP. Publication 118. ICRP report on tissue reactions, early and late effects in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection*. Chelyabinsk: Kniga; 2012 (In Russ.).
3. Аклеев АА. Иммунный статус человека в отдаленном периоде хронического радиационного воздействия. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(4):29–35. Akleyev AA. Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(4):29–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35>
4. Chalmin F, Humblin E, Ghiringhelli F, Vegran F. Transcriptional programs underlying Cd4 T cell differentiation and functions. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2018;(341):1–61. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.07.002>
5. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;(2012):925135. <https://doi.org/10.1155/2012/925135>
6. Mazzarella G, Bianco A, Catena E, De Palma R, Abbate GF. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy*. 2000;55(61):6–9. <https://doi.org/10.1034/j.13989995.2000.00511.x>
7. Han SK, Song JY, Yun YS and Yi SY. Effect of gamma radiation on cytokine expression and cytokine-receptor mediated STAT activation. *International Journal of Radiation Biology*. 2006;(82):686–97. <https://doi.org/10.1080/095530006000930699>
8. Gao H, Dong Z, Gong X, Dong J, Zhang Y, Wei W. et al. Effects of various radiation doses on induced T-helper cell differentiation and related cytokine secretion. *Journal of Radiation Research*. 2018;(59):395–403. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry011>
9. Nikiforov VS., Akleyev AV. mRNA Expression of GATA3, FOXP3, TBX21, STAT3, NFKB1, and MAPK8 Transcription Factors in Humans and Their Cooperative Interactions Long-Term after Exposure to Chronic Radiation. *Biology Bulletin*. 2022;49(6):588–95. <https://doi.org/10.1134/S1062359022060103>
10. Rothenberg EV, Hosokawa H, Ungerback J. Mechanisms of action of hematopoietic transcription factor PU.1 in initiation of T-cell development. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):228. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00228>
11. Аклеев АВ, ред. *Последствия радиоактивного загрязнения реки Теча*. Челябинск: Книга; 2016. Akleev AV, ed. *Consequences of radioactive contamination of the Techa river*. Chelyabinsk: Kniga; 2016. EDN: [YYWFDI](https://doi.org/10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475)
12. Дегтева МО, Напье БА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА, Бугров НГ, Крестинина ЛЮ и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(3):46–53. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bougrov NG, Krestinina LYU et al. Individual dose distribution in cohort of people exposed as a result of radioactive contamination of the Techa river. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):46–53 (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
13. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)). *Methods*. 2001;25(4):402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
14. Котикова АИ, Блинова ЕА, Аклеев АВ. Субпопуляционный состав Т-хелперов в периферической крови хронически облученных лиц в отдаленном периоде. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022;24(2):65–73. Kotikova AI., Blinova EA., Akleyev AV. Subpopulation Composition of T-Helpers in the Peripheral Blood of Persons Chronically Exposed to Radiation in the Long Term. *Extreme Medicine*. 2022; 24(2): 65–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2022.018>
15. Козинцева ЕА, Аклеев АА. Корреляции показателей адаптивного и врожденного иммунитета у хронически облученных людей в отдаленные сроки. *Российский иммунологический журнал*. 2020;23(2):225–230. Kodintseva EA, Akleyev AA. Delayed correlated parameters of adaptive and innate immunity in chronically irradiated subjects. *Russian journal of immunology*. 2020;23(2):225–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-399-DCP>
16. Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Helper T Cells and Lymphocyte Activation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования зафиксировали снижение абсолютного количества Т-хелперов 2-го типа, входящих в состав Т-хелперов центральной памяти, в отдаленные сроки у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. У людей с накопленными дозами более 1000 мГр наблюдается увеличение соотношения Th1/Th2 в популяции Т-хелперов центральной памяти по отношению к необлученным лицам и положительная корреляционная связь между экспрессией гена GATA3 и относительным количеством Т-хелперов 2-го типа эффекторной памяти.

Полученные результаты подтверждают факт, что радиационно-индуцированные иммунные изменения могут напрямую зависеть от суммарной поглощенной дозы облучения, что определяет перспективы для дальнейшего анализа состояния здоровья людей, подвергшихся хроническому облучению в высоких дозах.

17. McKelvey KJ, Hudson AL, Back M, Eade T, Diakos CI. Radiation, inflammation and the immune response in cancer. *Mammalian Genome*. 2018;29(11):843–65.
<https://doi.org/10.1007/s00335-018-9777-0>
18. Gao H, Dong Z, Gong X, Dong J, Zhang Y, Wei W, et al. Effects of various radiation doses on induced T-helper cell differentiation and related cytokine secretion. *Journal of radiation research*. 2018;59(4):395–403.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rry011>
19. Karimi G, Balali-Mood M, Alamdaran SA, Badié-Bostan H, Mohammadi E, Ghorani-Azam A, Sadeghi M, & Riahi-Zanjani B. Increase in the Th1-Cell-Based Immune Response in Healthy Workers Exposed to Low-Dose Radiation — Immune System Status of Radiology Staff. *Journal of pharmacopuncture*. 2017;20(2):107–11.
<https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.014>
20. Nikiforov VS, Kotikova AI, Blinova EA, Akleyev AV. Transcriptional Activity of Genes Regulating T-Helper Differentiation in the Accidentally Exposed Population of the Southern Urals. *Dokl Biochem Biophys*. 2024.
<https://doi.org/10.1134/S1607672924701114>
21. Shih H-Y, Sciumè G, Poholek AC, Vahedi G, Hirahara K, Villarino AV et al. Transcriptional and epigenetic networks that drive helper T cell identities. *Immunological Reviews*. 2014;261(1):23–49.
<https://doi.org/10.1111/imr.12208>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Никифоров — дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, написание текста; А.И. Котикова — дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, написание текста; А.В. Аклеев — концепция и дизайн исследования, общее руководство, редактирование.

ОБ АВТОРАХ

Никифоров Владислав Сергеевич, канд. биол. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0002-6685-1823>
nikiforovx@mail.ru

Аклеев Александр Васильевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-2583-5808>
akleyev@urcrm.ru

Котикова Алиса Игоревна
<https://orcid.org/0000-0002-1695-1340>
kotikova@urcrm.ru

СУБПОПУЛЯЦИИ МОНОЦИТОВ И НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

П.О. Хоменко¹, Е.А. Кодинцева¹, А.А. Аклев²

¹Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Введение. Повышенный риск развития злокачественных новообразований и заболеваний сердечно-сосудистой системы установлен для разных когорт облученных людей. При этом известна важная роль моноцитов и натуральных киллеров в модуляции воспаления и канцерогенеза.

Цель. Оценка абсолютного и относительного количества клеток в субпопуляциях моноцитов и натуральных киллеров в периферической крови у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Материалы и методы. Обследованы 33 человека из когорты реки Течи, средний возраст пациентов — 74,9 года. Пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от величины поглощенной дозы облучения в красном костном мозге (70–249 мГр, 250–699 мГр, 700–1429 мГр соответственно), средняя поглощенная доза облучения красного костного мозга — $542,1 \pm 65,3$ мГр, средняя поглощенная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов — $99,7 \pm 14,4$ мГр. Группу сравнения составили 10 человек, средний возраст — 71,8 года, без техногенного облучения в анамнезе, сопоставимых по полу и этнической принадлежности.

Результаты. Во второй дозовой подгруппе доля CD14⁺CD16⁺ моноцитов была статистически значимо выше (8,47%), чем в группе сравнения (5,52%, $p = 0,014$), а абсолютное количество CD14⁺CD16⁺ моноцитов ($0,040 \times 10^9/\text{л}$) — больше, чем в третьей подгруппе ($0,018 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,044$). Не обнаружено статистически значимых корреляций указанных показателей с факторами радиационной и нерадиационной природы.

Выводы. У людей из второй подгруппы относительное количество CD14⁺CD16⁺ моноцитов было статистически значимо выше, чем в группе сравнения, в то время как абсолютное число CD14⁺CD16⁺ моноцитов — больше, чем в третьей подгруппе, без статистически значимой взаимосвязи с факторами радиационной и нерадиационной природы.

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие; река Теча; субпопуляции; моноциты периферической крови; натуральные киллеры; отдаленные сроки; молекулярные маркеры

Для цитирования: Хоменко П.О., Кодинцева Е.А., Аклев А.А. Субпопуляции моноцитов и натуральных киллеров периферической крови человека в отдаленном периоде хронического облучения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):22–29. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-22-29>

Финансирование: научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Исследование функционального состояния клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета человека в период реализации канцерогенных эффектов хронического радиационного воздействия» (Соглашение о предоставлении субсидии из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 388-ОЗ-2024-155 от 24 января 2024 года).

Благодарности: Н.В. Старцеву, заведующему отделом базы данных «Человек» (ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» Федерального медико-биологического агентства) за помощь в формировании исследуемых групп.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 8 от 19.12.2022). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, предварительно подписывали добровольное информированное согласие в рамках Хельсинкской декларации 2013 г.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Хоменко Полина Олеговна polinahomenko@mail.ru

Статья поступила: 31.07.2024 После доработки: 26.09.2024 Принята к публикации: 03.10.2024

SUBPOPULATIONS OF HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES AND NATURAL KILLER CELLS IN THE LONG-TERM PERIOD OF CHRONIC EXPOSURE

Polina O. Khomenko¹, Ekaterina A. Kodintseva¹, Andrey A. Akleyev²

¹Urals Research Center for Radiation Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Chelyabinsk, Russian Federation

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. An increased risk of malignancy and cardiovascular diseases is revealed in exposed individuals from different cohorts. Monocyte and natural killer (NK) cells modulate inflammation and carcinogenesis.

Objective. To evaluate absolute and relative cell counts in monocyte and natural killer cell subpopulations in the peripheral blood of individuals exposed to chronic irradiation.

Materials and methods. Thirty-five persons from the Techa River cohort were examined, divided into three subgroups depending on the radiation absorbed dose calculated to the red bone marrow (RBM) (70–249 mGy; 250–699 mGy; 700–1429 mGy, respectively). The mean age of patients was 74.9 years; the mean value of the radiation absorbed dose to RBM was 542.0 ± 65.3 mGy, while that of the radiation absorbed dose to thymus and peripheral lymphoid organs was 99.7 ± 14.4 mGy. The comparison group consisted of 10 persons without a history of anthropogenic irradiation of similar gender and ethnicity, mean age — 71.8 years.

Results. In the second dose subgroup, the proportion of CD14⁺CD16⁺ monocytes was statistically significantly higher (8.47%) than in the comparison group (5.52%, $p=0.014$), and the absolute CD14⁺CD16⁺ monocytes count ($0.040 \times 10^9/\text{l}$) was also higher than in the third subgroup ($0.018 \times 10^9/\text{l}$, $p=0.044$) without correlations with radiation and non-radiation factors. No statistically significant differences of other studied parameters between the groups were revealed.

Conclusion. In persons from the second subgroup the relative number of CD14⁺CD16⁺ monocytes was statistically significantly higher than in the comparison group; the absolute CD14⁺CD16⁺ monocytes count was also higher than in the third subgroup without correlations with factors of a radiation and non-radiation nature. The findings are preliminary.

Keywords: chronic radiation exposure; Techa River; subpopulations; peripheral blood monocytes; natural killer cells; long-term period; molecular markers

© П.О. Хоменко, Е.А. Кодинцева, А.А. Аклев, 2024

For citation: Khomenko P.O., Kodintseva E.A., Akleyev A.A. Subpopulations of monocytes and natural killer cells of human peripheral blood in the long-term period of chronic irradiation. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):22–29. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-22-29>

Finding: the research work was performed within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on the topic "Study of the functional state of effector cells of human antitumor immunity during the realization of carcinogenic effects of chronic radiation exposure" (Agreement on granting a subsidy from the federal budget for financial provision of the state assignment for public services (works) No. 388-03-2024-155 dated January 24, 2024).

Acknowledgements: the authors thank N.V. Startsev, Head of the Human Database Department (FGBUN UNPC RM FMBA of Russia) for assistance in the formation of the study groups.

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Ethical Committee of FGBUN FGUBUN UNPC RM FMBA of Russia (protocol No. 8 of 19.12.2022). All patients participating in the study had previously signed voluntary informed consent within the framework of the Helsinki Declaration of 2013.

Potential conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Polina O. Khomenko polinahomenko@mail.ru

Received: 31 July 2024 **Revised:** 26 Sept. 2024 **Accepted:** 03 Oct. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Повышенный риск возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) среди жителей побережья реки Течи, пострадавших от воздействия ионизирующего излучения (ИИ), — научно установленный факт, подтвержденный эпидемиологическими исследованиями [1, 2]. В работах многих авторов была выявлена корреляционная зависимость между дозой ИИ и риском развития гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний у облученных людей в отдаленные сроки после воздействия ИИ [3]. Однако до сих пор недостаточно изучен механизм влияния ИИ на ключевые иммунные реакции, опосредующие неопластические процессы и/или развитие сердечно-сосудистой патологии у облученных людей в отдаленные сроки воздействия ИИ [4].

Рядом авторов подчеркивается, что у людей, пострадавших в результате техногенного радиоактивного загрязнения реки Течи, по сравнению с необлученными лицами отмечались более низкие показатели интенсивности внутриклеточного кислород-зависимого метаболизма моноцитов, снижение содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4), повышение уровней фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и гамма-интерферона (ИФН- γ) в сыворотке крови [5]. В то же время для ФНО- α установлена слабая взаимосвязь с величиной поглощенной дозы облучения красного костного мозга (ККМ) [6].

При изучении патогенеза отдаленных эффектов хронического облучения моноциты/макрофаги представляют особый интерес. Роль этих клеток в регуляции гемопоэза и регенерации ККМ мало изучена и является перспективным направлением исследований [7] как в физиологических условиях, так и при поражении ККМ остеотропными радионуклидами. Моноциты и макрофаги вносят существенный вклад в развитие реакций как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, распознавая широкий спектр антигенных субстанций, участвуя в презентации антигена Т-лимфоцитам и регуляции иммунных ответов в зависимости от типа реакции, ее интенсивности и продолжительности, а также участвуют в формировании иммунологической памяти [8].

Для многих видов онкопатологии отмечено, что развитие воспалительного процесса, обусловленного в том числе активными моноцитами/макрофагами, потенцирует превращение предмалигнантной ткани в полностью

злокачественную. Ранее отмечалось, что в патогенезе ЗНО иммунные клетки играют двойственную роль. С одной стороны, они способны эффективно и быстро распознавать, обезвреживать и элиминировать из организма стареющие, поврежденные, трансформированные и опухолевые клетки. С другой — иммунциты, в норме обеспечивающие воспаление и удаление из организма генетически чужеродных агентов, способствуют формированию проопухолевого микроокружения, продуцируя цитокины и ростовые факторы, которые стимулируют развитие опухоли. В частности, производимый макрофагами фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), подавляет в клетках экспрессию гена P53, одного из ключевых регуляторов клеточного цикла и апоптоза, что приводит к недостаточно эффективному ответу на повреждение ДНК, увеличению продолжительности жизни клеток и, как следствие, накоплению мутаций.

Моноциты/макрофаги продуцируют спектр ростовых факторов (в частности, сосудистый эндотелиальный фактор роста — VEGF), что способствует васкуляризации опухоли и ее метастазированию. В свою очередь, сигнальные молекулы опухоли обеспечивают хемотаксис моноцитов из периферической крови в очаг злокачественного роста и их дифференцировку в макрофаги. Сочетание гипоксии и медиаторов, выделяемых опухолевыми клетками, инициирует перепрограммирование *de novo* рекрутированных макрофагов микроокружения в промоутеры роста опухоли — «опухоль-ассоциированные макрофаги» [9]. Наличие в микроокружении опухоли макрофагов, тучных клеток, нейтрофилов, как правило, ассоциируется с повышенным ангиогенезом и плохим прогнозом. Однако некоторые кластеры макрофагов в микроокружении опухоли могут быть связаны с ее регрессией [10].

Цитолитическая активность натуральных киллеров (НК) определяется балансом между активирующими и подавляющими сигналами и реализуется путем перфорации мембраны клетки-мишени. НК-клетки могут экспрессировать на мембране α -цепь CD8, но в более низкой плотности, чем цитотоксические Т-клетки. Субпопуляции НК человека, экспрессирующие $\alpha\alpha$ -гомономер CD8, обладают большей цитотоксичностью, чем НК-клетки без молекулы CD8 на мембране. Сообщается, что CD38⁺CD8⁺ НК-клетки обладают высокой цитолитической активностью [11].

Полноценная активация иммунных клеток в ответ на опухолевые антигены может приводить к элиминации опухолевых клеток, тогда как неэффективные иммунные

ответы на фоне хронического, ассоциированного с возрастом воспаления [12] способны привести к опухолевой прогрессии. Хронически активированные клетки врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, натуральные киллеры, нейтрофилы и другие) могут способствовать развитию ЗНО посредством подавления иммунных реакций, гиперпродукции активных форм кислорода, повреждающих биологические мембраны и ДНК клеток, секреции ростовых факторов и иными способами. На основании вышеизложенного изучение особенностей количественного состава субпопуляций моноцитов у облученных людей, жителей побережья реки Течи, которые в настоящее время достигли возраста реализации онкогенных эффектов, сопряженных с воздействием ИИ, является актуальным и приоритетным.

Цель работы — оценка абсолютного и относительно количества клеток в субпопуляциях моноцитов и натуральных киллеров в периферической крови у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России. Обследовано 45 хронически облученных сельских жителей, постоянно проживающих в прибрежных районах реки Течи, техногенно загрязненных в 1950-е годы вследствие деятельности производственного объединения «Маяк». Для каждого пациента предварительно были рассчитаны индивидуализированные дозы при помощи системы Techa River Dosimetry System-2016 (TRDS-2016) [13].

33 человека, у которых поглощенная доза, рассчитанная на ККМ, на момент обследования составляла 70 мГр и более, были включены в основную группу. Минимальная доза облучения, рассчитанная на ККМ, у людей из этой группы была равна 88,5 мГр, максимальная — 1429 мГр, диапазон доз, рассчитанных на тимус и периферические лимфоидные органы (ТиПЛО), составил от 12 до 460 мГр. Для детального исследования зависимости «доза-эффект» основная группа была разделена на три подгруппы в зависимости от величины накопленной дозы облучения, рассчитанной на ККМ: 1-я подгруппа — 11 человек с дозами от 70 до 249 мГр; 2-я подгруппа — 10 человек с дозами от 250 до 699 мГр; 3-я подгруппа — 12 человек с дозами от 700 до 1429 мГр.

Группу сравнения составили 10 человек, не имеющих факта техногенного воздействия ИИ в анамнезе,

с поглощенной дозой облучения, рассчитанной на ККМ, менее 70 мГр. Доза облучения, рассчитанная на ККМ, у включенных в группу сравнения лиц находилась в диапазоне от 4 до 55 мГр, а доза на ТиПЛО — от 1 до 20 мГр.

Средний возраст обследованных лиц в группе сравнения был равен $71,8 \pm 1,2$ года, в основной группе — $74,9 \pm 0,6$ года. Исследуемые группы людей статистически значимо не различались по этническому и половому составу, но отличались по возрасту ($p = 0,026$). Данные о величине средней дозы облучения на ККМ, ТиПЛО, половом и этническом составе в обследованных группах лиц представлены в таблице 1.

Критериями исключения испытуемых из исследования являлись: признаки острых воспалительных заболеваний, хронических заболеваний в стадии обострения, почечной или печеночной недостаточности, симптомы острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговых травм в течение трех месяцев до исследования; подтвержденные онкологические и аутоиммунные заболевания; курсы гормоно-, антибиотико-, химио- и (или) радиотерапии; медицинские процедуры с применением ионизирующих излучений в течение шести месяцев перед исследованием.

Материалом для иммунологического исследования служила периферическая кровь человека. Образцы периферической крови (3 мл) получали из локтевой вены утром натощак в вакуумную пробирку с наполнителем K3-EDTA. Оценку субпопуляционного состава моноцитов и натуральных киллеров в периферической крови проводили на проточном цитометре «LongCyte C3111» (Chenglang Biotechnology, КНР) после предварительной окраски моноклональными антителами, меченными флюорохромами: CD14-PE, CD16-PerCP, CD45-APC (Elabscience, КНР) — панель для анализа моноцитов, CD3-FITC, CD56-PE, CD16-PerCP, CD8-PC7, CD45-APC (Elabscience, КНР), CD38-PO (Exbio, Чешская Республика) — панель для анализа НК, с последующим лизированием эритроцитов раствором «VersaLyse» (Beckman Coulter Inc., США) согласно инструкции производителей реагентов по стандартизированной методике [14]. В день взятия крови для исследования иммунологических показателей в клинико-диагностической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России пациентам выполнялся в установленном порядке общий анализ крови с подсчетом лейкоформулы [15].

Статистическую обработку данных проводили в программном пакете «Statistica 12» (демонстрационная версия). Проверка данных на нормальность распределения проводилась при помощи критерия согласия типа Колмогорова — Смирнова. Для описания нормально распределенных данных использовалось среднее арифметическое (M), минимальные и максимальные значения. Для данных, которые статистически значимо отличались от нормального распределения, приводились значения медианы, а также 25- и 75-процентильные значения.

При сравнении массивов параметрических данных применялся t -критерий Стьюдента, а для непараметрических данных использовался U -критерий Манна — Уитни. Качественные данные сравнивались с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми различия считались при уровне доверительной вероятности (p) менее 0,05. Для корреляционного анализа аномально распределенных данных был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена с уровнем доверительной вероятности 5%.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель, единица измерения		Группа сравнения $n = 10$	Основная группа $n = 33$
Доза на ККМ, мГр		$22,5 \pm 5,9$	$542,1 \pm 65,3$
Доза на ТиПЛО, мГр		$8,7 \pm 2,4$	$99,7 \pm 14,4$
Половой состав, %	мужчины	20,0	27,3
	женщины	80,0	72,7
Этнический состав, %	славяне	50,0	21,2
	тюрки	50,0	78,8

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в формате среднего значения и ошибки среднего значения ($M \pm SE$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении значений исследуемых показателей у хронически облученных людей с разной дозой нагрузки у пациентов из второй подгруппы было обнаружено в периферической крови статистически значимое повышение абсолютного количества моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺ относительно лиц из третьей подгруппы ($p^* = 0,044$), и техногенно не облученных пациентов ($p = 0,014$) (табл. 2).

Однако в процессе анализа результатов количественной оценки субпопуляций моноцитов у обследованных лиц с различной дозой нагрузки не было выявлено

статистически значимых различий между медианными значениями исследуемых показателей в основной группе и группе сравнения.

Результаты количественного анализа субпопуляций натуральных киллеров, экспрессирующих молекулы активации CD8 и CD38 на клеточных мембранах, у обследованных лиц с разной поглощенной дозой облучения представлены в таблице 3.

Несмотря на то что у хронически облученных людей из основной группы относительно группы сравнения наблюдалось снижение медианного содержания натуральных киллеров, не экспрессирующих молекулы CD38 и CD8, и абсолютного количества CD38⁺ НК, статистической

Таблица 2. Результаты количественного анализа субпопуляций моноцитов у обследованных лиц

Показатель, единица измерения	Группа сравнения, $n = 10$	Основная группа, $n = 33$			
		Подгруппы, дозы облучения			Медианные значения в группе
		70–249 мГр, $n = 11$	250–699 мГр, $n = 10$	700–1429 мГр, $n = 12$	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,14 (5,25–6,60)	5,96 (5,30–6,51)	5,74 (4,70–6,41)	6,23 (5,45–7,05)	5,96 (5,30–6,51)
Моноциты, %	8,2 (7,00–9,90)	8,20 (6,40–11,00)	7,95 (5,00–8,10)	6,00 (3,50–9,15)	8,00 (5,00–9,00)
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,452 (0,364–0,630)	0,467 (0,376–0,679)	0,417 (0,350–0,464)	0,381 (0,185–0,588)	0,420 (0,330–0,567)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, %	67,86 (62,45–74,00)	65,58 (54,96–75,66)	69,48 (62,73–73,63)	66,96 (57,50–75,57)	67,68 (58,36–74,80)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,336 (0,263–0,376)	0,281 (0,218–0,415)	0,305 (0,187–0,314)	0,267 (0,128–0,328)	0,287 (0,187–0,341)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, %	4,77 (2,92–6,13)	4,04 (2,85–8,66)	4,25 (2,26–7,30)	3,92 (2,57–5,81)	4,04 (2,48–7,05)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,024 (0,007–0,031)	0,032 (0,006–0,034)	0,015 (0,004–0,030)	0,095 (0,007–0,019)	0,014 (0,006–0,023)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, %	5,52 (3,30–7,50)	6,56 (3,64–8,93)	8,47 (7,98–11,27) $p = 0,014$	6,25 (2,76–9,01)	7,94 (4,67–9,47)
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,018 (0,012–0,034)	0,036 (0,023–0,042)	0,040 (0,033–0,051) $p^* = 0,044$	0,011 (0,007–0,029)	0,033 (0,009–0,042)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: 1 — данные представлены в формате: медиана (25–75 процентиля). 2 — p — доверительная вероятность различий относительно группы сравнения (U -критерий Манна — Уитни). 3 — $p^* = 0,044$ — доверительная вероятность различий относительно подгруппы людей с максимальными дозами (U -критерий Манна — Уитни).

Таблица 3. Результаты количественного анализа субпопуляций НК у обследованных лиц

Показатель, единица измерения	Группа сравнения, $n = 10$	Основная группа, $n = 33$			
		Подгруппы, дозы облучения			Медианные значения в группе
		70–249 мГр, $n = 11$	250–699 мГр, $n = 10$	700–1429 мГр, $n = 12$	
Лимфоциты, %	37,00 (32,40–45,00)	35,00 (30,00–40,90)	39,15 (29,60–46,00)	36,35 (33,55–38,50)	35,70 (30,20–41,00)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,211 (1,701–2,619)	1,979 (1,700–2,600)	1,903 (1,680–2,381)	2,145 (1,863–2,946)	1,979 (1,739–2,600)
НК (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	11,75 (9,00–15,63)	10,87 (6,65–13,93)	10,70 (9,56–14,72)	13,80 (12,00–16,37)	12,00 (7,49–15,63)
НК (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$	0,266 (0,163–0,350)	0,237 (0,117–0,353)	0,195 (0,161–0,349)	0,302 (0,223–0,417)	0,269 (0,160–0,353)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК	52,39 (17,65–65,45)	42,95 (14,98–66,46)	12,36 (7,83–64,86)	22,11 (4,94–53,73)	26,44 (10,13–64,94)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,111 (0,040–0,224)	0,045 (0,031–0,102)	0,020 (0,014–0,046)	0,061 (0,015–0,166)	0,043 (0,015–0,114)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК	7,13 (2,75–20,00)	2,99 (0–18,92)	10,84 (2,60–30,50)	12,15 (2,03–32,86)	7,10 (1,16–21,90)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,011 (0,005–0,036)	0,006 (0–0,045)	0,021 (0,001–0,049)	0,036 (0,009–0,049)	0,021 (0,001–0,049)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК	22,00 (9,27–44,51)	18,07 (4,83–50,64)	8,44 (0,78–29,03)	21,28 (2,85–47,14)	18,82 (4,83–47,14)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,077 (0,015–0,085)	0,046 (0,014–0,154)	0,010 (0,002–0,085)	0,066 (0,011–0,099)	0,063 (0,008–0,101)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК	9,14 (4,58–18,15)	4,19 (2,48–34,05)	18,94 (2,41–38,74)	5,21 (1,23–22,67)	5,44 (2,41–34,05)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,015 (0,008–0,042)	0,010 (0,006–0,024)	0,010 (0,005–0,056)	0,012 (0,003–0,070)	0,010 (0,005–0,056)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечания: 1 — данные представлены в формате: медиана (25–75 процентиля).

значимости различий не установлено по причине существенного разброса индивидуальных значений у людей из основной группы при относительно небольших размерах выборок, доверительные интервалы медианных величин перекрываются.

Вместе с тем не установлено статистически значимых различий между относительным и абсолютным количеством натуральных киллеров, экспрессирующих в различных комбинациях молекулы CD8 и CD38 на клеточной мембране, у хронически облученных людей из разных дозовых подгрупп и у лиц из группы сравнения.

При исследовании зависимости «доза–эффект» были обнаружены слабые обратные корреляционные связи между дозой, рассчитанной на ККМ, и относительным, абсолютным количеством моноцитов, абсолютным количеством моноцитов CD14⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ и относительным количеством CD3⁺CD16⁺CD56⁺CD8⁺CD38⁺ клеток. Прямая слабая корреляционная связь была выявлена между относительным количеством НК и дозой, рассчитанной на ККМ. Корреляционные связи между исследуемыми показателями врожденного иммунитета и дозами облучения ККМ и ТиПЛО не были статистически значимыми. С целью уточнения результатов анализа зависимости исследуемых показателей врожденного иммунитета от доз облучения выборка обследуемых лиц будет расширена. У хронически облученных людей в отдаленные сроки после начала радиационного воздействия не было установлено статистически значимых корреляционных зависимостей по критерию Спирмена между количественными характеристиками лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, а также проанализированных субпопуляций моноцитов и натуральных киллеров и такими факторами нерадиационной природы, как возраст, пол и этническая принадлежность, за исключением показателей, приведенных в таблице 4.

Данные, представленные в таблице 4, показывают наличие у людей из основной группы статистически значимой положительной связи возраста на момент обследования и доли неактивированных НК, а также отрицательной связи между этнической принадлежностью испытуемых и долей CD14⁺CD16⁺ моноцитов в периферической крови. Вместе с тем установлена достоверная связь между полом испытуемых и относительным, абсолютным количеством клеток в субпопуляции неактивированных НК и долей НК, одновременно экспрессирующих молекулы CD8 и CD38 на клеточной мембране. У людей из группы сравнения подобные корреляции не выявлены.

Результаты являются предварительными. В процессе работы исследуемые группы будут увеличены.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования согласуются с ранее полученными результатами иммунологических обследований хронически облученных людей из когорты реки Течи и дополняют их. При этом основным дозообразующим радионуклидом был остеотропный стронций-90 (⁹⁰Sr), характерной особенностью которого является длительный период полураспада (около 30 лет), кумуляция в костной ткани и длительное воздействие ИИ на центральный орган иммунной системы и гемопоэза — ККМ. Уникальный характер радиационного воздействия, а именно сочетание внешнего γ -излучения и внутреннего, преимущественно β -излучения за счет ⁹⁰Sr, по всей видимости, и лежит в основе долговременных изменений со стороны иммунной системы у жителей когорты реки Течи. Не выявлено изменений абсолютного количества лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания моноцитов в крови между облученными и необлученными участниками исследования.

Субпопуляционный состав моноцитов и экспрессия молекул активации на натуральных киллерах в периферической крови людей из когорты реки Течи в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия исследуется впервые.

Моноциты/макрофаги — гетерогенный кластер клеток, обладающих большой пластичностью и множеством функций, обусловленных типом активирующего сигнала. Это радиорезистентные клетки, функции которых могут модулироваться воздействием (ИИ): в зависимости от дозы облучения и фракционирования эти клетки выполняют про- или противовоспалительную, про- или противоопухолевую активность. В настоящее время не представляется возможным систематизировать информацию о конкретных радиационно-индуцированных модуляциях моноцитов/макрофагов [16].

Молекула CD14 — разновидность толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), появляется на ранних стадиях созревания моноцитов и является их специфическим маркером [16]. Дифференцировка классических CD14⁺CD16⁺ моноцитов происходит из костномозгового миелоидного предшественника. За пределами ККМ они созревают в промежуточные CD14⁺CD16⁺ моноциты, дифференцируются в неклассические CD14⁺CD16⁺ моноциты и далее в виде тканевых макрофагов и дендроцитов осуществляют ремоделирование и репарацию поврежденных тканей [17, 18]. Позднее созревание периферических моноцитов сопровождается экспрессией Fc γ RIII (CD16) на мембране клеток при одновременном снижении количества молекул CD14. При этом экспрессия

Таблица 4. Результаты анализа корреляционных связей между отдельными факторами нерадиационной природы и исследуемыми показателями иммунитета

Пары показателей, единицы измерения	Группа сравнения, n = 10		Основная группа, n = 33	
	SR	p	SR	p
CD14 ⁺ CD16 ⁺ моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ & Этническая принадлежность	-0,59	0,072	-0,41	0,019
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК & Возраст на момент обследования	0,42	0,228	0,39	0,036
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК & Пол	0,09	0,811	0,50	0,005
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ & Пол	-0,17	0,631	0,46	0,010
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD8 ⁺ CD38 ⁺ , % от НК & Пол	0,17	0,631	0,36	0,050

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечания: SR — коэффициент корреляции Спирмена; p — доверительная вероятность.

CD16 сопряжена с повышенной способностью моноцитов к презентации антигена, которая увеличивается с утратой экспрессии CD14 на мембране клеток [7]. Относительно низкая фагоцитарная активность, более высокая способность к выработке цитокинов и презентации антигена у таких клеток обусловлена более высокой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости второго класса (MHC II) [19].

Субпопуляции моноцитов выполняют разные функции, которые определяются либо состоянием их микроокружения, представляющим сложнейшую цитокино-клеточную систему, либо их линейной дифференцировкой [18]. Функционально все моноциты/макрофаги условно классифицируются на два типа: провоспалительные (M1), которые преимущественно продуцируют ИЛ-18, ИЛ-12, ИЛ-26 и тем самым стимулируют ответы Th1 и Th17, и противовоспалительные (M2), которые в основном продуцируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β), участвуют в иммунорегуляции и восстановлении тканей. Между этими двумя кластерами клеток существуют множество промежуточных и переходных форм, поддерживается динамический баланс цитокинов в зависимости от текущих потребностей макроорганизма [7].

Способность макрофагов отвечать на различные эндогенные и экзогенные про- и противовоспалительные стимулы обеспечивает высокую гетерогенность их фенотипа. ИФН- γ активирует провоспалительные макрофаги (M1), которые участвуют в Th1-зависимом иммунном ответе на онкотрансформированные клетки-мишени. Противовоспалительные макрофаги (M2) задействованы в иммунных реакциях с участием Th2, процессах репарации и патогенезе некоторых опухолей. В спектр продуцируемых M2-клетками цитокинов входят ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и TGF- β , которые при определенных условиях обеспечивают пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток. Субпопуляция моноцитов с фенотипом CD14^{low}CD16^{bright} «неклассические моноциты» соответствует противовоспалительным клеткам [7].

Нормальные моноциты/макрофаги играют важную роль в реализации противоопухолевого иммунного надзора, антиген-опосредованно активируя Т-цитотоксические клетки или осуществляя непосредственный лизис опухолевых клеток в активированном состоянии. Активированные макрофаги за счет лизирующих ферментов, синтеза ФНО- α и продукции свободных радикалов проявляют противоопухолевую активность. Промежуточные моноциты в сравнении с моноцитами других субпопуляций являются основными продуцентами ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , обладают наибольшей способностью к трансэндотелиальной миграции и образованию активных форм кислорода [20, 21].

Известно, что для онкотрансформированных клеток характерна сниженная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса, что модифицирует ингибирующие сигналы от других рецепторов НК. Активирующие рецепторы НК взаимодействуют со стресс-индуцируемыми протеинами, которые экспрессируются опухолевыми клетками. В НК-клетках происходит запуск секреторного процесса — везикулы цитоплазмы, содержащие сериновые эстеразы (гранзимы А и В), высвобождаются локальным экзоцитозом в пространство между клеткой-эффектором и мишенью. У НК специализированный механизм киллинга трансформированных

клеток связан с перфорином, содержащимся внутри гранул, который обладает литической активностью в отношении клеток-мишеней. Сразу после связывания лимфоцита с клеткой-мишенью в ее мембране формируются поры, происходит экзоцитоз гранул НК и выход их содержимого — гранзимов и перфорина. Далее в клетке-мишени запускается каскад литических процессов, что приводит к деградации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и последующей клеточной смерти. Способность НК к синтезу цитокинов, в первую очередь ИФН- γ и других, обуславливает их участие в регуляции других звеньев противоопухолевого иммунитета [11].

В научной литературе обсуждается гипотеза о том, что в отдаленные сроки после воздействия ИИ на организм стареющие клетки (в первую очередь лейкоциты и макрофаги, а также фибробласты и другие) являются одним из основных и постоянных источников активных форм кислорода и активных форм азота в тканях, что способствует поддержанию в них высокого уровня свободных радикалов и может привести к повреждению клеток и субклеточных структур вплоть до фиброза и неопластической трансформации [22, 23].

Следует особо подчеркнуть, что выявленные особенности иммунного статуса более выражены у хронически облученных людей с максимальными поглощенными дозами, рассчитанными на ККМ, они были зарегистрированы в период реализации канцерогенных эффектов облучения и могут играть определенную роль в их развитии. Результаты корреляционного анализа влияния факторов нерадиационной природы у людей из исследуемых групп требуют значительной осторожности в интерпретации в связи с относительно небольшим размером выборок — фактором, который вносит значительную неопределенность при оценке парных корреляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были выявлены статистически значимые изменения в субпопуляциях моноцитов у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. В частности, у лиц, облученных в диапазоне доз на ККМ от 250 и до 699 мГр, относительное количество моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺ было значимо выше, чем в группе сравнения, а их абсолютное количество превышало аналогичный показатель у лиц из третьей подгруппы с максимальной дозовой нагрузкой. Полученные у практически здоровых облученных людей из когорты реки Течи предварительные результаты могут свидетельствовать о некотором латентном напряжении регуляторных механизмов в иммунной системе, в частности системах моноцитов/макрофагов и НК, которые действуют по принципу обратной связи и направлены на компенсацию провоспалительных иммунных сдвигов [23], в меньшей степени выраженных у необлученных лиц.

Абсолютное количество лейкоцитов, относительное и абсолютное количество моноцитов, относительное и абсолютное количество моноцитов с фенотипами CD14⁺CD16⁻, CD14⁺CD16⁺, CD14⁻CD16⁺ у всех обследованных людей из основной группы и группы сравнения статистически значимо не различались. Относительные и абсолютные количества натуральных киллеров, экспрессирующих в различных комбинациях молекулы CD8 и CD38 на клеточной мембране, статистически значимо не различались у хронически облученных людей и лиц из группы сравнения.

Не выявлено статистически значимых корреляций Спирмена между исследуемыми показателями врожденного иммунитета и факторами радиационной природы у хронически облученных людей.

Литература / References

1. Крестинина ЛЮ, Силкин СС, Дегтева МО, Аклейев АВ. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы. *Радиационная гигиена*. 2019;12(1):52–61. Krestinina LY, Silkin SS, Degteva MO, Akleyev AV. Risk of death from circulatory system diseases in the Urals cohort of emergency-exposed population from 1950 to 2015. *Radiatsionnaya Gigiena*. 2019;12(1):52–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61>
2. Крестинина ЛЮ, Силкин СС, Микрюкова ЛД, Епифанова СБ, Аклейев АВ. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017. *Радиационная гигиена*. 2020;13(3):6–17. Krestinina LY, Silkin SS, Mikryukova LD, Epifanova SB, Akleyev AV. Risk of solid malignant neoplasms incidence in the Urals cohort of emergency-exposed population: 1956–2017. *Radiatsionnaya Gigiena*. 2020;13(3):6–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17>
3. Azizova TV, Haylock RGE, Moseeva MB, Bannikova MV, Grigoryeva ES. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak worker cohort 1948–1982. *Radiat Research*. 2014;182(5):529–44. <https://doi.org/10.1667/RR13680.1>
4. Sources, effects and risks of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York: United Nations; 2021. <https://doi.org/10.18356/9789210010030>
5. Аклейев АА. Иммунный статус человека в отдаленном периоде хронического радиационного воздействия. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;4(65):29–35. Akleyev AA. Human immune status in the late period of chronic radiation exposure. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2020;65(4):29–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35>
6. Козинцева ЕА, Аклейев АА, Блинова ЕА. Цитокиновый профиль лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021;5(61):506–14. Kodintseva EA, Akleyev AA, Blinova EA. Cytokine profile of people exposed to chronic radiation exposure in the long-term post-exposure period. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2021;61(5):506–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803121050076>
7. Lambert C, Sack U. Monocytes and macrophages in flow: an ESCCA initiative on advanced analyses of monocyte lineage using flow cytometry. *Cytometry Part B*. 2017;92(3):180–8. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21530>
8. Грачев АН, Самойлова ДВ, Рашидова МА, Петренко АА, Ковалева ОВ. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(4):20–8. Gratchev AN, Samoilova DV, Rashidova MA, Petrenko AA, Kovaleva OV. Tumor-associated macrophages: current research status and prospects for clinical use. *Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii*. 2018;5(4):20–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28>
9. Балпанова ГТ, Бижигитова ББ. Хроническое воспаление и рак. *Вестник КазНМУ*. 2017;4:424–6. Balpanova GT, Bizhigitova BB. Chronic inflammation and cancer. *Vestnik KazNMU*. 2017;4:424–6 (In Russ.). EDN: YOSNUQ
10. Conriot J., Silva JM, Fernandes JG. Cancer immunotherapy: nanodelivery approaches for immune cell targeting and tracking. *Frontiers in Chemistry*. 2014;2:1–27. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00105>
11. Абакушина ЕВ. Метод проточной цитометрии для оценки NK-клеток и их активности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(11):37–44. Abakushina EV. Flow cytometry method for evaluating NK cells and their activity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(11):37–44 (In Russ.). EDN: VEARRP
12. Khatami M. Chronic inflammation: synergistic interactions of recruiting macrophages (TAMs) and eosinophils (Eos) with host mast cells (MCs) and tumorigenesis in CALTs. M-CSF, suitable biomarker for cancer diagnosis. *Cancers*. 2014;6(1):297–322. <https://doi.org/2072-6694/6/1/297>
13. Дегтева МО., Напье БА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА, Бугров НГ, Крестинина ЛЮ и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(3):46–53. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bugrov NG, Krestinina LY, et al. Distribution of individual doses in the cohort of people exposed due to radioactive contamination of the Techa River. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2019;64(3):46–53 (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
14. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(17):974–992. Khaydakov SV, Baydun LV, Zurochka AV, Totolyan AA. Standardized technology research of subpopulational structure of lymphocytes in peripheral blood with flowing cytofluorimeters — analyzers. *Russ Immunol Zh*. 2014;8(17):974–992 (In Russ.). EDN: PFIUVZ
15. Кишкун АА., Беганская ЛА. *Клиническая лабораторная диагностика: учебник: в 2 т. 2-е изд., перераб. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. Kishkun AA, Beganskaya LA. *Clinical laboratory diagnostics: textbook: in 2 vol. 2nd ed., revised and supplemented.* Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-6084-9-CLD1-2021-1-784>
16. Deloch L, Rückert M, Weissmann T, Lettmaier S, Titova E, Wolff T et al. The various functions and phenotypes of macrophages are also reflected in their responses to irradiation: A current overview. *International review of cell and molecular biology*. 2023;(376):99–120. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2023.01.002>
17. Повещенко А.Ф., Шкурат Г.А., Колесников А.П., Коненков В.И. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов. *Успехи физиологических наук*. 2015;46(1):105–12. Poveshchenko AF, Shkurat GA, Kolesnikov AP, Konenkov VI. Functional and phenotypic characteristics of macrophages in acute and chronic inflammation. Sentinels of lymph nodes. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2015;46(1):105–12 (In Russ.). EDN: PQOEMX
18. Земсков ВМ, Ревитшвили АШ, Козлова МН, Шишкина НС, Куликова АН, Балбуцкий АВ. и др. Анализ субпопуляций

моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.). *Медицинский совет*. 2023;17(4):54–63.

Zemskov VM, Revishvili AS, Kozlova MN, Shishkina NS, Kulikova AN, Balbutsky AV et al. Analysis of monocyte subpopulations with cardiovascular, burn and other pathologies (2010 classification). *Meditsinsky Sovet*. 2023;17(4):154–63 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/ms2023-002>

19. Gu BJ, Sun C, Fuller S, Skarratt KK, Petrou S, Wiley JS. A quantitative method for measuring innate phagocytosis by human monocytes using real-time flow cytometry. *Cytometry*. Part A. 2014;85(4):313–21.
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.22400>

20. Aw NH, Canetti E, Suzuki K, Goh J. Monocyte subsets in athero-

sclerosis and modification with exercise in humans. *Antioxidants*. 2018;7(12):1–12.

<https://doi.org/2076-3921/7/12/196>

21. Williams H, Mack CD, Li SCH, Fletcher JP, Medbury HJ. Nature versus number: monocytes in cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):1–21.
<https://doi.org/10.1422-0067/22/17/9119>
22. Citrin DE, Mitchell JB. Mechanisms of normal tissue injury from irradiation. *Seminars in radiation oncology*. *Seminars in Radiation Oncology*. 2017;27(4):316–24.
<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.04.001>
23. Kim JH, Brown SL, Gordon MN. Radiation-induced senescence: therapeutic opportunities. *Radiation Oncology*. 2023;1(1):1–11.
<https://doi.org/10.1186/s13014-022-02184-2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.О. Хоменко — сбор информации, обработка данных, написание текста; Е.А. Козинцева — концепция и дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, написание текста; А.А. Аклеев — концепция и дизайн исследования, общее руководство, редактирование.

ОБ АВТОРАХ

Хоменко Полина Олеговна

<https://orcid.org/0009-0009-1984-715X>
polinahomenko@mail.ru

Козинцева Екатерина Александровна, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0003-1156-1922>
ovcharova.cat@mail.ru

Аклеев Андрей Александрович, д-р мед. наук,

<https://orcid.org/0000-0001-9781-071X>
andrey.akleev@yandex.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-30-39>

ОЦЕНКА ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Н.А. Обвинцева[✉], Н.И. Атаманюк, И.А. Шапошникова, А.А. Перетыкин, Е.А. Пряхин

Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

Введение. Облучение мозга в больших дозах ионизирующего излучения является установленным фактором риска развития новообразований и когнитивных нарушений. Однако нерешенной проблемой остается влияние длительного облучения в малых дозах на головной мозг и высшую нервную деятельность, в том числе на развитие тревожно-депрессивных расстройств.

Цель. Изучить влияние фракционированного гамма-облучения в дозах 0,1 Гр, 1 Гр и 5 Гр в ранний постнатальный период на показатели депрессивноподобного состояния у мышей линии C57Bl/6 в возрасте 1 и 6 мес.

Материалы и методы. Животных облучали в течение первого месяца жизни. Необходимые кумулятивные дозы (0,1 Гр, 1 Гр и 5 Гр) были получены в режиме фракционированного облучения (20 фракций). Были сформированы 2 контрольные группы: интактные животные и ложно облученные животные. Депрессивноподобное состояние оценивали в тесте «удержания хвоста» в возрасте 1 и 6 мес.

Результаты. Возрастные изменения проявлялись в снижении депрессивноподобного поведения у мышей в возрасте 6 мес. по сравнению с мышами в возрасте 1 мес. Стресс, вызванный выполнением манипуляций, связанных с облучением, не оказывал существенного влияния на мышей в возрасте 1 мес., но вызывал развитие выраженного депрессивноподобного состояния у этих же животных в возрасте 6 мес. Радиационное воздействие привело к развитию зависимого от дозы антидепрессивноподобного эффекта, который был более выражен у животных в возрасте 6 мес. после фракционированного облучения в дозах 0,1 Гр и выше.

Выводы. Фракционированное гамма-облучение в ранний постнатальный период не приводит к развитию депрессивноподобной симптоматики у мышей, а, напротив, характеризуется антидепрессивным действием.

Ключевые слова: ионизирующее излучение; малые дозы; фракционированное облучение; мыши; депрессивноподобное состояние; тест «удержания хвоста»

Для цитирования: Обвинцева Н.А., Атаманюк Н.И., Шапошникова И.А., Перетыкин А.А., Пряхин Е.А. Оценка депрессивноподобного поведения у мышей после фракционированного гамма-облучения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):30–39. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-30-39>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания Федерального медико-биологического агентства № 388-03-2024-155.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» (протокол № 1 от 3 апреля 2023 г.). Работа с животными выполнена в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986 г., Страсбург), Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Обвинцева Надежда Александровна n_obvintseva@mail.ru

Статья поступила: 02.08.2024 **После доработки:** 30.08.2024 **Принята к публикации:** 01.09.2024

ASSESSMENT OF DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR IN MICE AFTER FRACTIONAL GAMMA IRRADIATION

Nadezhda A. Obvintseva[✉], Natalia I. Atamanyuk, Irina A. Shaposhnikova, Andrej A. Peretykin, Evgeny A. Pryakhin

Urals Research Center for Radiation Medicine of the Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

Introduction. Exposure of the brain to high doses of ionizing radiation is an established risk factor for the development of neoplasms and associated cognitive disorders. However, the impact of long-term low-dose irradiation on the brain and higher nervous system, including the development of anxiety-depressive disorders, remains an unsolved problem.

Objective. To study the effect of fractionated gamma-irradiation in doses of 0.1 Gy, 1 Gy and 5 Gy in the early postnatal period on indices of depression-like states in C57Bl/6 mice at the age of 1 and 6 months.

Materials and methods. The animals were irradiated during the first month of life. Cumulative doses (0.1 Gy, 1 Gy and 5 Gy) were obtained in the mode of fractionated irradiation (20 fractions). 2 control groups were formed comprising intact animals and falsely irradiated animals. The presence of a depression-like state was evaluated in the “tail holding” test at the age of 1 month and 6 months.

Results. Age-related changes were manifested by a decrease in depression-like behavior in 6-month-old mice compared with 1-month-old mice. Stress induced by performing radiation-related manipulations, which had no significant effect on 1-month-old mice, led to the development of marked depression-like states in the same animals at 6 months of age. Radiation exposure led to the development of a dose-dependent antidepressant-like effect, which was more pronounced in animals at the age of 6 months after fractionated irradiation at doses of 0.1 Gy and higher.

Conclusions. Fractionated gamma-irradiation does not lead to the development of depression-like symptomatology in mice in the early postnatal period, but, on the contrary, is characterized by antidepressant action.

Keywords: ionizing radiation; low doses; fractional irradiation; mice; depressive-like state; tail suspension test

For citation: Obvintseva N.A., Atamanyuk N.I., Shaposhnikova I.A., Peretykin A.A., Pryakhin E.A. Assessment of depression-like behavior in mice after fractional gamma irradiation. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):30–39. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-30-39>

Funding: the work was performed within the framework of the state assignment of FMBA of Russia No. 388-03-2024-155.

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Ethical Committee of the Ural Scientific and Practical Center for Radiation Medicine (Protocol No. 1 dated April 03, 2023). The work with animals was performed in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (1986, Strasbourg), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union of 09/22/2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Disclosure: the authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Nadezhda A. Obvintseva n_obvintseva@mail.ru

Recived: 2 Aug. 2024 **Revised:** 30 Aug. 2024 **Accepted:** 1 Sept. 2024

© Н.А. Обвинцева, Н.И. Атаманюк, И.А. Шапошникова, А.А. Перетыкин, Е.А. Пряхин, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное количество информации о влиянии ионизирующего излучения на организм человека, по-прежнему остаются малоисследованными такие эффекты, как формирование психических расстройств и характер психических нарушений у человека в зависимости от дозы облучения. Известно, что острое облучение головного мозга в высоких дозах приводило к когнитивной дисфункции, проявляющейся, как правило, в виде дефицита гиппокамп-зависимых функций обучения и памяти, причем эти эффекты коррелировали с дозой облучения [1–3].

Помимо изменений когнитивной функции, в ряде работ отмечались также изменения эмоционального поведения, в частности развитие признаков тревоги и депрессии. Так, среди ликвидаторов чернобыльской аварии отмечали высокую распространенность цереброваскулярных заболеваний, органических психических и депрессивных расстройств, когнитивных нарушений и деменций, которые повышались с увеличением дозы облучения, некоторые эффекты регистрировались при дозах от 50 мЗв [4, 5]. Повышенная частота депрессий и суицидальных мыслей была отмечена среди подростков, подвергшихся в раннем возрасте влиянию радиоактивных осадков после чернобыльской аварии [6]. Широкий спектр депрессивной патологии на фоне органических расстройств выявлен у лиц, облученных в зоне радиационных аварий на Южном Урале [7].

Однако при анализе данных о радиационных эффектах у населения, облученного в результате радиационных инцидентов, следует учитывать, что стресс, связанный с получением информации о возможном радиационном воздействии, независимо от того, имело ли место превышение фоновых доз облучения на самом деле, может быть причиной повышения частоты психических расстройств [8].

Поэтому особый интерес представляет исследование особенностей воздействия радиационного излучения на состояние психической сферы у экспериментальных животных, где можно исключить действие других факторов кроме радиационного воздействия. Поведенческие изменения, характеризующие повышение тревожности, выявлялись у грызунов при облучении в дозах в пределах 0,25–1 Гр [9–11]. М. Dos Santos и соавт. у животных зарегистрировали депрессивноподобную симптоматику, проявляющуюся в увеличении времени неподвижности в тесте принудительного плавания Порсолята при облучении головного мозга в области зубчатой извилины в дозах от 0,25 Гр [10]. В то же время группой авторов (Н. Wang, Z. Ma, Н. Shen и др.) отмечено, что при облучении на уровне 5 Гр у крыс в раннем возрасте депрессивноподобное поведение, проявляющееся в тесте принудительного плавания и тесте удержания хвоста, сохранялось через 4 мес. после облучения [12].

Облучение мозга в больших дозах ионизирующего излучения является установленным фактором риска развития новообразований и когнитивных нарушений [1]. Однако нерешенной проблемой остается проблема влияния длительного облучения в малых дозах на ЦНС и высшую нервную деятельность. Длительное облучение характерно для профессионалов и населения, пострадавшего от радиационных инцидентов. Кроме этого, такой вид радиационного воздействия будет характерен для космонавтов при длительных космических перелетах вне магнитного поля Земли (полеты на Луну, Марс и т.д.).

Необходимо отметить, что имеющиеся сведения относительно эффектов при хроническом или фракционированном излучении и их воздействия на высшую нервную деятельность экспериментальных животных, особенно в аспекте длительного облучения в малых дозах, являются противоречивыми [1, 3]. Большинство исследований влияния ионизирующего излучения на психические функции проводились с использованием однократного острого облучения, в то время как клинически и экологически значимые воздействия на человека происходят преимущественно в режиме хронического или фракционированного облучения. В связи с тем что у человека и мышей могут регистрироваться половые различия в поведении, связанном с депрессией [13], исследования по оценке влияния фракционированного облучения на депрессивноподобное поведение у мышей должны учитывать гендерные особенности в реализации радиационно-индуцированных изменений поведения.

Цель работы — оценить влияние фракционированного облучения в раннем возрасте в кумулятивных дозах 0,1, 1 и 5 Гр на депрессивноподобное поведение у мышей разного пола в ранние и отдаленные сроки после облучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали самцов и самок мышей линии С57BL/6 (питомник SPF-вивария ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск). Животных содержали в стандартных условиях вивария на стандартном рационе при естественном освещении.

Оценивали влияние длительного радиационного воздействия в ранний постнатальный период, который отличается наибольшей чувствительностью головного мозга к действию ионизирующего излучения, в малых (0,1 Гр), средних (1 Гр) и больших (5 Гр) дозах. Животных подвергали фракционированному общему внешнему гамма-облучению в течение первого месяца жизни, начиная с 0–3 сут после рождения 5 суток в неделю в течение 4 недель (всего 20 фракций).

Все экспериментальные животные были разделены на группы в зависимости от гендерной принадлежности и уровня внешнего гамма-облучения:

- 1) группа 5 Гр — мыши (40 самцов и 40 самок), облученные в кумулятивной дозе 5 Гр (20 фракций по 0,25 Гр);
- 2) группа 1 Гр — мыши (40 самцов и 40 самок), облученные в кумулятивной дозе 1 Гр (20 фракций по 0,05 Гр);
- 3) группа 0,1 Гр — мыши (40 самцов и 40 самок), облученные в кумулятивной дозе 0,1 Гр (20 фракций по 0,005 Гр);
- 4) группа 0 Гр — ложное облучение (0 Гр) (40 самцов и 40 самок), с животными этой группы проводили аналогичные манипуляции и в том же количестве, как в группах «облучения», но без воздействия ионизирующего излучения. Стресс, связанный с манипуляциями, включал в себя: ранний постнатальный стресс в виде кратковременной (3–5 мин) депривации от матери; стресс, связанный с переносом клеток, звуковой, световой имитацией облучения на установке ИГУР-1М;
- 5) группа биологического контроля (БК) — интактные животные (40 самцов и 40 самок).

Облучение проводили на экспериментальной радиобиологической установке ИГУР-1М с ^{137}Cs -источниками (ЗАО «Квант», Россия). Мощность дозы при облучении в разовых дозах 0,25 и 0,05 Гр составляла 0,72 Гр/мин, для получения разовой дозы 0,005 Гр использовали

свинцовые коллиматоры, снижающие мощность дозы до 0,015 Гр/мин. Неравномерность гамма-поля в рабочем пространстве составляла не более 10%. Для облучения мышей помещали внутрь установки в домашних клетках, удаляя из них на время облучения кормящих самок.

На установке ИГУР-1М облучали одновременно по 5 клеток с животными, составленных друг на друга вертикально. Каждый день положение клеток в ряду из 5 клеток меняли. Контроль поглощенной дозы в каждом цикле облучения проводили с помощью клинического дозиметра ДКС5350/1 (УП «Атомтех», Республика Беларусь) с цилиндрической ионизационной камерой ТМ31010 фирмы PTW-Freiburg, Германия (объем 0,125 см³), в режиме измерения K(a) кермы в воздухе рентгеновского и гамма-излучения. Для каждой клетки с животными индивидуально рассчитывали фактическую поглощенную дозу за 20 фракций облучения с учетом показаний дозиметра и расчетного значения неопределенности дозы.

При расчете фактически полученной кумулятивной поглощенной дозы для животных каждой экспериментальной группы, на основе показаний дозиметра ДКС5350/1 в каждом цикле облучения и расчетных значений стандартных неопределенностей доз облучения на установке ИГУР-1М для мышей были получены следующие значения: для группы 0,1 Гр фактическая доза составила $0,11 \pm 0,01$ Гр, для группы 1 Гр — $1,00 \pm 0,08$ Гр, для группы 5 Гр — $5,2 \pm 0,4$ Гр [14].

В возрасте 1 мес. мышей рассаживали по 10 особей одного пола в отдельные клетки, индивидуально маркировали каждое животное. Тестирование проводили в возрасте 35–37 сут (через неделю после завершения облучения и отсадки от матери), а также повторно в возрасте 6 мес. (через 5 мес. после завершения облучения). В каждой экспериментальной группе тестировали по 80 животных (40 самцов и 40 самок).

Оценку депрессивноподобного состояния у мышей проводили в тесте удержания хвоста (аналог теста принудительного плавания Порсолта), который представляет собой реакцию животного на кратковременный неизбежный стресс в виде неподвижного зависания (иммобильности) [15]. В тесте оценивали время, в течение которого животное от активных попыток освободиться из неприятного положения (подвешивание за хвост) переходит к иммобильности, что интерпретируется как проявление поведения отчаяния и отражает депрессивноподобное состояние у грызунов [15].

Для выполнения теста мышей подвешивали за хвост с помощью кусочков малярного скотча длиной 15 см к перекладине, расположенной на двух штативах. Одновременно тестировали по 4 животных, разделяя их друг от друга картонными перегородками. На хвост надевали пластиковые трубочки длиной в 2/3 хвоста, чтобы предотвратить возможность мыши взбираться вверх по своему хвосту. Между носом мыши и поверхностью стола оставалось не менее 30 см. После подвешивания фиксировали поведение мышей на видео (фотокамера Sony α37) в течение 6 минут, после чего животных освобождали [15]. Регистрировали суммарное время, в течение которого мыши висели неподвижно, не принимая активных попыток освободиться (общее время неподвижности); количество таких неподвижных зависаний; время до наступления первого неподвижного зависания; среднее время одного неподвижного зависания. Учет показателей проводили с использованием

программы RealTimer (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

Данные анализировали в программе Microsoft Excel и с использованием языка программирования R [16], результаты выражали в виде средних значений и стандартных ошибок ($M \pm SE$). Оценивали соответствие измеренных показателей в каждой группе нормальному распределению по критерию согласия типа Колмогорова — Смирнова с уровнем статистической значимости 0,05. Так как все анализируемые показатели соответствовали нормальному распределению, экспериментальные группы сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Достоверным принимали уровень значимости 0,05. Проводили многофакторный дисперсионный анализ с использованием обобщенной линейной модели для оценки линейной зависимости изучаемых показателей от дозы облучения, пола и фактора стресса, связанного с манипуляциями при облучении животных (принимали, что животные из группы биологического контроля не испытывали стресс, а животные из остальных групп, в том числе из группы 0 Гр, подвергались воздействию стресса).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе БК у мышей в возрасте 1 и 6 мес. все анализируемые показатели у мышей в возрасте 6 мес. не имели статистически значимых отличий у самцов и самок, за исключением среднего времени одного неподвижного зависания ($t = 2,33$; $p = 0,02$): время до первого неподвижного зависания в возрасте 1 мес. ($t = 1,03$; $p = 0,31$), в возрасте 6 мес. ($t = 0,74$; $p = 0,46$); общее время неподвижности в возрасте 1 мес. ($t = 0,20$; $p = 0,84$), в возрасте 6 мес. ($t = 1,41$; $p = 0,16$); число неподвижных зависаний у мышей в возрасте 1 мес. ($t = 0,17$; $p = 0,86$), в возрасте 6 мес. ($t = 1,25$; $p = 0,22$) и среднее время одного неподвижного зависания у мышей в возрасте 1 мес. ($t = 0,86$; $p = 0,39$). В экспериментальных группах в целом отличий между самцами и самками не наблюдалось. Хотя у животных в группе ложного облучения (0 Гр) в возрасте 1 мес. были выявлены гендерные отличия: у самцов было меньше время до первого неподвижного зависания ($t = 2,13$; $p = 0,04$), больше общее время неподвижности ($t = 2,5$; $p = 0,01$) и среднее время одного неподвижного зависания ($t = 2,3$; $p = 0,02$) по сравнению с самками. Среди облученных животных только в одной группе (1 мес., 1 Гр) были выявлены отличия между самками и самцами по показателю времени до первого неподвижного зависания ($t = 2,6$; $p = 0,01$), которое было меньше у самцов. Далее анализировали результаты теста в каждой экспериментальной группе без разделения по полу (табл. 1).

Были отмечены существенные различия поведения мышей в возрасте 1 и 6 мес. в группе БК. Так, время до первого неподвижного зависания у мышей в возрасте 1 мес. составило 39 ± 3 с, а у этих же мышей по достижении ими возраста 6 мес. значение этого показателя было в 2,7 раза больше ($t = 11,3$; $p < 0,001$). Общее время неподвижности с возрастом снижалось в 2 раза ($t = 15,7$; $p < 0,001$), сокращалось число неподвижных зависаний с $10,8 \pm 0,3$ до $7,5 \pm 0,3$ раза ($t = 7,8$; $p < 0,001$). Среднее время одного неподвижного зависания также сократилось с $23,0 \pm 1,2$ до $15 \pm 1,1$ с ($t = 4,9$; $p < 0,001$).

В группе ложного облучения (0 Гр) стресс, вызванный выполнением манипуляций, связанных с облучением (перенос клеток, отлучение мышат от матери на период

до 5 мин, имитация облучения на установке ИГУР-1М) у мышей в возрасте 1 мес. привел к изменению только одного показателя — к снижению общего времени неподвижности на 8% ($t = 2,2$; $p = 0,03$) (табл. 1). Однако такой стресс привел к выраженным изменениям 3-х из 4-х анализируемых показателей (время до первого неподвижного зависания, общее время неподвижности, число неподвижных зависаний) при достижении этими мышами возраста 6 мес. Так, у мышей в группе 0 Гр по сравнению с группой БК время до первого неподвижного зависания снизилось на 16% ($t = 2,2$; $p = 0,03$); общее время неподвижности увеличилось на 75% ($t = 6,4$; $p < 0,001$); число неподвижных зависаний увеличилось на 71% ($t = 6,2$; $p < 0,001$). Такие изменения поведения у мышей в группе 0 Гр можно интерпретировать как проявление депрессивноподобного состояния. В связи с выявленными различиями в группах БК и 0 Гр анализируемые показатели облученных мышей сравнивали с показателями группы 0 Гр соответствующего возраста.

У мышей в возрасте 1 мес. не выявлено статистически значимых отличий всех исследованных показателей (время до первого неподвижного зависания, общее время неподвижности, число неподвижных зависаний, среднее время одного неподвижного зависания) в группах 0,1 и 1 Гр от группы 0 Гр. У животных, облученных в дозе 5 Гр, отмечали удлинение времени до первого неподвижного зависания ($t = 2,6$; $p = 0,01$), сокращение общего времени неподвижности ($t = 4,1$; $p < 0,001$) и среднего времени неподвижного зависания ($t = 4,0$; $p < 0,001$). Такие изменения можно интерпретировать как проявление антидепрессивноподобного эффекта при фракционированном облучении в суммарной дозе 5,2 Гр.

У мышей в возрасте 6 мес. во всех дозовых группах было выявлено статистически значимое снижение общего времени неподвижного зависания и количества неподвижных зависаний (табл. 2). Также отмечено статистически значимое увеличение времени до первого неподвижного зависания в группе 5 Гр ($t = 2,6$; $p = 0,01$)

и снижение среднего времени одного неподвижного зависания в группе 1 Гр ($t = 2,9$; $p = 0,005$). Такие изменения можно интерпретировать как проявление антидепрессивноподобного эффекта через 5 мес. после облучения в дозах 0,1 Гр и больше.

Важным этапом установления причинно-следственных связей между анализируемым фактором и его эффектами является оценка зависимости «доза–эффект». Выявленные изменения зависели от уровня радиационного воздействия. При проведении регрессионного анализа показано, что доза радиационного воздействия оказывает статистически значимое влияние на время до первого неподвижного зависания в возрасте 1 мес. ($R^2 = 0,03$; $F = 12,5$; $p < 0,001$) и в возрасте 6 мес. ($R^2 = 0,02$; $F = 8,3$; $p = 0,004$) (рис. 1).

При этом коэффициенты наклона в уравнениях зависимости времени до первого неподвижного зависания у мышей разного возраста не отличались ($t = 0,2$; $p = 0,8$), что говорит о том, действие фракционированного облучения по показателю времени до первого неподвижного зависания не отличалось у одних и тех же животных в возрасте 1 и 6 мес., хотя регистрируются выраженные возрастные изменения в виде увеличения времени до первого неподвижного зависания у мышей в возрасте 6 мес. по сравнению с одномесячными животными.

Общее время неподвижности зависело от дозы облучения как в возрасте 1 мес. ($R^2 = 0,14$; $F = 66,6$; $p < 0,001$), так и в 6 мес. ($R^2 = 0,13$; $F = 49,8$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Несмотря на то что зависимость этого показателя от дозы облучения удовлетворительно описывается линейными функциями с близкими углами наклона, эта зависимость для мышей в возрасте 6 мес. (рис. 2) носит нелинейный характер и лучше описывается логарифмической функцией ($R^2 = 0,19$; $F = 75,6$; $p < 0,001$), что позволяет полагать, что с возрастом происходит изменение реакции животных на радиационное воздействие: у мышей в возрасте 6 мес. регистрируется снижение выраженности

Таблица 1. Показатели теста «удержание хвоста» у мышей в возрасте 1 мес. в разных экспериментальных группах

Группы	Пол	Время до первого неподвижного зависания, с	Общее время неподвижности, с	Число неподвижных зависаний, ($M \pm SE$)	Среднее время одного неподвижного зависания, ($M \pm SE$), с
БК	♂	42 ± 5	230 ± 7	10,9 ± 0,5	24 ± 2,1
	♀	36 ± 3	228 ± 7	10,8 ± 0,3	22 ± 1,0
	♂+♀	39 ± 3	229 ± 5	10,8 ± 0,3	23,0 ± 1,2
0 Гр	♂	28 ± 4*	226 ± 8	11 ± 0,5	23,2 ± 1,8
	♀	51 ± 10	194 ± 10*	10,6 ± 0,4	18,3 ± 1,1*
	♂+♀	39 ± 5	211 ± 7*	10,8 ± 0,3	20,9 ± 1,1
0,1 Гр	♂	44 ± 3†	222 ± 7	10,9 ± 0,5	21,7 ± 1,3
	♀	50 ± 4*	222 ± 5†	10,9 ± 0,4	22,3 ± 1,0†
	♂+♀	47 ± 3	226 ± 5	10,9 ± 0,3	22 ± 0,8
1 Гр	♂	41 ± 4†	212 ± 8	11,1 ± 0,4	20,6 ± 1,2
	♀	54 ± 3*	230 ± 6†	11,4 ± 0,4	20,7 ± 1,0
	♂+♀	47 ± 2,5*	217 ± 5	11,2 ± 0,3	20,6 ± 0,8
5 Гр	♂	49 ± 4†	181 ± 9**	11,4 ± 0,5	16,8 ± 1,1**
	♀	64 ± 8*	163 ± 9**	11,4 ± 0,6	14,7 ± 1,0**
	♂+♀	56 ± 5**	172 ± 7**	11,4 ± 0,4	15,7 ± 0,8**

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: ♂ — самцы; ♀ — самки; * — статистически значимые отличия от показателя в группе биологического контроля, $p < 0,05$; † — статистически значимые отличия от значения показателя в группе 0 Гр, $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели теста «удержание хвоста» у мышей в возрасте 6 мес. в разных экспериментальных группах

Группы	Пол	Время до первого неподвижного зависания, с	Общее время неподвижности, с	Число неподвижных зависаний	Среднее время одного неподвижного зависания, с
БК	♂	101 ± 9 [‡]	97 ± 8 [‡]	7,9 ± 0,5 [‡]	12,5 ± 1,0 [‡]
	♀	109 ± 6 [‡]	114 ± 9 [‡]	7,1 ± 0,4 [‡]	17,5 ± 1,9 [‡]
	♂+♀	105 ± 5 [‡]	106 ± 6 [‡]	7,5 ± 0,3 [‡]	15,0 ± 1,1 [‡]
0 Гр	♂	88 ± 8	168 ± 17*	11,7 ± 1,0*	14,5 ± 1,0
	♀	87 ± 8*	204 ± 13*	13,9 ± 1,1*	16,7 ± 1,2
	+♀	88 ± 6*	186 ± 11*	12,8 ± 0,8*	15,6 ± 0,8
0,1 Гр	♂	82 ± 8	133 ± 9*	9,7 ± 0,5*	13,4 ± 0,9
	♀	95 ± 5	135 ± 8 [†]	8,7 ± 0,4 [†]	16,2 ± 1,2
	♂+♀	88 ± 5*	134 ± 6 ^{††}	9,2 ± 0,3 ^{††}	14,8 ± 0,8
1 Гр	♂	96 ± 9	106 ± 8 [†]	8,9 ± 0,5 [†]	12,1 ± 0,9
	♀	99 ± 8	95 ± 9 [†]	7,7 ± 0,4 [†]	12,5 ± 1,3 ^{††}
	♂+♀	98 ± 6	101 ± 6 [†]	8,3 ± 0,3 [†]	12,3 ± 0,8 ^{††}
5 Гр	♂	113 ± 10	104 ± 10 [†]	7,2 ± 0,6 [†]	14,9 ± 1,6
	♀	111 ± 9 [†]	103 ± 9 [†]	7,9 ± 0,5 [†]	12,9 ± 1,1 ^{††}
	♂+♀	112 ± 7 [†]	104 ± 7 [†]	7,6 ± 0,4 [†]	13,9 ± 1,0

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: ♂ — самцы; ♀ — самки; * — статистически значимые отличия от показателя в группе биологического контроля, $p < 0,05$; † — статистически значимые отличия от значения показателя в группе 0 Гр, $p < 0,05$; ‡ — статистически значимые отличия в группах БК у мышей в возрасте 1 и 6 мес., $p < 0,05$.

депрессивноподобного поведения начиная с уровня радиационного воздействия 0,1 Гр, тогда как у мышей в возрасте 1 мес. статистически значимое радиационно-индуцированное снижение депрессивноподобного состояния отмечается только при облучении в дозе 5 Гр.

Число неподвижных зависаний у животных в возрасте 1 мес. статистически значимо не изменялось с увеличением дозы облучения, тогда как у этих же мышей в возрасте 6 мес. отмечали высоко достоверную зависимость от уровня радиационного воздействия, которая также лучше всего описывалась логарифмической функцией ($R^2 = 0,18$; $F = 67,1$; $p < 0,001$) (рис. 3).

По показателю «число неподвижных зависаний» четко видно, что через 5 мес. после фракционированного облучения облученные животные иначе реагируют на кратковременный неизбежный стресс (подвешивание за хвост)

по сравнению с ложнооблученными животными: у облученных одномесячных животных не наблюдалось отличий от мышей из группы ложного облучения, а у тех же мышей в возрасте 6 мес. зарегистрировано дозозависимое снижение этого показателя начиная с уровня 0,1 Гр.

При анализе средней длительности одного неподвижного зависания также выявлены возрастные изменения реакции на кратковременный неизбежный стресс у мышей в возрасте 1 и 6 мес.: у одномесячных животных выявлена линейная зависимость этого показателя от дозы облучения ($R^2 = 0,09$; $F = 40,5$; $p < 0,001$), а у мышей в возрасте 6 мес. средняя длительность одного неподвижного зависания не зависела от уровня радиационного воздействия (рис. 4).

Особенностями долгосрочного эксперимента по оценке влияния фракционированного гамма-облучения

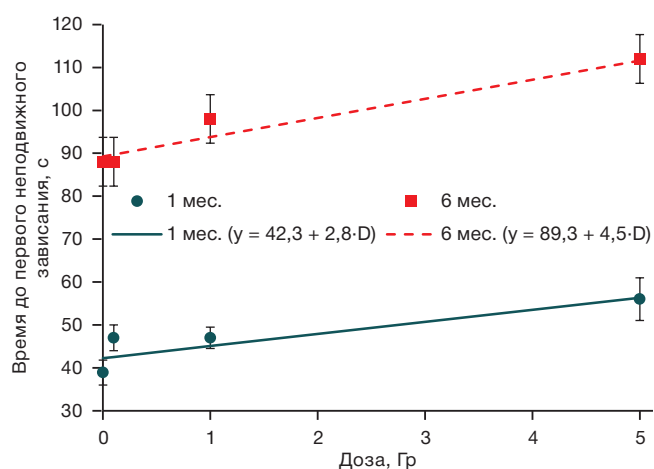


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Зависимость времени до первого неподвижного зависания от дозы гамма-облучения у мышей в возрасте 1 и 6 мес.

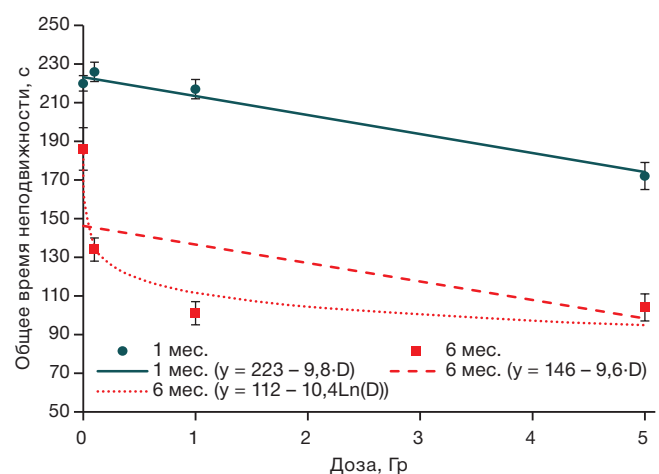


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Зависимость общего времени неподвижности от дозы гамма-облучения у мышей в возрасте 1 и 6 мес.

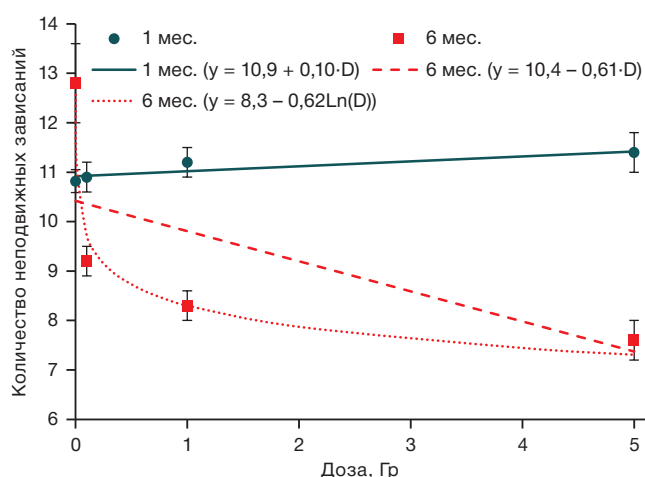


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Зависимость количества неподвижных зависаний от дозы гамма-облучения у мышей в возрасте 1 и 6 мес.

на физиологические процессы, связанные с развитием депрессивноподобного состояния, являются неизбежное влияние таких факторов, как возраст, пол, стресс, связанный с манипуляциями при облучении животных. Действие этих факторов по отдельности приведено выше, однако для получения целостной картины во взаимосвязи этих факторов между собой необходимо проведение многофакторного анализа. Проведение многофакторного дисперсионного анализа с использованием обобщенной линейной модели показало, что на время до первого неподвижного зависания статистически значимое влияние оказывали такие факторы, как пол, возраст, доза облучения, а фактор стресса оказывал статистически значимое влияние только на мышей в возрасте 6 мес. Установлено, что «время до первого неподвижного зависания» у самок было на 8 ± 3 с дольше, чем у самцов (табл. 3).

Стресс не оказывал статистически значимого влияния на время до первого неподвижного зависания у мышей в возрасте 1 мес., но достоверно снижал значение этого показателя у этих же животных в 6 мес. Радиационное воздействие оказывало статистически значимое влияние на время до первого неподвижного зависания, при этом значение показателя нарастало на $3,0 \pm 0,8$ секунды с увеличением дозы на 1 Гр.

По данным многофакторного дисперсионного анализа общее время неподвижности зависело от возраста, стресса, дозы облучения и не зависело от пола мышей. Фактор стресса, рассчитанный для животных из групп 0, 0,1, 1 и 5 Гр, вызывал в среднем увеличение показателя на 40 ± 8 с, при этом значение этого параметра было меньше в среднем на 49 ± 11 с у мышей в возрасте 1 мес. Радиационное воздействие оказывало статистически значимое влияние на общее время неподвижности, которое снижалось на $9,4 \pm 1,1$ секунды с увеличением дозы на 1 Гр (табл. 3).

Количество неподвижных зависаний статистически значимо зависело от возраста, стресса, дозы облучения и не зависело от пола животных. У мышей в возрасте 6 мес. отмечалось уменьшение количества неподвижных зависаний по сравнению с одомесячными мышами. Стресс в среднем приводил к увеличению числа неподвижных зависаний на $2,9 \pm 0,5$ в группах, подвергавшихся процедурам, связанным с облучением мышей. При этом стресс оказывал влияние на животных в возрасте 6 мес.

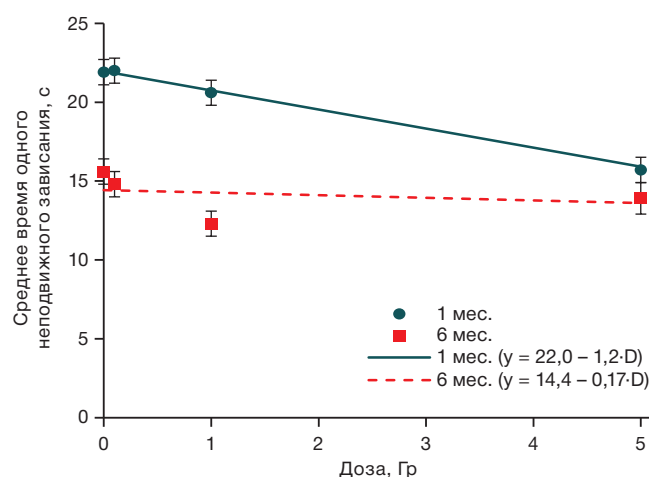


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Зависимость среднего времени одного неподвижного зависания от дозы гамма-облучения у мышей в возрасте 1 и 6 мес.

и не влиял в возрасте 1 мес. В многофакторном дисперсионном анализе такие возрастные отличия в реакции на стресс выражались в виде увеличения коэффициента для фактора «Стресс» и одинаковом по величине снижении коэффициента для фактора «Стресс×возраст» для мышей в возрасте 1 мес., где фактор стресса не влиял на количество неподвижных зависаний.

С увеличением дозы на 1 Гр количество неподвижных зависаний снижалось в среднем на $0,6 \pm 0,1$. Такие изменения определялись преимущественно реакцией мышей в возрасте 6 мес., у которых при проведении регрессионного анализа была выявлена высокодостоверная зависимость анализируемого показателя от дозы облучения (рис. 3). У мышей в возрасте 1 мес. количество неподвижных зависаний по данным регрессионного анализа не зависело от дозы. Такие возрастные особенности выражены в снижении коэффициента для фактора «Доза облучения» на $0,6 \pm 0,1$ и компенсирующем повышении коэффициента для фактора «Возраст×доза» у мышей в возрасте 1 мес. (табл. 2).

Среднее время одного неподвижного зависания статистически значимо зависело от возраста и дозы облучения и не зависело от пола и стресса. У животных в возрасте 6 мес. среднее время одного неподвижного зависания было на $5,7 \pm 0,9$ с меньше, чем у животных в возрасте 1 мес. При облучении этот показатель снижался с увеличением дозы на 1 Гр в среднем на $0,14 \pm 0,02$ с. Также следует отметить, что на величину среднего времени одного неподвижного зависания оказывало статистически значимое влияние сочетание факторов «Пол×возраст» и «Возраст×доза». У самцов в возрасте 1 мес. время одного неподвижного зависания было на $3,3 \pm 1,1$ с больше, чем у этих же самцов в возрасте 6 мес. и самок в возрасте 1 и 6 мес. Влияние модифицирующего действия возраста проявлялось в отсутствии статистически значимой зависимости данного показателя от дозы облучения в возрасте 6 мес., хотя в возрасте 1 мес. среднее время одного неподвижного зависания закономерно снижалась с дозой на $1,0 \pm 0,27$ с при увеличении дозы на 1 Гр (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании выявлено, что фракционированное облучение в раннем возрасте приводило

Таблица 3. Результаты оценки влияния различных факторов на показатели в тесте «удержание хвоста» с применением многофакторного дисперсионного анализа в обобщенной линейной модели

Факторы	F	P	Коэффициенты	
Время до первого зависания, с ($R^2 = 0,28$)				
Пол животных	6,44	0,011	самцы: 8 ± 3; самки: 0	
Возраст животных	222,23	<0,001	1 мес.: 0	6 мес.: 49 ± 3
Стресс	1,96	0,16	стресс-: 0	стресс+: 0
Доза облучения	19,85	<0,001	D (3 ± 0,8)	
Стресс*Возраст	4,59	0,032	стресс-, 1 мес.: 0 стресс+, 1 мес.: 0	стресс-, 6 мес.: 0 стресс+, 6 мес.: -16 ± 8
Общее время зависания, с ($R^2 = 0,356$)				
Пол животных	0,027	0,87	самцы: 0	самки: 0
Возраст животных	320,9	<0,001	1 мес.: 0	6 мес.: -75 ± 5
Стресс	7,57	0,006	стресс-: 0	стресс+: 40 ± 8
Доза облучения	73,42	<0,001	D (-9,4 ± 1,1)	
Стресс*возраст	19,17	<0,001	стресс-, 1 мес.: 0 стресс+, 1 мес.: -49 ± 11	стресс-, 6 мес.: 0 стресс+, 6 мес.: 0
Количество зависаний ($R^2 = 0,126$)				
Пол животных	0,004	0,95	самцы: 0	самки: 0
Возраст животных	30,04	<0,001	1 мес.: 0	6 мес.: -0,5 ± 0,04
Стресс	18,78	<0,001	стресс-: 0	стресс+: 2,9 ± 0,5
Доза облучения	15,2	<0,001	D (-0,6 ± 0,1)	
Стресс*возраст	15,79	<0,001	стресс-, 1 мес.: 0 стресс+, 1 мес.: 0	стресс-, 6 мес.: 0 стресс+, 6 мес.: -2,8 ± 0,7
Возраст*доза	28,17	< 0,001	1 мес.: D (-0,5 ± 0,04)	6 мес.: D · 0
Среднее время одного зависания, с ($R^2 = 0,126$)				
Пол животных	0,002	0,97	самцы: 0	самки: 0
Возраст животных	114,97	<0,001	1 мес.: 0	6 мес.: -5,7 ± 0,9
Стресс	1,67	0,2	стресс-: 0	стресс+: 0
Доза облучения	19,42	<0,001	D (-0,14 ± 0,021)	
Пол*возраст	8,57	0,004	самцы, 1 мес.: 3,3 ± 1,1 самцы, 6 мес.: 0	самки, 1 мес.: 0 самки, 6 мес.: 0
Возраст*доза	13,33	<0,001	1 мес.: D (-1,0 ± 0,27)	6 мес.: D · 0

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: «стресс-» — отсутствие фактора стресса, связанного с облучением животных (группа БК); «стресс+» — наличие фактора стресса, связанного с облучением животных (группы 0; 0,1; 1; 5 Гр).

к дозозависимому снижению депрессивноподобного поведения у мышей в тесте удержания хвоста, максимально выраженному при облучении в суммарной дозе 5,2 Гр. На это указывает изменение всех показателей, регистрируемых в данном тесте: сокращается общее время неподвижности, интерпретируемое как поведение отчаяния; животные дольше предпринимают попытки освободиться из неприятного положения, прежде чем зависнут неподвижно впервые; снижается число таких актов неподвижного зависания и средняя длительность одного неподвижного зависания.

У животных в возрасте 6 мес. отмечены менее выраженные признаки депрессивноподобного поведения, чем в раннем возрасте: так, в группе биологического контроля общее время неподвижности с возрастом снизилось более чем в 2 раза, в 2,5 раза дольше мыши пытались активно освободиться, прежде чем впервые неподвижно зависли. При этом в полной мере сохранились выявленные ранее эффекты облучения: с возрастанием дозы облучения признаки депрессивноподобного поведения облученных животных снижались.

Данный эффект облучения оказался довольно неожиданным: при остром облучении в сопоставимых дозах в литературе описано развитие депрессивноподобного поведения у грызунов. Так, при облучении крыс в возрасте 3 сут в дозе 5 Гр через 120 суток отмечалось увеличение времени неподвижности в тесте удержания хвоста и тесте принудительного плавания. Порсольты без изменения их общей двигательной активности [12]. В данном исследовании авторы выявили у облученных животных также гипоплазию гранулярного слоя зубчатой извилины гиппокампа, нарушение деления нейрональных стволовых клеток и изменение процесса их миграции и созревания, что может представлять собой физиологическую основу выявленных изменений поведения [12].

Важная роль изменений нейрогенеза в области зубчатой извилины гиппокампа в развитии постлучевой депрессии выявлена и при изучении эффектов прицельного облучения зубчатой извилины по сравнению с общим облучением головного мозга у мышей в возрасте 10 сут [10]. Здесь через 3 мес. после облучения показано усиление

тревожности, выявляемой в приподнятом крестообразном лабиринте при остром облучении в дозах от 0,25 Гр, усиление тревожности, выявляемой в тесте закапывания стеклянных шариков, при остром облучении в дозах от 0,5 Гр, усиление проявлений депрессивного поведения в тесте принудительного плавания при остром облучении в дозах от 0,25 Гр. Более выраженными все эффекты были при прицельном облучении вентральной части зубчатой извилины.

При фракционированном рентгеновском облучении в кумулятивных дозах 0,4 и 0,5 Гр (разовая доза 0,1 Гр) у мышей отмечалось более тревожное поведение в тесте открытого поля [17]. При длительном моделировании хронического нейтронно-фотонного облучения выявлялось повышение тревожности у мышей в тесте открытого поля при накопленной за 600 суток облучения дозе 0,4 Гр [18]. Однако показано также и снижение выраженности эффектов при фракционировании дозы по сравнению с острым облучением: если острое облучение в дозе 5 Гр приводило к угнетению нейрогенеза в зубчатой извилине, дефициту обучения и памяти в тесте на контекстуальное обусловливание страха и памяти в тесте распознавания новых объектов, то при разделении этой дозы на 10 ежедневных фракций подобных поведенческих изменений не наблюдалось, а угнетение нейрогенеза было незначительным [19].

В наших же исследованиях фракционированное гамма-облучение в течение первого месяца жизни в суммарной дозе 5,2 Гр привело не только к снижению депрессивноподобного поведения, но и, как сообщалось ранее, к формированию наименее тревожного фенотипа: у облученных в этой дозе животных снижались показатели тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте и тесте закапывания стеклянных шариков [20]. Повышение же тревожности и неопобного поведения отмечалось при облучении в кумулятивной дозе 0,1 Гр [20], что, однако, не сопровождается усилением проявлений депрессии.

Важно отметить выявленное влияние стресса, перенесенного в раннем возрасте, на развитие признаков депрессии в отдаленные сроки после завершения стрессового воздействия. Фактором стресса в данном исследовании выступают манипуляции в процессе облучения или его имитации, длящиеся в первый месяц жизни животных. Так, если в возрасте 1 мес. показатели депрессивноподобного поведения мышей в группе ложного облучения 0 Гр были близки к показателям интактных животных группы биологического контроля, то в возрасте 6 мес. отмечены существенные отличия, указывающие на развитие депрессивноподобного поведения у мышей

группы ложного облучения. Эти результаты вполне соответствуют как результатам моделирования стресса в раннем возрасте у мышей [21], так и клиническим данным о повышении риска развития тревожных и депрессивных психопатологий у людей, перенесших психические травмы в детстве [22, 23].

Однако, по полученным данным, у животных, подвергнутых и действию фактора стресса, и фракционированному облучению, показатели депрессивноподобного поведения снижаются дозозависимым образом вплоть до значений биологического контроля при облучении в дозе 5,2 Гр. Похожие результаты были получены в исследовании вызванной диазепамом депрессии у крыс, где рентгеновское облучение в дозе 3 Гр, разделенное на 6 фракций, привело к снижению депрессивной симптоматики и нормализации уровня нейротрансмиттеров [24].

Также в ряде работ были выявлены слабые нейропротективные эффекты однократного облучения в дозах до 0,1 Гр, такие как снижение признаков провоспалительной активации микроглии, повышение плотности нейронов в области зубчатой извилины гиппокампа, повышение функциональной активности митохондрий [1, 25, 26]. Подобные изменения со стороны зубчатой извилины гиппокампа могут лежать в основе описанной антидепрессивной симптоматики облученных животных.

Для прояснения механизмов выявленного антидепрессивноподобного действия фракционированного гамма-облучения необходимы дальнейшие исследования, которые, вероятно, должны быть направлены на изучение нейрогенеза и созревания нейронов в области зубчатой извилины гиппокампа.

ВЫВОДЫ

Выявлено дозозависимое изменение депрессивноподобного поведения у мышей при фракционированном облучении в первый мес. жизни (период активного созревания мозга), с увеличением суммарной дозы от 0,1 до 5 Гр показатели депрессивного поведения снижались. Данная закономерность показана как в ранний период сразу после завершения облучения (в возрасте 1 мес.), так и в отдаленные сроки (в возрасте 6 мес.).

Стресс, перенесенный в раннем возрасте, приводил к развитию депрессивноподобного поведения у взрослых необлученных мышей, но при одновременном воздействии стресса и фракционированного облучения в дозах 1–5 Гр показатели депрессивноподобного поведения мышей в возрасте 6 мес. не отличались от интактных животных.

Литература / References

1. Атаманюк НИ. Влияние средних и малых доз ионизирующего излучения на высшую нервную деятельность человека и животных. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(3):5–13. Atamanyuk NI. The effect of moderate and low doses of ionizing radiation of higher nervous activity of human and animals. *Extreme medicine*. 2023;25(3):5–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.029>
2. Tanguturi SK, Alexander BM. Neurologic complications of radiation therapy. *Neural Clin*. 2018; 36(3):599–625. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(02\)00031-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(02)00031-2)
3. Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K et al. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation — Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies. *Environ Int*. 2021;147:106295. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106295>
4. Loganovsky K, Marazziti D. Mental health and neuropsychiatric aftermath 35 years after the chernobyl catastrophe: current state and future perspectives. *Clin Neuropsychiatry*. 2021;18(2):101–6. <https://doi.org/10.36131/cnforinteditore20210204>
5. Loganovsky KN, Masiuk SV, Buzunov VA, Marazziti D, Voychulene YS. Radiation risk analysis of neuropsychiatric disorders in ukrainian chornobyl catastrophe liquidators. *Front Psychiatry*. 2020;(11):553420. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.553420>
6. Contis G, Foley TP, Jr. Depression, suicide ideation, and thyroid

- tumors among ukrainian adolescents exposed as children to chernobyl radiation. *J. Clin. Med. Res.* 2015;(7):332–8. <https://doi.org/10.14740/jocmr2018w>
7. Балашов ПП, Буйков ВА, Колмогорова ВВ, Буртова ЕЮ. Клинические варианты органических расстройств с депрессивными проявлениями у облученного населения в зоне радиационных аварий на Южном Урале. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2009;(3):92–5. Balashov PP, Bujkov VA, Kolmogorova VV, Burtovaja EJ. Clinic variants of organic disorders with depressive manifestation in exposed to radiation population in the area of radioactive accidents in the South Urals. *Siberian herald of psychiatry and addiction psychiatry.* 2009;(3):92–5 (In Russ.). EDN: KTYYGB
 8. Collett G, Craenen K, Young W, Gilhooly M, Anderson RM. The psychological consequences of (perceived) ionizing radiation exposure: a review on its role in radiation-induced cognitive dysfunction. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(9):1104–18. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1793017>
 9. Njamnshi AK, Ahidjo N, Ngarka L, Nfor LN, Mengnjo MK, Njamnshi WY, et al. Characterization of the Cognitive and motor changes revealed by the elevated plus maze in an experimental rat model of radiation-induced brain injury. *Adv Biomed Res.* 2020;9:72. https://doi.org/10.4103/abr.abr_62_20
 10. Dos Santos M, Kereselidze D, Gloaguen C, Benadjiaoud MA, Tack K, Lestaevael P, Durand C. Development of whole brain versus targeted dentate gyrus irradiation model to explain low to moderate doses of exposure effects in mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):17262. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35579-x>
 11. Whoolery CW, Walker AK, Richardson DR, Lucero MJ, Reynolds RP, Beddow DH, et al. Whole-Body exposure to 28Si-radiation dose-dependently disrupts dentate gyrus neurogenesis and proliferation in the short term and new neuron survival and contextual fear conditioning in the long term. *Radiat Res.* 2017;188(5):532–51. <https://doi.org/10.1667/RR14797.1>
 12. Wang H, Ma Z, Shen H, Wu Z, Liu L, Ren B, et al. Early life irradiation-induced hypoplasia and impairment of neurogenesis in the dentate gyrus and adult depression are mediated by MicroRNA-34a-5p/T-Cell intracytoplasmic antigen-1 pathway. *Cells.* 2021;10(9):2476. <https://doi.org/10.3390/cells10092476>
 13. Pitzer C, Kurpiers B, Eltokhi A. Sex differences in depression-like behaviors in adult mice depend on endophenotype and strain. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:838122. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.838122>
 14. Шишкина ЕА, Атаманюк НИ, Перетыкин АА, Пряхин ЕА. Дозы на весь организм и их неопределенность при облучении мышей на гамма-радиобиологической установке ИГУР-1М. *АНРИ.* 2024;117(2):63–75. Shishkina EA, Atamanyuk NI, Peretykin AA, Pryakhin EA. Whole organism doses and their uncertainties during mice exposure at the gamma radiobiological installation IGUR-1M. *ANRI.* 2024;117(2):63–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.37414/2075-1338-2024-117-2-63-75>
 15. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *J Vis Exp.* 2012;59:e3769. <https://doi.org/10.3791/3769>
 16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2022. Available at: <https://www.R-project.org>.
 17. Koturbash I, Jadavji NM, Kutanzi K, Rodriguez-Juarez R, Kogosov D, Metz GAS, et al. Fractionated low-dose exposure to ionizing radiation leads to DNA damage, epigenetic dysregulation, and behavioral impairment. *Environ Epigenet.* 2017;2(4):dvw025. <https://doi.org/10.1093/eep/dvw025>
 18. Perez RE, Younger S, Bertheau E, Fallgren CM, Weil MM, Raber J. Effects of chronic exposure to a mixed field of neutrons and photons on behavioral and cognitive performance in mice. *Behav Brain Res.* 2020;379:112377. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112377>
 19. Tang FR, Loke WK, Wong P, Khoo BC. Radioprotective effect of ursolic acid in radiation-induced impairment of neurogenesis, learning and memory in adolescent BALB/c mouse. *Physiol Behav.* 2017;175:37–46. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.027>
 20. Атаманюк НИ, Обвинцева НА, Перетыкин АА, Пряхин ЕА. Зависимость тревожного поведения у мышей от дозы при фракционированном гамма-облучении в первый месяц жизни. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023;176(12):698–702. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-12-698-702>
 21. Atamanyuk NI, Obvintseva NA, Peretykin AA, Pryakhin EA. The dose-dependent effect of fractionated γ -radiation on anxiety-like behavior in neonatal mice. *Bull Exp Biol Med.* 2024;176(6):727–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06097-w>
 22. He T, Guo C, Wang C, Hu C, Chen H. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice. *Brain Behav.* 2020;10(3):e01526. <https://doi.org/10.1002/brb3.1526>
 23. Ochi S, Dwivedi Y. Dissecting early life stress-induced adolescent depression through epigenomic approach. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):141–53. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01907-x>
 24. Juruena MF. Early life stress, depression and epigenetics. *Vitam Horm.* 2023;(122):307–37. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2023.01.004>
 25. Kaur A, Singla N, Dhawan DK. Low dose X-irradiation mitigates diazepam induced depression in rat brain. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;(80):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.06.004>
 26. Casciati A, Dobos K, Antonelli F, Benedek A, Kempf SJ, Bellés M et al. Age-related effects of X-ray irradiation on mouse hippocampus. *Oncotarget.* 2016;7(19):28040–58. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8575>
 27. Ung MC, Garrett L, Dalke C, Leitner V, Dragosa D, Hladik D et al. Dose-dependent long-term effects of a single radiation event on behaviour and glial cells. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(2):156–69. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1857455>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.А. Обвинцева — написание текста рукописи, проведение экспериментов, анализ данных; Н.И. Атаманюк — планирование и проведение экспериментов, оформление статьи; И.А. Шапошникова — анализ тестов; А.А. Перетыкин — облучение животных, статистический анализ данных; Е.А. Пряхин — разработка дизайна исследований, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

ОБ АВТОРАХ

Обвинцева Надежда Александровна
<https://orcid.org/0000-0001-5914-8913>
n_obvintseva@mail.ru

Атаманюк Наталья Игоревна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8293-2730>
vita_pulhra@mail.ru

Шапошникова Ирина Александровна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-0769-8267>
shaposhnikova@lenta.ru

Перетыкин Андрей Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0003-0929-9531>
peretykin@urcrm.ru

Пряхин Евгений Александрович, д-р биол. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-5990-9118>
pryakhin@urcrm.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-40-50>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ВАРИАНТОВ ВИРУСА КОРИ 2020–2024 гг.

Е.Н. Черняева¹, К.В. Морозов^{1✉}, А.Д. Мацвай¹, М.С. Гуськова¹, А.Ю. Некрасов¹, И.Ф. Стеценко¹, А.О. Носова¹, О.Г. Курская², А.М. Шестопалов², Г.А. Шипулин¹

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Введение. Молекулярно-генетическое исследование штаммов *Measles morbillivirus*, позволяющее оценивать гетерогенность клинически значимых штаммов, определять источники заражения и пути передачи инфекции, в настоящее время является актуальной задачей. В последние два года наблюдается рост заболеваемости корью в России и других странах. В данной работе мы даем генетическую характеристику клинических штаммов вируса кори, выявленных в 2023–2024 гг., и сравниваем их с глобальными вариантами, а также с российскими штаммами, выявленными в предыдущие годы.

Цель. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса кори, выявленных в России в период повышенной заболеваемости в 2023–2024 гг. в двух крупных городах — Москве и Новосибирске, и их дальнейший филогенетический анализ.

Материалы и методы. В исследование включены 40 полученных в Москве и Новосибирске в 2023–2024 гг. последовательностей генома вируса кори, выделенного из образцов назофарингеального мазка. Данные сравнивали со штаммами, собранными в России в мае 2023 г., депонированными ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, и штаммами, собранными в 2020 и 2021 гг. в Москве.

Результаты. Изученные нуклеотидные последовательности *Measles morbillivirus* разделены на разные филогенетические группы в пределах генотипа D8. Для образцов генотипа B3, собранных в 2020 и 2023 гг., проведен сравнительный анализ с целью определения региона происхождения. Филогенетический анализ российских и зарубежных вариантов вируса кори позволяет предположить, что штаммы, циркулирующие в настоящее время в России, могут быть разновидностью штаммов, ранее циркулировавших в других странах и независимо распространившихся в России в 2023 г. Проведен анализ наиболее частых нуклеотидных замен в различных генах вируса кори. Определены наиболее вариабельные гены, на основе которых можно расширить филогенетический анализ.

Выводы. Предложенный подход к молекулярно-генетическому исследованию полных и частичных последовательностей геномов клинических штаммов вируса кори, обнаруженных в 2023–2024 гг. в Москве и Новосибирске, дал возможность выделить подгруппы, отличающиеся по происхождению. Сравнение секвенированных нами штаммов *Measles morbillivirus* с глобальными последовательностями позволило обнаружить близкие последовательности, выявленные как в 2023 г., так и в предыдущие годы на территории различных стран мира. Из анализа эпидемически значимых штаммов *Measles morbillivirus* следует, что использование гена N позволяет с высокой достоверностью определять основной генотип, однако не является достаточным для изучения путей передачи вируса.

Ключевые слова: корь; вирус кори; молекулярно-генетический анализ; филогенетический анализ; полногеномное секвенирование

Для цитирования: Черняева Е.Н., Морозов К.В., Мацвай А.Д., Гуськова М.С., Некрасов А.Ю., Стеценко И.Ф., Носова А.О., Курская О.Г., Шестопалов А.М., Шипулин Г.А. Молекулярно-генетическая характеристика и филогенетический анализ российских и зарубежных вариантов вируса кори 2020–2024 гг. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):40–50. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-40-50>

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России № 388-03-2024-155.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (протокол № 7/1 от 16 марта 2023 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на исследование.

Потенциальный конфликт интересов: Г.А. Шипулин — член редакционного совета журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Морозов Кирилл Владимирович kmorozov@cspfmba.ru

Статья поступила: 20.08.2024 **После доработки:** 11.10.2024 **Принята к публикации:** 14.10.2024

MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS FROM PHYLOGENETIC ANALYSIS OF RUSSIAN AND FOREIGN VARIANTS OF MEASLES VIRUS 2020–2024

Ekaterina N. Chernyaeva¹, Kirill V. Morozov^{1✉}, Alina D. Matsvay¹, Maria S. Guskova¹, Andrey Y. Nekrasov¹, Ivan F. Stetsenko¹, Anastasiya O. Nosova¹, Olga G. Kurskaya², Alexander M. Shestopalov², German A. Shipulin¹

¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Introduction. Over the past two years, there has been an increase in measles morbidity in Russia and other countries. In order to assess the heterogeneity of clinically significant strains of *Measles morbillivirus* to reveal the sources of infection and transmission routes strains, a molecular genetic study thus becomes an urgent task. In this paper, a genetic identification of clinical strains of measles virus detected in 2023–2024 is compared with global variants as well as Russian strains detected in previous years.

Materials and methods. Forty measles virus genome sequences isolated from nasopharyngeal swab samples obtained in Moscow and Novosibirsk in 2023–2024 were included in the study. The data were then compared with strains collected in Russia in May 2023 and deposited at the Central Research Institute of Epidemiology, as well as strains collected in 2020 and 2021 in Moscow.

Results. The nucleotide sequences of studied *Measles morbillivirus* strains were categorized into different phylogenetic groups within genotype D8. For samples of genotype B3 collected in 2020 and 2023, a comparative analysis was performed to identify the region of origin. Phylogenetic analysis of Russian and foreign variants of measles virus suggests that strains currently circulating in Russia may be a variety of strains that had previously circulated in other

© Е.Н. Черняева, К.В. Морозов, А.Д. Мацвай, М.С. Гуськова, А.Ю. Некрасов, И.Ф. Стеценко, А.О. Носова, О.Г. Курская, А.М. Шестопалов, Г.А. Шипулин, 2024

countries and independently spread to Russia in 2023. After analyzing the most frequent nucleotide substitutions in various measles virus genes, the most variable genes were identified to provide a basis for the extension of phylogenetic analysis.

Conclusions. The proposed approach to molecular genetic testing of complete and partial genome sequences of clinical isolate of measles virus detected in 2023–2024 in Moscow and Novosibirsk made it possible to identify strain subgroups that differ in origin. The comparison of the *Measles morbillivirus* strains sequenced in the present research with global sequences allowed us to detect similar sequences identified both in 2023 and in previous years in various countries of the world. The analysis of epidemiologically significant strains of *Measles morbillivirus* shows that N gene can be used to reliably determine the main genotype; however, this approach is not sufficient for studying the transmission pathways of the virus.

Keywords: measles; measles virus; molecular genetic testing; phylogenetic testing; full genome sequencing

For citation: Chernyaeva EN, Morozov KV, Matsvay AD, Guskova MS, Nekrasov AY, Stetsenko IF, Nosova AO, Kurskaya OG, Shestopalov AM, Shipulin GA. Molecular and genetic characteristics from phylogenetic analysis of Russian and foreign variants of measles virus 2020–2024. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):40–50. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-40-50>

Financing: the study was performed within the framework of the state assignment of FMBA of Russia No. 388-03-2024-155.

Compliance with ethical principles: the study was approved by the local ethical committee of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (protocol #7/1 of March 16, 2023). All patients signed voluntary informed consent for the study.

Potential conflict of interest: German A. Shipulin is a member of the Editorial Council of the Journal "Extreme Medicine". The other authors declare no conflict of interest.

✉ Kirill V. Morozov kmorozov@cspfmba.ru

Received: 20 Aug. 2024 **Revised:** 11 Oct. 2024 **Accepted:** 14 Oct. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Корь — острое инфекционное заболевание с очень высоким уровнем контагиозности, вызываемое РНК-вирусом, принадлежащим к роду *Morbillivirus* из семейства *Paramyxoviridae*. Несмотря на существование безопасной и эффективной вакцины, корь остается одной из ведущих причин детской смертности в мире.

Согласно данным ВОЗ, в 2022 г. после многолетнего снижения охвата вакцинацией против кори количество заболевших корью выросло на 18%, а число умерших от инфекции — на 43% (по сравнению с данными на 2021 г., когда количество смертей составило 128 000 человек) [1]. Заболеваемость корью в России по 60 регионам в предыдущие годы колебалась от 0,1 тыс. случаев в 2010 г. до 4,5 тыс. случаев в 2019 г. В 2021 г. был зарегистрирован только один случай, а в 2022 г. — 100 случаев [2]. Во время пандемии SARS-CoV-2 в ряде стран мира было отложено или пропущено введение более 61 млн доз вакцины от кори, в том числе в рамках плановой вакцинации детей, в связи с чем можно ожидать рост заболеваемости уязвимой доли населения и возникновения локальных вспышек кори [3, 4].

В начале 2023 г. были выявлены вспышки кори практически во всех регионах мира. К концу ноября 2023 г. в Европейском союзе было зарегистрировано более 42 200 случаев инфицирования вирусом кори, пять из которых закончились смертельным исходом [5, 6]. По данным Роспотребнадзора, в 2023 г. в 44 регионах России корью заболело более 13 000 человек (8,9 на 100 тыс. населения). Большая часть случаев (67,9 %) из общего числа зарегистрированных выявлена у детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно, два из них закончились смертельным исходом. В 2023 г. в Москве было зарегистрировано 2244 случая кори (17,18 на 100 тыс. населения), а в Новосибирске 266 случаев кори (9,5 на 100 тыс. населения) [7]. Главой Роспотребнадзора отмечено, что эти вспышки носили локальный характер, были быстро купированы и не потребовали введения глобальных ограничительных мер [8].

Кроме локальных вспышек источниками распространения инфекции в России могут быть большие потоки мигрантов и беженцев. По данным ООН на июль 2022 г., в Россию прибыло порядка 1,8 млн украинских беженцев [9]. По данным ВОЗ в Европейском регионе (а именно на Украине) была зарегистрирована самая неблагоприятная ситуация по числу выявленных случаев кори в последние годы (в 2019 г. было зарегистрировано более 57 000 случаев) [10]. В 2023 г. крупные вспышки кори также зафиксированы в странах-соседях России с пониженным миграционным контролем, таких как Азербайджан, Казахстан, Узбекистан, Таджикистан и Армения. В некоторых из них вспышки кори регистрировались и ранее, например в Узбекистане в 2019 г. [11]. Такая обстановка может в ближайшее время привести к значительному росту заболеваемости корью в России, поэтому крайне важно контролировать ситуацию по распространению различных штаммов вируса кори и своевременно проводить филогенетический анализ с целью определения происхождения каждого конкретного штамма.

Для отслеживания и определения происхождения штамма вируса кори используется генотипирование методом секвенирования, чаще всего гена нуклеопротеина, который считается наиболее вариабельным. Известно, что для генотипирования штаммов вируса кори наиболее распространено секвенирование 450 нуклеотидов, кодирующих 150 аминокислот С-концевого домена нуклеопротеина (N450). Только за 2019–2022 гг. в базу данных MeaNS2 было загружено более 11 000 записей о нуклеотидных последовательностях данного участка [12]. Однако последовательности N450 часто бывает недостаточно для разделения эндемичных линий штаммов, циркулирующих в соседних регионах страны. Использование для анализа нуклеотидной последовательности фрагмента генома вируса кори большего размера улучшит разрешение молекулярно-эпидемиологического анализа кори. Наиболее эффективным в данном случае может быть применение полногеномного секвенирования, однако данный метод имеет существенный недостаток в виде высокой цены. Необходимо оценить целесообразность

применения расширенного секвенирования фрагментов генома по сравнению с данными полногеномного секвенирования.

Цель работы — молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса кори, обнаруженных в России в период повышенной заболеваемости в 2023–2024 гг. в двух крупных городах — Москве и Новосибирске, и их дальнейший филогенетический анализ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Во время вспышек заболевания в 2023–2024 гг. у пациентов из Новосибирска и Москвы с диагностированными случаями кори были собраны 40 клинических образцов в Федеральном исследовательском центре фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск) и Центре стратегического планирования и управления биомедицинскими рисками здоровью ФМБА (ЦСП). Исследованы также архивные образцы штаммов, выявленных в Москве в 2020 г. Для определения штамма вируса кори для всех образцов, включенных в исследование, проведено генотипирование. Для генетического типирования вируса кори используются данные сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей С — концевых фрагментов гена нуклеопротеина N (450 нт (нуклеотиды), 1126–1575 нт), для более детальной характеристики у части образцов ($n = 15$) дополнительно проанализированы фрагменты (850 нт) гена гемагглютинаина Н. Указанные гены являются наиболее вариабельными структурными генами вируса, в связи с чем лучше всего подойдут для определения происхождения и путей распространения отдельных штаммов вируса кори. Кроме того, для трех образцов вируса кори проведено полногеномное секвенирование. Полученные данные сравнивали со штаммами, собранными в России в мае 2023 г., депонированными в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (ЦНИИЭ) (полный список образцов вируса кори из России, использованных в работе, приведен в таблице 1).

Для проведения сравнительного филогенетического анализа штаммов вируса кори, распространенных в России в 2020–2024 гг., а также глобальных генетических вариантов использованы как фрагменты генов N и Н, так и данные полногеномного секвенирования. В анализ включены образцы вируса кори, полученные от 40 пациентов из Москвы ($n = 11$) и Новосибирска ($n = 29$) в 2023–2024 гг., а также два образца из Москвы, выявленные в 2020 и 2021 гг. Все образцы получены с полного информированного согласия доноров и с соблюдением всех необходимых этических норм.

Вирусную РНК выделяли из клинических образцов назофарингеального мазка с помощью ранее разработанного набора для очистки «Рибо-преп» и подвергали обратной транскрипции с помощью «АмплиТест Реверта» («АмплиТест», Россия) [13]. Фрагменты С-терминального участка N-гена, а также фрагмента Н-гена амплифицировали с использованием ДНК-полимеразы LongAmp® Taq (New England Biolabs, США) и праймеров, описанных в таблице 2. Секвенирование по Сэнгеру проводили с использованием набора для циклического секвенирования BigDye™ Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США) и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Три образца секвенировали с помощью полногеномного секвенирования: для приготовления библиотеки использовали тотальную РНК с использованием набора NEBNext® Ultra™ II RNA Library

Prep (NEB, США); секвенирование проводилось с применением платформы MiSeq и набора реагентов MiSeq Reagent Kit v2 (500 циклов) (Illumina, США). Праймеры взяты из работы Schulz и др. и далее оптимизированы для нашей задачи [14].

Дополнительно из базы данных GeneBank NCBI получены полногеномные последовательности шести российских образцов вируса кори, изолированных в 2023 г. и исследованных ЦНИИЭ [15]. Кроме того, были отобраны последовательности генов N и Н штаммов, обнаруженных в 2019–2024 гг. в различных странах, а также полногеномные последовательности за тот же период из открытой базы данных GenBank. Для более глубокого сравнения в исследование добавлены последовательности геномов вакцинных штаммов, доступные в базе данных GenBank [15].

Метагеномная сборка последовательностей полных геномов вируса кори осуществлялась с использованием программного обеспечения Trimmomatic v0.39 для удаления адаптерных последовательностей и SPAdes genome assembler v3.15.5 для сборки вирусного генома [16]. Последовательности фрагментов генов N и Н, полученные секвенированием методом Сэнгера, были объединены в одну для дальнейшего выравнивания и анализа.

Множественное выравнивание было выполнено с использованием пакета MAFFT v7.505 [17]. Филогенетический анализ проводился с использованием программы FastTree версии 2.1.11 SSE3 [18] с использованием модели GTR+CAT (общая обратимая во времени модель с фиксированной скоростью для каждого сайта (аппроксимация модели CAT)) и 100 бутстреп-репликаций. Последовательность генома вируса кори дельфина (AJ608288) использовалась в качестве внешней группы для построения кладограмм.

Анализ филогенетических деревьев проводили с использованием программы FigTree v1.4.4. Визуализацию результатов сравнительного анализа осуществляли с помощью пакетов Matplotlib 3.6.2 и Seaborn 0.13.2 для языка программирования Python.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате генотипического анализа установлено, что большая часть образцов ($n = 44$), собранных в 2023–2024 гг., относятся к генотипу D8 и только один — к генетическому варианту B3 (табл. 1). Филогенетический анализ частичного секвенирования гена N (рис. 1) показал, что в пределах генотипа D8 большинство образцов из России сформировали кластер, в который также вошли и некоторые штаммы, обнаруженные за рубежом:

- PP056610 (2023 г.) из Китая, обладающий наибольшим сходством с Mea12 из Москвы;
- OR733283 (2021 г.) из Таджикистана, PP319645 (2023 г.) из США и PP229487 (2023 г.) из Швейцарии, расположенные на дереве филогенетически ближе к образцу Mea6 из Новосибирска;
- PP319658 (2023 г.) из США и PP274936 (2024 г.) из Боснии и Герцеговины, наиболее близкие Mea49 из Новосибирска и группе образцов из Москвы, включающей Mea43 и Mea2.

В составе данного филогенетического кластера можно обозначить два субкластера, один из которых сформирован образцами из Новосибирска (А), в состав второго вошли три образца из Москвы и два из Новосибирска (Б). Штаммы, секвенированные ЦНИИЭ, сформировали

Таблица 1. Перечень включенных в исследование образцов, собранных в разных городах России

№ п/п	Внутренний идентификатор образца	Год взятия образца	Город обнаружения	Секвенированный участок генома	Генотип штамма вируса кори	Источник данных
1	Mea01	2023	Москва	WGS	D8	ЦСП ФМБА
2	Mea02	2023	Новосибирск	WGS	D8	ЦСП ФМБА
3	Mea04	2020	Москва	WGS	B3	ЦСП ФМБА
4	Mea05	2023	Москва	N	D8	ЦСП ФМБА
5	Mea06	2023	Новосибирск	N, H	D8	ЦСП ФМБА
6	Mea07	2023	Новосибирск	N, H	D8	ЦСП ФМБА
7	Mea08	2023	Новосибирск	N, H	D8	ЦСП ФМБА
8	Mea10	2021	Москва	N	B3	ЦСП ФМБА
9	Mea11	2023	Московская область	N, H	D8	ЦСП ФМБА
10	Mea12	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
11	Mea13	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
12	Mea14	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
13	Mea15	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
14	Mea16	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
15	Mea17	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
16	Mea18	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
17	Mea20	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
18	Mea21	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
19	Mea22	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
20	Mea23	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
21	Mea24	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
22	Mea25	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
23	Mea26	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
24	Mea27	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
25	Mea28	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
26	Mea29	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
27	Mea30	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
28	Mea31	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
29	Mea32	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
30	Mea33	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
31	Mea34	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
32	Mea35	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
33	Mea36	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
34	Mea37	2023	Новосибирск	N	D8	ЦСП ФМБА
35	Mea39	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
36	Mea43	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
37	Mea44	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
38	Mea45	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
39	Mea46	2023	Москва	N, H	D8	ЦСП ФМБА
40	Mea47	2024	Новосибирск	N, H	D8	ЦСП ФМБА
41	Mea48	2024	Новосибирск	N, H	B3	ЦСП ФМБА
42	Mea49	2024	Новосибирск	N, H	D8	ЦСП ФМБА
43	OR290097	2023	Нет данных	Полный геном	D8	ЦНИИЭ
44	OR290098	2023	Нет данных	Полный геном	B3	ЦНИИЭ
45	OR290099	2023	Нет данных	Полный геном	D8	ЦНИИЭ
46	OR290100	2023	Нет данных	Полный геном	D8	ЦНИИЭ
47	OR290101	2023	Нет данных	Полный геном	D8	ЦНИИЭ
48	OR290102	2023	Нет данных	Полный геном	D8	ЦНИИЭ

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Таблица 2. Список последовательностей праймеров для секвенирования генов N и H

Секвенируемый ген	Нуклеотидная последовательность прямого праймера	Нуклеотидная последовательность обратного праймера
ген N	TGGAGCTATGCCATGGGAGT	TAACAATGATGGAGGGTAGG
ген H (регион1)	CTGAAATTGTCTCYGGCTTC	GACCCAGGATTGCATGTC
ген H (регион 2)	GATTCAGCAACTGYATGGT	CTGATGCTGRTGACATCATG

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

филогенетическую группу с образцами Mea2 и Mea43 из Москвы.

Только две последовательности гена N образцов вируса кори, выявленных в 2023 г. в России, удалось классифицировать как представителей филогенетической группы B3: Mea48, зафиксированный в Новосибирске, и OR290098, секвенированный ЦНИИЭ, с неизвестным регионом сбора (рис. 1, кластер В). Данные образцы не сформировали кластер с последовательностями генов вирусных штаммов, выявленных в России в 2020 и 2021 гг. Помимо российских образцов, еще 3 штамма из Бразилии, США и Ирана, обнаруженные в 2023 г., и два

штамма из Китая и Швейцарии, выявленные в 2024 г., попали в филогенетический кластер B3. Большинство штаммов *Measles morbillivirus*, отнесенных к генотипу B3, были выявлены до 2023 г.

Согласно филогенетическому анализу фрагментов генов N и H, российские образцы сформировали субкластер внутри генотипа D8. Результаты позволили уточнить филогенетическую структуру популяции исследованных российских штаммов. В частности, не подтвердился субкластер Б внутри генетической группы D8, сформированный образцами Mea7, Mea8, Mea13, Mea44 и Mea45 (рис. 2, 3) на основании анализа только гена N.

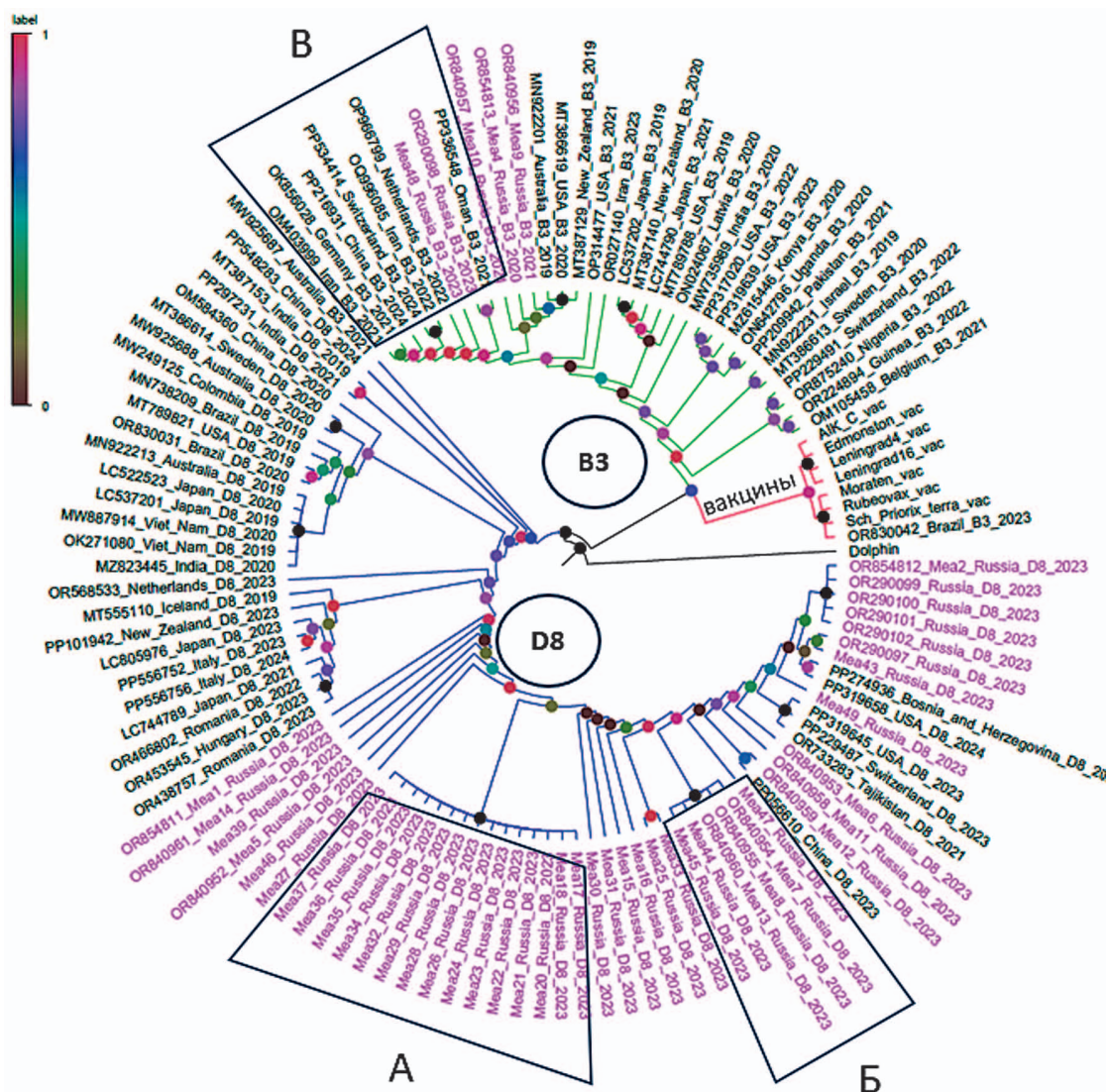


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Филогенетическая связь штаммов *Measles morbillivirus* на основании данных секвенирования фрагмента гена N. Синим цветом обозначена филогенетическая группа D8, зеленым — филогенетическая группа B3, зеленым — группа вакцинных штаммов. Розовым текстом выделены геномы из России, включенные в анализ, секвенированные в 2020, 2021 и 2023–2024 гг. Субкластер А сформирован образцами из Новосибирска; субкластер Б — образцами из Москвы и Новосибирска, относящимися к генотипу D8. Субкластер В филогенетической группы B3 включает два образца — обнаруженный в 2023 г. в Новосибирске Mea48 и OR290098, секвенированный ЦНИИЭ, с неизвестным регионом сбора.

Сравнение результатов филогенетического анализа с использованием только фрагмента N и последовательности, полученной при объединении последовательностей фрагментов генов N и H, позволяет сделать вывод о том, что секвенирование гена N является достаточным для определения генетической группы штаммов вируса кори, но для изучения путей передачи вируса необходимо

проводить расширенный анализ с участием дополнительных участков генома. Дополнительное исследование гена H даст возможность точнее определить генетическое сходство между образцами вируса кори.

Секвенирование полных геномов проведено для двух образцов генотипа D8, относящихся к двум филогенетически отдаленным и выявленным в различных городах

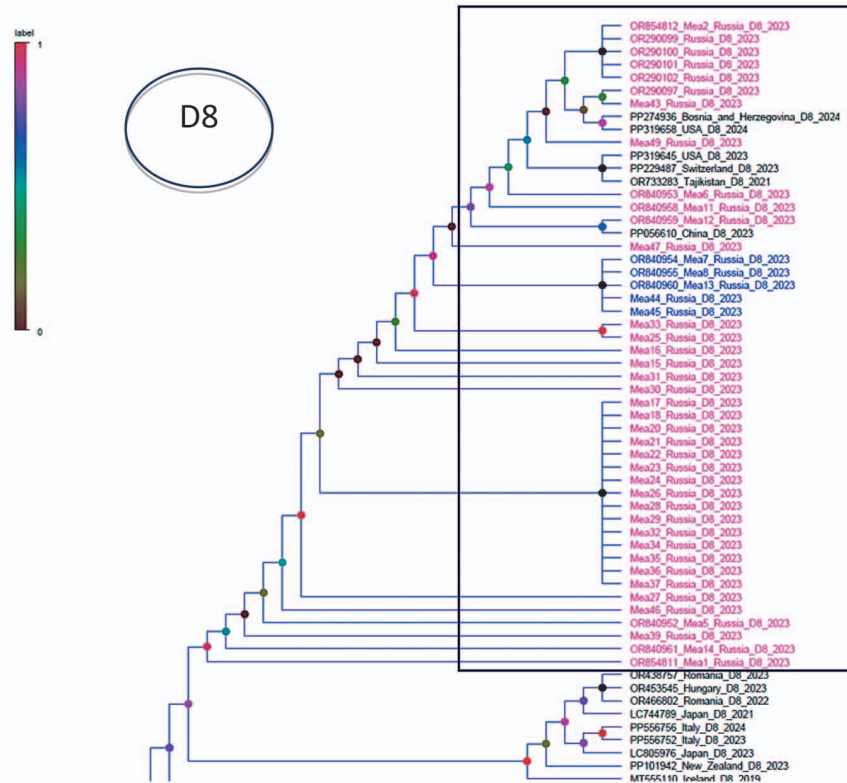


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Положение исследованных российских образцов в кластере D8, полученное в результате филогенетического анализа, проведенного с использованием фрагмента последовательности гена N. Кластер, сформированный исследованными российскими образцами, выделен прямоугольной рамкой, образцы окрашены в синий и фиолетовый цвет теста. Образцы Mea7, Mea8, Mea13, Mea44 и Mea45, образующие субкластер Б, выделены синим шрифтом

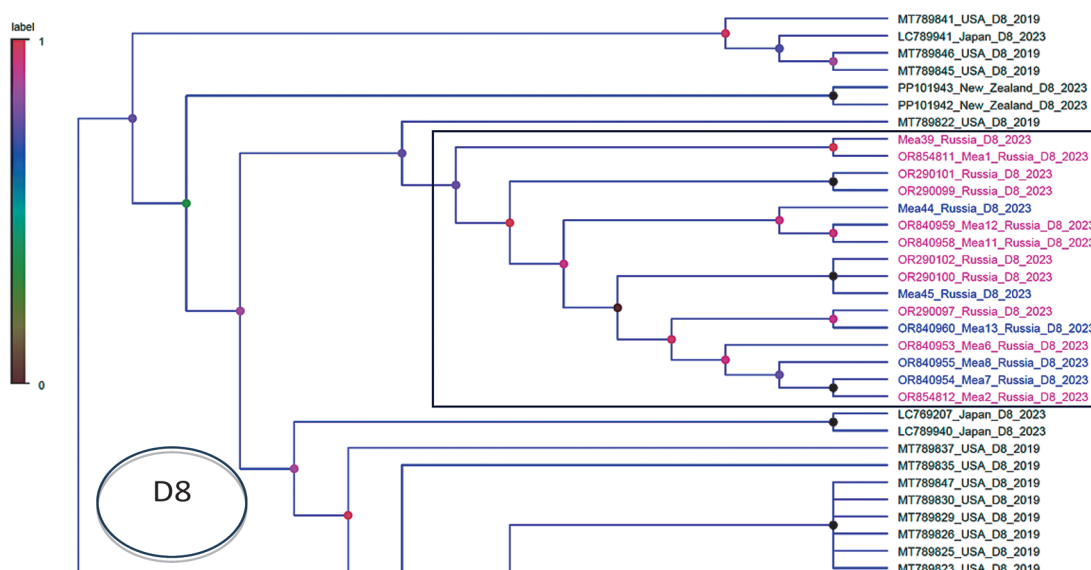


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Положение исследованных российских образцов в кластере D8, полученное в результате филогенетического анализа, проведенного с использованием объединенной последовательности генов N и H. Кластер, сформированный исследованными российскими образцами, выделен прямоугольной рамкой, образцы окрашены в синий и фиолетовый цвет теста. Образцы Mea7, Mea8, Mea13, Mea44 и Mea45, образующие субкластер Б, выделены синим шрифтом

штаммам: Mea1 (Москва, 2023 г.) и Mea2 (Новосибирск, 2023 г.). Полногеномное секвенирование проведено также для образца Mea4, полученного в 2020 г. и относящегося к генотипу B3. Сравнительный анализ геномов выявил 145 нуклеотидных различий между Mea1 и Mea2, из которых 39 попадают в межгенное пространство, а 106 замен — в различные кодирующие белок участки генов. Наибольшее их число приходится на гены L (52 замены), N (17 замен) и H (15 замен). Полученный результат позволяет сделать предположение, что данные штаммы вируса кори могут иметь различное происхождение.

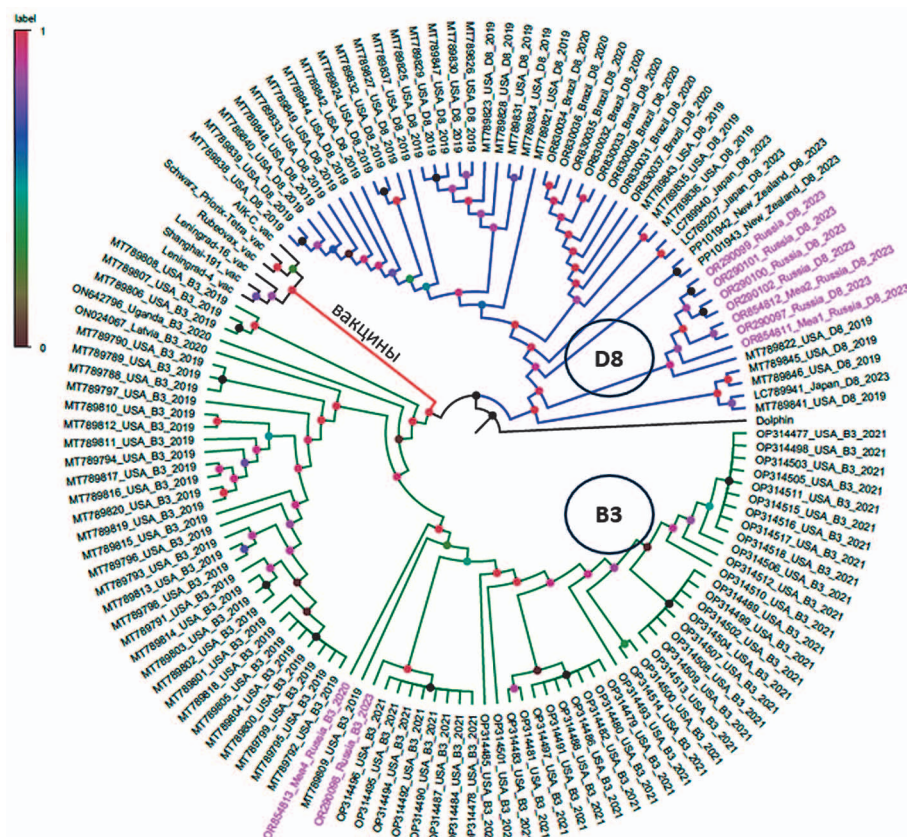
Для филогенетического анализа полногеномных последовательностей в исследование были включены все доступные геномы из базы данных GenBank, выявленные за последние 5 лет и относящиеся к группам B3, D8, а также последовательности вакцинных штаммов. Филогенетический анализ полногеномных последовательностей российских штаммов и последовательностей, обнаруженных в других регионах мира, показал, что российские штаммы наиболее близки с образцами, выделенными в США и Индии в 2019 г., а также Японии и Новой Зеландии в 2023 г. Соответствующие данные представлены на рисунке 4.

Различия в образованных подгруппах внутри генотипов вируса кори, полученные в результате филогенетического анализа штаммов вируса, заставляют задуматься об эффективности проведения анализа на основе только гена N. Для дальнейшего исследования данного вопроса был проведен сравнительный анализ филогенетических деревьев, сформированных на основе гена N, генов N и H, а также генами полногеномных последовательностей,

путем оценки дистанции Хэмминга между парами штаммов внутри и между генотипами B3 и D8. Результаты анализа (рис. 5) отражают дискриминирующую способность филогенетического анализа, основанного на различном количестве генов.

Результаты анализа наглядно демонстрируют достаточную дискриминирующую способность анализа фрагмента гена N при определении генотипов D8 и B3, однако недостаточную эффективность разделения филогенетических групп внутри генотипов. Одновременный анализ генов N и H позволяет с более высокой точностью разделять штаммы как внутри филогенетических групп, так и между ними, повышая статистическую значимость и достоверность исследования. Анализ всех кодирующих белок областей и полногеномных последовательностей значительно повышает точность исследования путей передачи вирусов внутри одной филогенетической группы (рис. 5).

Для оценки варибельности генов *Measles morbillivirus* проводили сравнительный анализ последовательностей генов в исследуемой выборке, состоящей из полноразмерных геномов штаммов вируса кори из различных стран, относящихся к генетическим группам D8 и B3. Сравнительный анализ позволил определить общее количество однонуклеотидных вариантов в генах белков N, L, M, F, PVC и H. Оценивали количество и долю синонимичных и несинонимичных нуклеотидных вариантов (рис. 6). Наибольшее число нуклеотидных замен обнаружено в гене L, который является самым большим и кодирует белок вирусной РНК полимеразы размером 2183 аминокислоты. Профиль распределения мутаций



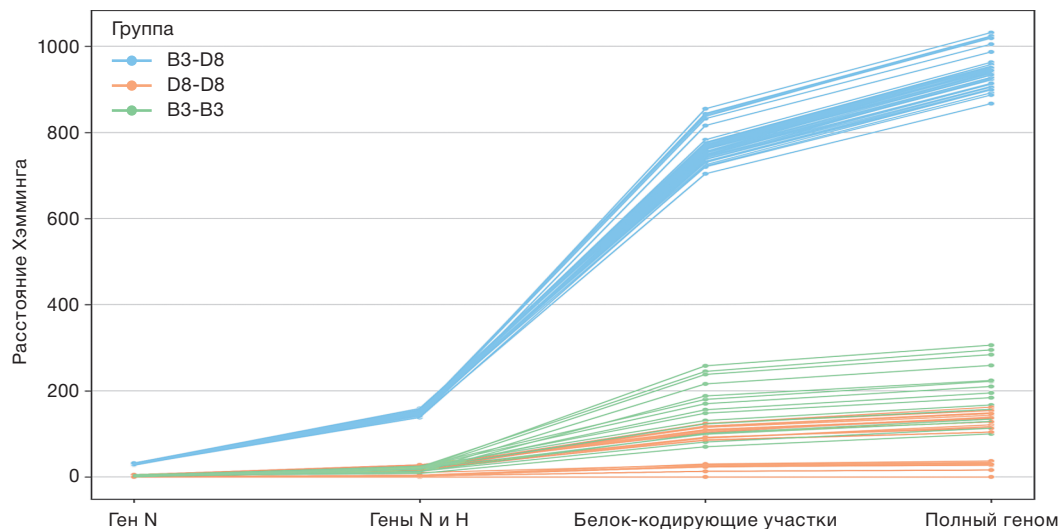


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Попарное расстояние Хэмминга между последовательностями штаммов вируса кори, относящихся к генетическим группам D8 и B3. По вертикали показаны значения расстояния Хэмминга при попарном сравнении последовательностей, по горизонтали отражены исследуемые регионы генома вируса кори — фрагмент гена N, объединение фрагментов генов N и H, объединение всех кодирующих белок последовательностей, а также полный геном. Цветом показаны значения для попарного сравнения последовательностей внутри групп B3 и D8, а также между группами штаммов: синий — B3-D8, зеленый — D8-D8, оранжевый B3-B3

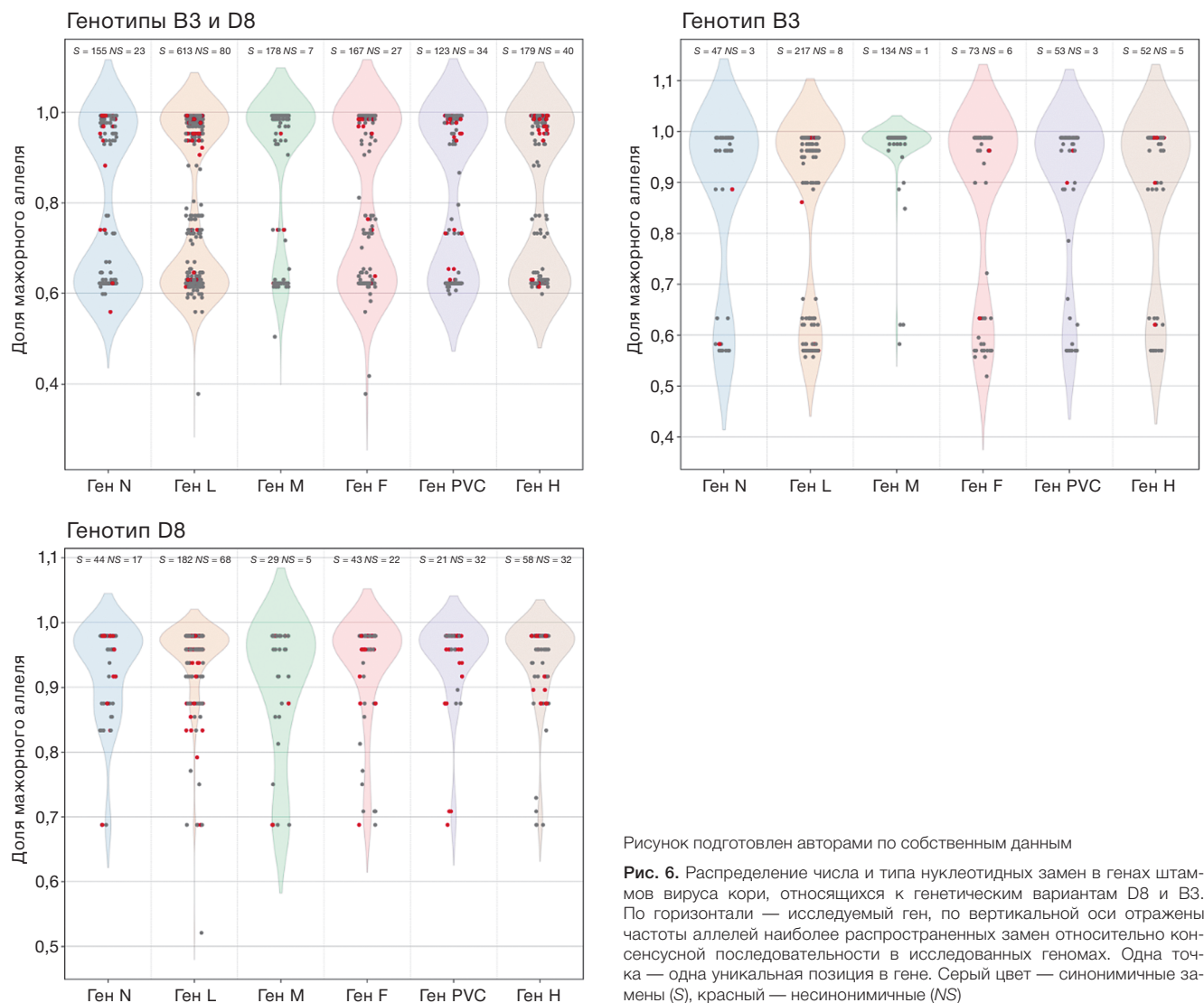


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 6. Распределение числа и типа нуклеотидных замен в генах штаммов вируса кори, относящихся к генетическим вариантам D8 и B3. По горизонтали — исследуемый ген, по вертикальной оси отражены частоты аллелей наиболее распространенных замен относительно консенсусной последовательности в исследованных геномах. Одна точка — одна уникальная позиция в гене. Серый цвет — синонимичные замены (S), красный — несинонимичные (NS)

в гене М, кодирующем матричный белок вируса размером 335 аминокислот, оказался наиболее отличающимся от остальных генов. В частности, данный ген имел больше несинонимичных замен ($n = 114$), чем синонимичных ($n = 71$). В составе гена PVC, который кодирует несколько вирусных белков (фосфопротеин (P), неструктурный белок V и белок C), также обнаружено больше несинонимичных замен ($n = 88$), чем синонимичных ($n = 69$).

Анализ частот нуклеотидных замен в генах *Measles morbillivirus* (рис. 6) демонстрирует, что ген N не является наиболее вариабельным, а гены М и Н являются важными мишенями для уточнения филогенетических связей между штаммами патогена.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты сравнительного анализа исследованных нами образцов вируса кори говорят о генетической схожести российских циркулирующих вариантов со штаммами, которые были обнаружены в других регионах мира, например Центральной Европе и Азии. Опубликованные

за 2019–2022 гг. данные согласуются с полученными нами результатами. Так, генотипы D8 и B3 являются доминирующими в глобальной картине генетического разнообразия вируса кори. Однако показано, что их соотношение варьируется в различных регионах мира. В частности, генотип B3 доминировал в Африканском, Американском, Восточно-Средиземноморском регионах, а генотип D8 являлся доминирующим в Европейском, Северо-Восточноазиатском и Западном Тихоокеанском регионах [19]. Информация, представленная на сайте базы данных Nextstrain [20], также свидетельствует о доминирующем распространении генотипов B3 и D8 в различных регионах мира с 2020 г. (рис. 7).

Большинство исследованных вариантов, выявленных нами в 2023–2024 гг., относятся к генотипу D8, в который входит широко распространенная группа штаммов [12, 19]. Всего в открытой базе данных GenBank содержится более 6 тысяч последовательностей генов или геномов штаммов, относящихся к данной группе.

Среди российских штаммов, помимо генотипа D8, обнаружены также штаммы, относящиеся к генотипу B3. Вариант генотипа B3 был идентифицирован только

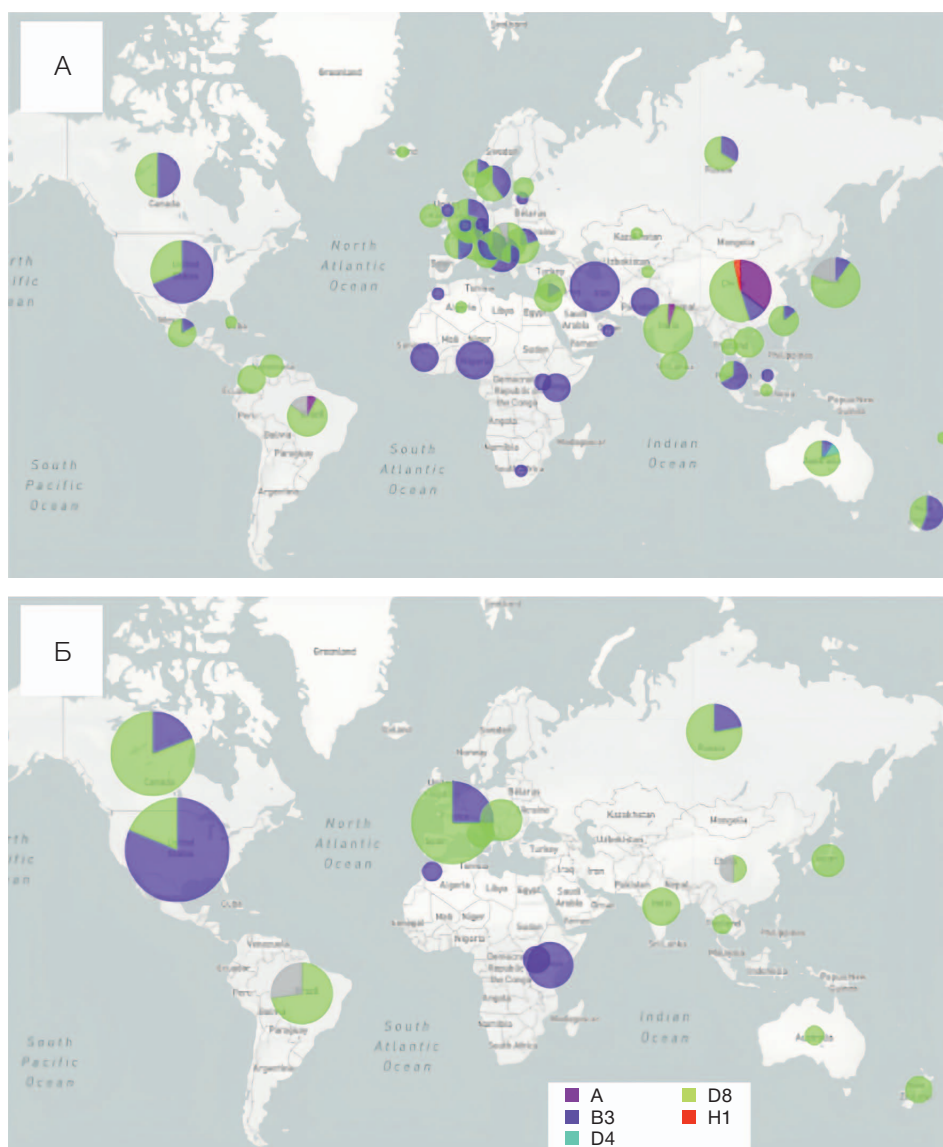


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 7. Глобальное распространение известных генотипов вируса кори. Инфографика, построенная на основании: А — данных секвенирования фрагмента гена N, Б — данных секвенирования полных геномов в период с января 2020 по сентябрь 2024 г. Рисунок сформирован с использованием интернет-ресурса <https://nextstrain.org/1/>

в двух российских образцах в 2023 г., однако оба образца, которые были получены в Москве в 2020 и 2021 гг., относятся к группе, распространенной в данный момент в странах Африки, Европы и Северной Америки. Среди геномов или фрагментов геномов *Measles morbillivirus*, полученных из образцов пациентов в 2023 г. и доступных в открытых базах данных, таких как база Национального центра биотехнологической информации (NCBI), лишь 60 относились к данной группе и встречались преимущественно в США и Иране. Из филогенетического анализа этой группы штаммов видно, что варианты, обнаруженные в России в 2020 и 2023 гг., не образуют общий кластер, из чего можно предположить их различное происхождение. В работе Ерохова и др. [12] показано, что во вспышках 2018–2020 гг. имели место генетические линии и варианты вируса кори, не циркулирующие на территории России; они, по всей вероятности, были импортированы из соседних стран. К аналогичному выводу пришли Кузьменков и др. [21], когда при проведении ретроспективного анализа вспышек кори в Астраханской области выделили процесс миграции вариантов вируса из соседних стран в ряд ключевых факторов образования новых вспышек.

Исходя из описанного выше, можно предположить, что большинство вспышек кори в России в 2023–2024 гг. вызваны именно вариантами группы D8, которые также обнаружены в различных регионах мира в этот период. Это подтверждается статистическими данными о распределении генотипов среди случаев заражения корью за период с 2020 по 2024 г. в Европейском регионе [6].

Большую часть изученных нуклеотидных последовательностей *Measles morbillivirus*, связанных с последними вспышками кори в России, можно разделить на филогенетические подгруппы по месту происхождения или пути распространения в пределах генотипа D8. Из зависимости расстояния между подгруппами (рис. 5) видно, что разрешающая способность филогенетического анализа обусловлена величиной фрагмента используемой в нем нуклеотидной последовательности

генома вируса. Сравнительный анализ структур филогенетических деревьев, полученных при изучении последовательности гена N, а также комбинации генов N и H, показал, что использование только гена N с высокой достоверностью определяет основной генотип, но не позволяет исследовать пути передачи вируса. Сравнение изменчивости генов *Measles morbillivirus* также показало, что ген N не является наиболее варибельным, а для исследования путей передачи вируса требуется изучение дополнительных генов, таких как M и H. В дальнейшем для достижения оптимального соотношения трудозатрат и разрешающей способности анализа путей передачи вируса кори следует использовать как минимум три наиболее варибельных гена для выбранного генотипа, например N, H и M.

ВЫВОДЫ

Предложенный подход к молекулярно-генетическому исследованию полных и частичных последовательностей геномов клинических штаммов вируса кори, обнаруженных в 2023–2024 гг. в Москве и Новосибирске, сделал возможным выделить подгруппы, отличающиеся по происхождению. Среди секвенированных штаммов, выявленных в 2023 г., зафиксировано также два образца, относящихся к генотипу B3 и не образующих общую по происхождению группу с последовательностями того же генотипа, найденными в Москве в 2020–2021 гг.

Сравнение секвенированных нами штаммов *Measles morbillivirus* с глобальными последовательностями позволило обнаружить близкие последовательности, обнаруженные как в 2023 г., так и в предыдущие годы на территории различных стран мира.

Исследование гена N при анализе эпидемически значимых штаммов *Measles morbillivirus* позволяет с высокой достоверностью определять основной генотип, однако не является достаточным для изучения путей передачи вируса. Рекомендуется использовать и другие наиболее варибельные гены, такие как M и H.

Литература / References

1. World Health Organization. Measles. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/1#:~:text=1%20vaccination%20averted%2056%20million,the%20age%20of%205%20years> (accessed: September 5, 2023).
2. Российский статистический ежегодник, 2023. Федеральная служба государственной статистики; 2023. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2023.pdf (дата доступа: 5 июля 2024 г.). Russian Statistical Yearbook, 2023. Federal State Statistics Service; 2023. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2023.pdf (Accessed: July 5, 2024). (In Russ.).
3. Global Measles Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/globalhealth/1/data/global-1-outbreaks.html> (accessed: July 5, 2024).
4. Dixon MG, Ferrari M, Antoni S, Li X, Portnoy A, Lambert B, et al. Progress towards regional measles elimination — worldwide, 2000–2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(45):1563. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7045a1>
5. Bedford H, Elliman D. Measles rates are rising again. *BMJ*. 2024;384:q259. <https://doi.org/10.1136/bmj.q259>
6. World Health Organization. Measles. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/m/item/1-and-rubella-monthly-update-who-european-region-june-2024> (accessed: July 5, 2024).
7. Заболеваемость корью в России в 2023 году оказалась рекордной за 30 лет. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Zabolevaemost-koru-v-Rossii-v-2023-godu-okazalas-rekordnoi-za-30-let.html> (accessed: July 5, 2024).
8. RIA News. URL: <https://ria.ru/20230420/kor-1866513301.html> (accessed: July 5, 2024).
9. Refugees from Ukraine recorded by country. URL: <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine> (accessed: July 5, 2024).
10. The World Health Organization. 1 — number of reported cases. URL: www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/1--number-of-reported-cases (accessed: July 15, 2023).
11. Bryantseva E, Matnazarova G, Tursunov D, Saidkasimova N. Epidemiological features of 1 infection during an outbreak in Tashkent city. EBWFF 2023 — International Scientific Conference Ecological and Biological Well-Being of Flora and Fauna (Part 1). 2023;V.420. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202342005014>
12. Ерохов ДВ, Жердева ПЕ, Рубальская ТС, Фролов РА, Тихонова НТ. Глобальное генетическое разнообразие вирусов кори, краснухи, паротита в 2019–2022 гг. *Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены*. 2022;108–11. Erokhov DV, Zherdeva PE, Rubalskaya TS, Frolov RA, Tikhonova NT. Global genetic diversity of measles, rubella, and mumps

- viruses in 2019–2022. *Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene*. 2022;108–11 (In Russ.). EDN: [PBRIWH](https://doi.org/10.1093/mbe/mst010)
13. Носова АО, Богословская ЕВ, Шипулин ГА. Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1).
<https://doi.org/10.36488/cmac.2023.1.4-12>
 14. Schulz H, Hiebert J, Frost J, McLachlan E, Severini A. Optimisation of methodology for whole genome sequencing of 1 Virus directly from patient specimens. *Journal of Virological Methods*. 2022;299:114348.
<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114348>
 15. Benson DA, Cavanaugh M, Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, et al. Nucleic Acids Res. 2013;41(Database issue):D36–42.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks1195>
 16. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing. *Journal of Computational Biology*. 2012;19(5):455–77.
<https://doi.org/10.1089/cmb.2012.0021>
 17. Katoh K, Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Molecular Biology and Evolution*. 2013;30(4):772–80.
<https://doi.org/10.1093/molbev/mst010>
 18. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. FastTree 2 — Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. *Plos one*. 2010;5(3):e9490.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009490>
 19. Чехляева ТС, Ерохов ДВ, Жердева ПЕ, Тихонова НТ. Генотипы вируса кори в российской федерации и их разнообразие в 2018–2020 гг. *Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы*. 2021;327–9.
Chekhlyayeva TS, Erokhov DV, Zherdeva PE, Tikhonova NT. Measles virus genotypes in the Russian Federation and their diversity in 2018–2020. *Epidemiologic surveillance of current infections: new threats and challenges*. 2021;327–9 (In Russ.).
https://doi.org/10.21145/978-5-6046124-2-2_2021
 20. Nextstrain. Real-time tracking of pathogen evolution [cited 2024 Aug. 12]; URL: <https://nextstrain.org/1/> (accessed: July 5, 2024).
 21. Кузменков МВ, Спиренкова АЕ, Ахмерова РР, Рвачев ВС. Современные эпидемиологические особенности кори на территории Астраханской области в 2013–2023 гг. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;3(141).
Kuzmenkov MV, Spirenkova AE, Akhmerova RR, Rvachev VS. Current epidemiologic features of measles on the territory of the Astrakhan region in 2013–2023. *International Research Journal*. 2024;3(141) (In Russ.).
<https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.68>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Н. Черняева — дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, визуализация результатов, написание текста; К.В. Морозов — дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, визуализация результатов, редактирование; А.Д. Мацвай — дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, редактирование; М.С. Гуськова — обработка данных эксперимента, редактирование; А.Ю. Некрасов — обработка данных эксперимента, редактирование; И.Ф. Стеценко — курирование данных, постановка эксперимента; А.О. Носова — курирование данных, постановка эксперимента; О.Г. Курская — концепция и дизайн исследования, забор и первичный анализ биоматериала; А.М. Шестопалов — концепция и дизайн исследования, забор и первичный анализ биоматериала; Г.А. Шипулин — концепция и дизайн исследования, редактирование, общее руководство.

ОБ АВТОРАХ

Черняева Екатерина Николаевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8306-3466>
echernya@gmail.com

Морозов Кирилл Владимирович
<https://orcid.org/0000-0003-4657-0634>
morozov.kv15@physics.msu.ru

Мацвай Алина Дмитриевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-6301-9169>
AMatsvay@cspfmmba.ru

Гуськова Мария Сергеевна, канд. физ.-мат. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9129-3109>
MGuskova@cspfmz.ru

Некрасов Андрей Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0002-8229-7260>
ANekrasov1@cspfmmba.ru

Стеценко Иван Федорович
<https://orcid.org/0000-0003-0979-3409>
ISTecenko@cspfmz.ru

Носова Анастасия Олеговна
<https://orcid.org/0000-0002-1934-9857>
anosova.o@gmail.com

Курская Ольга Григорьевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-1931-2026>
kurskaya_og@mail.ru

Шестопалов Александр Михайлович, докт. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>
shestopalov2@mail.ru

Шипулин Герман Александрович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>
shipulin@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-51-56>

ОЦЕНКА УРОВНЯ КАРДИОМАРКЕРОВ РАСТВОРИМОГО sST2 И NT-proBNP ПРИ СКВОЗНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭТАПОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА ЦЕНТРИФУГЕ ДЛИННОГО РАДИУСА

А.Г. Гончарова¹, К.С. Киреев^{2✉}, Л.Х. Пастушкова¹, Д.Н. Каширина¹, И.Н. Гончаров¹, И.М. Ларина¹¹ Государственный научный центр Российской Федерации, Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия² Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина, Звездный городок, Россия**Введение.** Оценка уровня кардиомаркеров sST2 и NT-proBNP при наземном моделировании воздействия неблагоприятных факторов КП является актуальной для учета рисков сердечно-сосудистых событий на всех этапах космического полета (КП).**Цель.** Определение уровней sST2 и NT-proBNP как критериев риска развития сердечно-сосудистых изменений после сквозного моделирования этапов КП на центрифуге ЦФ-18.**Материалы и методы.** Проведена оценка уровней кардиомаркеров sST2 и NT-proBNP при воздействии перегрузок в направлении грудь–спина величиной до 4,5 ед. и моделированного вестибулосенсорного конфликта на центрифуге ЦФ-18 в течение 60 минут с участием 6 практически здоровых испытуемых. Оценку уровня sST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Измерение концентрации NT-proBNP проводили иммунофлуоресцентным методом на анализаторе Fineware TM FIA FS-113 (от Guangzhou Wondfo Biotech).**Результаты.** Во время сквозного моделирования этапов КП реакция сердечно-сосудистой системы испытуемых была адекватной предъявляемым нагрузкам. Уровень кардиомаркеров sST2 и NT-proBNP в венозной крови испытуемых достоверно не увеличился после вращения на центрифуге.**Выводы.** В данной работе не выявлено значимых изменений, свидетельствующих о биохимических признаках патологического перерастяжения или повреждения миокарда при вращении на ЦФ-18. Оценка индивидуального уровня sST2 до воздействия и в динамике может использоваться для вероятностного прогноза индивидуальной чувствительности и адаптационных резервов сердца к неблагоприятным факторам КП.**Ключевые слова:** космический полет; протеом; кардиомаркеры; sST2; перегрузки; центрифуга**Для цитирования:** Гончарова А.Г., Киреев К.С., Пастушкова Л.Х., Каширина Д.Н., Гончаров И.Н., Ларина И.М. Оценка уровня кардиомаркеров растворимого sST2 и NT-proBNP при сквозном моделировании этапов космического полета на центрифуге длинного радиуса. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2024;26(3):51–56. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-51-56>**Финансирование:** работа выполнена в рамках базовой тематики РАН FMFR-2024-0032.**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю.А. Гагарина» (Звездный городок) (протокол № 1 от 27.02.2023). Все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование.**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.✉ Киреев Кирилл Сергеевич k.kireyev@gctc.ru**Статья поступила:** 22.07.2024 **После доработки:** 27.08.2024 **Принята к публикации:** 29.08.2024.

ASSESSMENT OF SOLUBLE sST2 AND NT-proBNP CARDIAC MARKERS DURING END-TO-END STIMULATION OF SPACE FLIGHT STAGES ON A LONG RADIUS CENTRIFUGE

Anna G. Goncharova¹, Kirill S. Kireev^{2✉}, Ludmila Ch. Pastushkova¹, Daria N. Kashirina¹, Igor N. Goncharov¹, Irina M. Larina¹¹ Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia² Gagarin Research and Test Cosmonaut Training Center, Zvyozdny Gorodok, Russia**Introduction.** Considering the risks of cardiovascular events during all phases of spaceflight (SF), it is relevant to evaluate the levels of cardiac markers sST2 and NT-proBNP in ground-based simulations of exposure to adverse SF factors.**Objective.** To identify the levels of sST2 and NT-proBNP as risk criteria for the development of cardiovascular changes following end-to-end simulation of SF stages on the CF-18 centrifuge.**Materials and methods.** The levels of cardiac markers sST2 and NT-proBNP were assessed during exposure to chest-to-back overloads of up to 4.5 units and simulated vestibular sensory conflict on a CF-18 centrifuge for 60 min in six healthy male subjects. The sST2 levels were assessed by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). NT-proBNP concentration was measured by immunofluorescence method on a Fineware TM FIA FS-113 analyzer (from Guangzhou Wondfo Biotech).**Results.** During the end-to-end simulation of SF stages, the response of the subjects' cardiovascular system was adequate to the loads imposed. The levels of the cardiac markers sST2 and NT-proBNP in venous blood of the subjects did not significantly increase after spinning on the centrifuge.**Conclusions.** In the present study, no significant changes indicative of biochemical signs of pathologic overstretching or myocardial damage were observed during rotation on the CF-18. Assessment of individual sST2 levels prior to exposure and in dynamics can be used to probabilistically predict individual sensitivity and adaptation reserves of the heart to unfavorable CP factors.**Keywords:** space flight; proteome; cardio marker; ST2; overloads; centrifuge**For citation:** Goncharova A.G., Kireev K.S., Pastushkova L.H., Kashirina D.N., Goncharov I.N., Larina I.M. Assessment of soluble sST2 and NT-proBNP cardiac markers during end-to-end stimulation of space flight stages on a long radius centrifuge. *Extreme Medicine.* 2024;26(3):51–56. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-51-56>**Funding:** the study was performed within the framework of the RAS basic theme FMFR-2024-0032.**Compliance with ethics principles:** the study was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Gagarin Research and Test Cosmonaut Training Center (Zvyozdny Gorodok) (protocol No. 1 of 02/27/2023). All participants signed voluntary informed consent for the study.**Potential conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.✉ Kirill S. Kireev k.kireyev@gctc.ru**Received:** 22 July 2024 **Revised:** 27 Aug. 2024 **Accepted:** 29 Aug. 2024

© А.Г. Гончарова, К.С. Киреев, Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина, И.Н. Гончаров, И.М. Ларина, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение медицинской безопасности космических полетов и медицинский контроль состояния здоровья является приоритетной задачей космической медицины. Прогнозирование рисков развития острых и отдаленных сердечно-сосудистых событий требует применения высокоинформативных клинико-лабораторных методик для комплексной оценки состояния здоровья обследуемых. Растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), экспрессируется кардиомиоцитами в ответ на их перерастяжение или повреждение [1]. В отличие от других кардиомаркеров уровни sST2 быстро изменяются в ответ на состояние сердечно-сосудистой системы обследуемого, но не зависят от возраста, пола, индекса массы тела, функции почек [2, 3]. sST2 показал себя как наиболее значимый маркер прогноза развития и исхода сердечной недостаточности [4].

Применительно к авиакосмической физиологии уровни sST2 оценивались при выполнении параболических полетов. Было отмечено, что уровень sST2 в сыворотке крови оставался неизменным через 1 ч после параболического полета и значительно снижался по сравнению со значениями на исходном уровне и через 1 ч после параболического полета [5]. В ранее проведенных нами исследованиях проанализировано влияние длительных космических полетов (КП) и приземления на уровни белка sST2. При исследовании образцов венозной крови 9 космонавтов до и после КП на Международную космическую станцию у всех космонавтов выявлено достоверное повышение концентрации sST2 на первые сутки после полета. На 7-е сутки восстановительного периода содержание sST2 в плазме снижалось, приближаясь к фоновому значению. Полученные результаты свидетельствовали о транзиторном перерастяжении миокарда при приземлении и возрастании риска кардиофиброза в отдаленные сроки после КП [6].

Еще одним стандартным кардиомаркером объемной перегрузки сердца и риска развития сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца является N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа) NT-proBNP [7]. Однако NT-proBNP зависит от возраста, пола, индекса массы тела, суточного баланса гормонов, состояния почек и других факторов [8]. Рассматривая гравитационные особенности регуляции NT-proBNP, следует отметить, что у отдельных астронавтов наблюдалось снижение передачи сигналов натрийуретических пептидов в космосе [9]. Как показано в работе P. Frings-Meuthen et al. [10], в условиях КП концентрации NT-proBNP реагируют на изменения в потреблении натрия, однако имеют более низкие уровни относительно предполетных значений. По-видимому, это связано с уменьшением объема крови в грудной полости при условии, что измерения импеданса не искажаются изменениями содержания воздуха в грудной клетке.

Возникает вопрос, будут ли кратковременные перегрузки и моделированные на центрифуге ЦФ-18 вестибулосенсорные изменения влиять на патологическую растяжимость миокарда и повышать риск развития кардиофиброза.

Цель работы — определить уровни sST2 и NT-proBNP применительно к риску развития сердечно-сосудистых изменений после сквозного моделирования этапов КП на центрифуге ЦФ-18.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования (ЭИ) проводились в ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю.А. Гагарина» в 2023 году по методике, описанной ранее [11]. В исследовании приняли участие 6 практически здоровых испытуемых — мужчин в возрасте от 45 до 53 лет (средний возраст $50,3 \pm 3,3$ года, рост $175,7 \pm 4,7$ см, масса тела $86,8 \pm 6,7$ кг). Все испытуемые по состоянию здоровья были допущены к ЭИ по действующим заключениям врачебно-лётной комиссии.

До и после ЭИ врачом-терапевтом проводился медицинский осмотр испытуемых с регистрацией функциональных параметров сердечно-сосудистой системы: артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и температуры тела. Перед исследованием испытуемые не подвергались другим воздействиям, способным повлиять на их функциональное состояние и постральные реакции (физическая нагрузка, воздействия ускорения, отрицательных или избыточных давлений на нижнюю половину тела, гипоксии). Исследования проводились не ранее чем через 1,5 ч после приема пищи. Все испытуемые получали подробную инструкцию по всем этапам исследования.

ЭИ проводились на центрифуге ЦФ-18 для физиологических исследований с кабиной, установленной в 3-ступенном управляемом кардановом подвесе. Радиус консоли центрифуги от оси вращения главного двигателя до центра пересечения осей рамок карданова подвеса составляет 18 метров. Исследования проведены с использованием штатного кресла центрифуги ЦФ-18. При данных условиях перегрузка действует в направлении «грудь–спина». На этапах выведения и спуска угол наклона спинки кресла к направлению вектора перегрузки составлял $+78^\circ$. После моделирования отделения двигателя 3-й ступени кресло испытуемого переводилось в положение 105° к направлению вектора перегрузки (антиортостаз -15°) и моделировался этап орбитального космического полета. Вращения проводились без остановки центрифуги.

Во время вращения на ЦФ-18 применялся тахоосциллографический метод, позволяющий контролировать электрокардиограмму (ЭКГ) в 3-х стандартных отведениях, ЧСС и АД в плечевой артерии.

На рисунке 1 представлен типовой профиль перегрузок, действующих на космонавта при выведении ТПК «Союз» на околоземную орбиту («график выведения»), на рисунке 2 — типовой профиль перегрузок при возвращении спускаемого аппарата ТПК «Союз» на Землю («график спуска»). Перегрузка выражена в единицах (ед.), кратных g. Максимальная перегрузка при вращении по «графику выведения» составляет 4,0 ед., общее время вращения составляет около 9 мин. Перегрузка при вращении по «графику спуска» включает два участка с максимальной перегрузкой 4,5 ед. (пик 1) и 3,2 ед. (пик 2), общее время вращения составляет около 6 мин. Моделирование этапа орбитального полета в течение 40 мин выполнялось по специальной программе [11], обеспечивающей одновременное изменение гемодинамики и воздействие на вестибулярный аппарат испытуемого. Общая продолжительность вращения составила 60 мин.

До, во время и после вращения у испытуемых, находящихся в кабине центрифуги, регистрировали ЭКГ в 3-х стандартных отведениях, АД в плечевой артерии тахоосциллографическим методом. При вращении центрифуги



Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Типовой профиль перегрузок при выведении ТПК «Союз» на околоземную орбиту

регистрация ЭКГ проводилась непрерывно. При этом АД регистрировали на 10, 20, 30 и 40-й мин вращения.

Для определения концентрации sST2 и NT-proBNP у испытуемых проводили забор венозной крови из локтевой вены непосредственно до и после вращения. Образцы крови объемом 3 мл отбирали до начала и по окончании вращения в пробирки Vacuette, содержащие консервант K3 EDTA. Пробирки с кровью хранили при температуре +4 °C не больше 2-х ч, затем получали плазму путем центрифугирования при 2000 g в течение 15 мин на центрифуге MPW-350R (Польша). Отбор аликвот плазмы проводили с помощью дозаторов сменного объема фирмы Eppendorf (Германия). Аликвоты плазмы замораживали при температуре -80 °C.

Оценку уровня sST2 в плазме крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы «Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay» (CUSA) и прибора ST2-reader «Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay». Результаты измерения уровня sST2 выражались в нг/мл. Измерение концентрации NT-proBNP проводили иммунофлуоресцентным методом на анализаторе Fineware™ FIA FS-113 (от Guangzhou Wondfo Biotech).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica 13 с использованием критерия дисперсионного анализа Фридмана и теста Вилкоксона для непараметрических данных (p -value < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При медицинском осмотре испытуемых перед проведением ЭИ средние значения систолического АД составляли $138,9 \pm 11,2$ мм рт. ст., диастолического $85,0 \pm 9,9$ мм рт. ст., средние значения ЧСС $74,8 \pm 16,9$ уд./мин, температура тела у всех обследованных находилась в пределах физиологической нормы. Все испытуемые были допущены к ЭИ.

С первых минут моделирования этапа орбитального полета и перевода в антиортостатическое положение при периодическом опросе во время вращения все 6 испытуемых субъективно отмечали прилив крови к голове, 4 испытуемых отмечали ощущение отечности лица и чувство тяжести в височной области головы, 3 — заложенность полостей носа, 2 — похолодание дистальных отделов ног и 1 — тяжесть век. Объективно при видеонаблюдении во время вращения у всех испытуемых

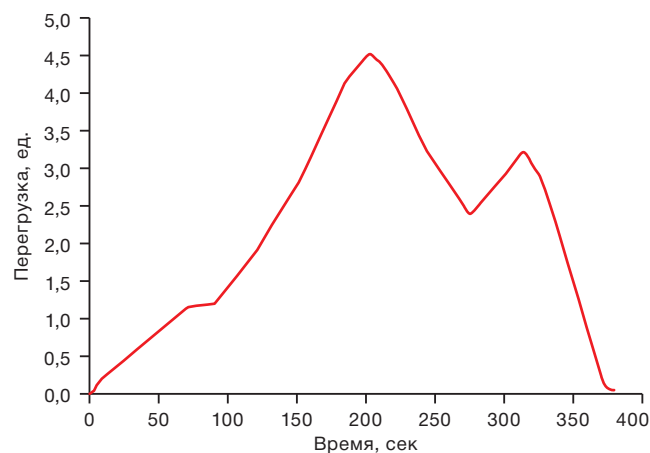


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Типовой профиль перегрузок при возвращении спускаемого аппарата ТПК «Союз» на Землю

наблюдалась легкая гиперемия кожи лица, набухание шейных вен. Выраженность всех явлений нарастала с увеличением продолжительности вращения и достигала максимума к 20 минуте, в дальнейшем оставаясь без изменений.

Динамика изменения показателей сердечно-сосудистой системы представлена на рисунках 3 и 4.

Реакция сердечно-сосудистой системы была адекватной предъявляемым нагрузкам. Максимально зарегистрированные значения ЧСС и АД соответствовали максимально воздействующим перегрузкам на каждом моделируемом этапе космического полета.

При анализе ЭКГ при моделировании участка орбитального полета в большинстве случаев у испытуемых регистрировали увеличение конечной части желудочкового комплекса QRS и амплитуды зубца T, при этом интервал RST был несколько укорочен. В единичных случаях было обнаружено замедление внутрижелудочковой проводимости, которое выражалось в «уширении» желудочкового комплекса. Эти изменения носили функциональный характер и исчезали после остановки ЦФ. Во время вращений по «графику выведения» и «графику спуска» отмечалась синусовая тахикардия, нарушений ритма и проводимости не было.

Медицинский осмотр после проведения ЭИ отклонений в состоянии здоровья не выявил. Все испытуемые жалоб не предъявляли, их самочувствие оставалось

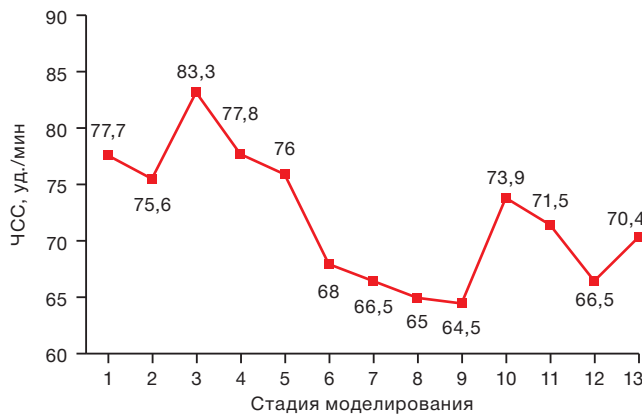


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Динамика ЧСС при моделировании этапов космического полета. Стадии моделирования: 1 — исходное значение в кабине ЦФ, 2 — начало вращения, 3 — отделение 1-й ступени, 4 — отделение 2-й ступени, 5 — отделение 3-й ступени, 6 — 10-я минута орбитального полета, 7 — 20-я минута орбитального полета, 8 — 30-я минута орбитального полета, 9 — 40-я минута орбитального полета, 10 — пик 1 графика спуска, 11 — пик 2 графика спуска, 12 — конец вращения, 13 — через 5 минут после остановки ЦФ

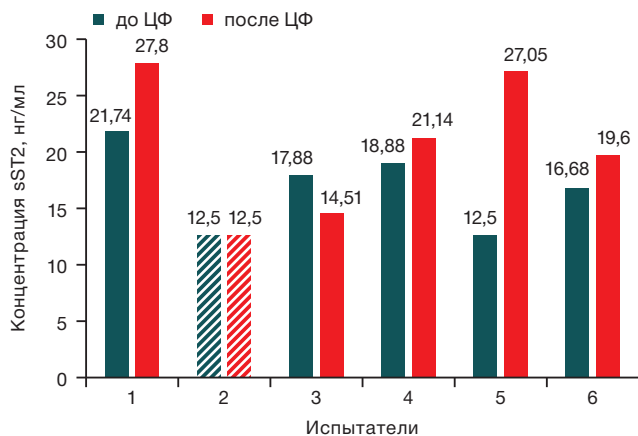


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Индивидуальные уровни sST2 до и после моделирования этапов космического полета. Примечание: штрихом отмечены уровни sST2 ниже чувствительности метода (<12,5 нг/мл).

хорошим. Показатели гемодинамики практически не отличались от фоновых: средние значения систолического АД составили $143,2 \pm 14,1$ мм рт. ст., диастолического — $82,6 \pm 19,3$ мм рт. ст., средние значения ЧСС $71,7 \pm 15,9$ уд./мин, температура тела в пределах нормы.

Как видно из рисунка 5, уровень sST2 не превышал референсных значений ни у одного испытуемого. У всех обследованных отмечена вариабельность уровней sST2 как до начала моделирования, так и по его окончании. При анализе среднегрупповых значений уровня sST2 отмечено его повышение после вращения на ЦФ (рис. 6). Однако уровень среднегрупповых значений после воздействия перегрузок также находился в пределах референсных значений (вариант физиологической нормы до 35 нг/мл). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии рисков сердечной недостаточности и кардиофиброза при данных условиях исследования.

Как показано на рисунке 7, вариабельность NT-proBNP до и после моделирования низкая. Индивидуальная вариабельность выше, чем среднегрупповая (рис. 7 и 8). Уровень NT-proBNP во всех исследуемых точках у всех испытуемых оставался в пределах нормы.

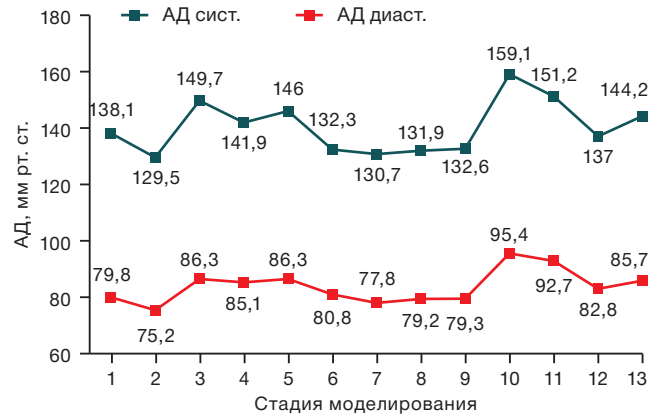


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Динамика АД при моделировании этапов космического полета. Стадии моделирования: 1 — исходное значение в кабине ЦФ, 2 — начало вращения, 3 — отделение 1-й ступени, 4 — отделение 2-й ступени, 5 — отделение 3-й ступени, 6 — 10-я минута орбитального полета, 7 — 20-я минута орбитального полета, 8 — 30-я минута орбитального полета, 9 — 40-я минута орбитального полета, 10 — пик 1 графика спуска, 11 — пик 2 графика спуска, 12 — конец вращения, 13 — через 5 минут после остановки ЦФ

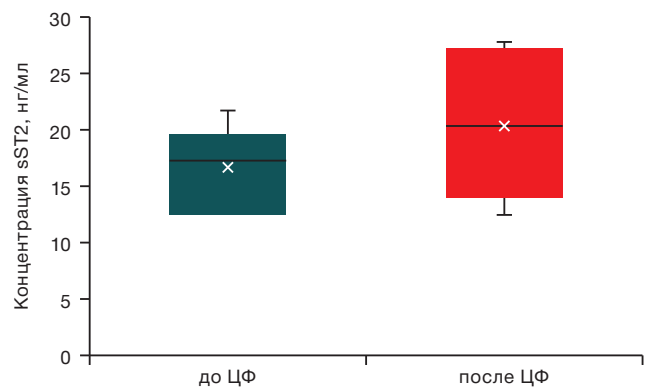


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 6. Среднегрупповые значения sST2 до и после моделирования этапов космического полета

При сравнении индивидуальных и среднегрупповых графиков ответа кардиомаркеров sST2 и NT-proBNP на данный вид воздействия было отмечено одностороннее повышение уровней sST2 и NT-proBNP после воздействия у 4 из 6 обследуемых. Однако уровень NT-proBNP увеличивался меньше, чем нарастал sST2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ полученных данных показал, что динамика частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления соответствовали предъявляемым нагрузкам. Максимально зарегистрированные значения ЧСС и АД отмечались при максимально воздействующих перегрузках на каждом моделируемом этапе КП и не превышали физиологических величин вариабельности ответов сердечно-сосудистой системы здорового человека на воздействие моделированных экстремальных факторов КП. Углубленное исследование ответа кардиомиоцитов на воздействие умеренных продольных перегрузок на миокард практически здоровых испытуемых показало одностороннее повышение уровней кардиомаркеров sST2 и NT-proBNP, что подтверждает высокую диагностическую чувствительность этих белков при видеонаблюдении применительно даже к кратковременным

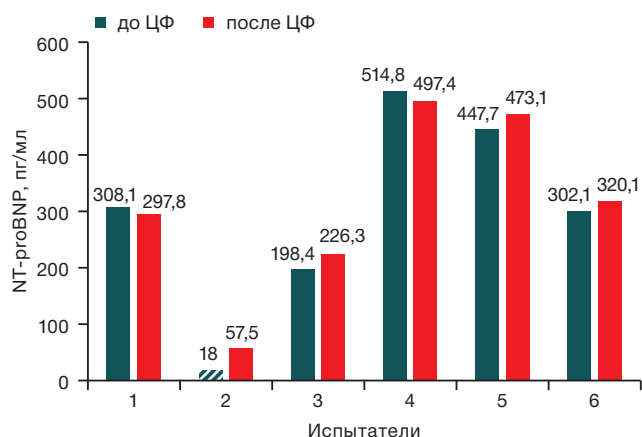


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 7. Индивидуальные уровни NT-proBNP до и после моделирования этапов космического полета. Примечание: штрихом отмечены уровни NT-proBNP ниже чувствительности метода (<18 pg/ml)

воздействиям, вызывающим объемное перерастяжение миокарда. Анализ индивидуальных данных показал более выраженный и вариабельный ответ на воздействие перегрузок селективного кардиомаркера sST2 по сравнению с NT-proBNP.

Многомаркерные модели с включением нескольких биомаркеров, среди которых NT-proBNP и sST2, показывают большую прогностическую значимость для стратификации риска развития кардиоваскулярных событий [12–14]. Таким образом, изменения sST2 и NT-proBNP могут свидетельствовать о возможности объективизировать ответ кардиомиоцитов на влияние перегрузок как на активных участках КП по графикам выведения и спуска, так и при моделировании перераспределения жидких сред организма в условиях микрогравитации. На основании оценки индивидуальных фоновых уровней sST2 и NT-proBNP можно персонализировать вероятностный прогноз влияния комплекса факторов КП на этапе выведения на орбиту и спуска, оценивать риск развития кардиофиброза в отдаленные сроки после КП.

В отличие от ранее проведенных исследований уровня sST2 после завершения длительных КП [6], в данной работе нами не обнаружено клинически значимого повышения уровня вышеуказанного кардиомаркера после завершения моделирования этапов космического полета

Литература / References

- Weinberg E, Shimp M, de Keulenaer G. W, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon S. D, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>
- Учасова ЕГ, Груздева ОВ, Дылева ЮА, Каретникова ВН. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез. *Медицинская иммунология*. 2018;20(4):477–84. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dileva YuA, Karetnikova VN. Interleukin 33 and fibrosis: pathogenesis updated. *Medical Immunology*. 2018;20(4):477–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-477-484>
- Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(10):1205–10. <https://doi.org/10.17219/acem/126049>
- Rehman S, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart

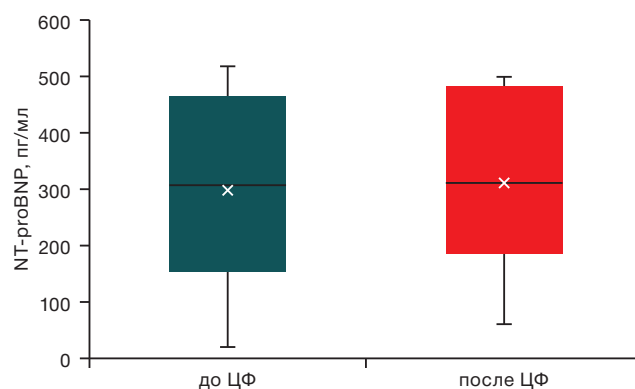


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 8. Среднегрупповые значения NT-proBNP до и после моделирования этапов космического полета

на ЦФ-18. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что изолированное воздействие умеренных продольных перегрузок на миокард практически здоровых испытуемых без предварительного воздействия продолжительной микрогравитации не вызывает патологического перерастяжения кардиомиоцитов. Повышение уровня sST2 после длительного КП можно объяснить воздействием на миокард, адаптированный к длительному влиянию экстремальных факторов КП [15], перегрузок, действующих при возвращении спускаемого аппарата на Землю.

ВЫВОДЫ

1. Изолированное воздействие кратковременных умеренных продольных перегрузок на миокард практически здоровых испытуемых без предварительного воздействия продолжительной микрогравитации не вызывало патологического перерастяжения кардиомиоцитов.

2. Динамика частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления соответствовали предъявляемым нагрузкам, не превышали физиологических величин вариабельности ответов сердечно-сосудистой системы здорового человека на воздействие моделированных экстремальных факторов КП.

3. Продолжение исследований по влиянию изолированных неблагоприятных факторов КП на уровни кардиомаркеров у практически здоровых испытуемых представляется перспективным.

failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458–65.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.042>

- Jirak P, Wernly B, Lichtenauer M, Paar V, Franz M, Knost T, et al. Dynamic Changes of Heart Failure Biomarkers in Response to Parabolic Flight. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3467. <https://doi.org/10.3390/ijms21103467>

- Гончарова АГ, Пастушкова ЛХ, Киреев КС, Каширина ДН, Гончаров ИН, Колотева МИ и др. Влияние факторов длительных космических полетов и приземления на уровни биомаркера сердечной недостаточности и риска развития фиброза sST2. *Пилотируемые полеты в космос*. 2023;46(1):96–103.

Goncharova AG, Pastushkova LKh, Kireev KS, Kashirina DN, Goncharov IN, Koloteva MI, Larina IM. Influence of the Factors of Long-Duration Space Flights and Landing on the Levels of Cardiac Failure Biomarker and sST2 Fibrosis Development Risk. *Manned Spaceflight*. 2023;46(1):96–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.18127/j15604136-202301-06>

7. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
8. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013;7:286–9. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2013-055>
9. Rössler A, Noskov V, László Z, Polyakow VV, Hinghofer-Szalkay HG. Permanent depression of plasma cGMP during long-term space flight. *Physiol Res*. 2001;50:83–90.
10. Frings-Meuthen P, Luchitskaya E, Jordan J, Tank J, Lichtinghagen R, Smith SM, et al. Natriuretic Peptide Resetting in Astronauts. *Circulation*. 2020;141(19):1593–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044203>
11. Киреев КС, Заверюха АС, Власова НВ, Миняйло ЯЮ, Гаврик ИН, Булгаков АВ и др. Исследование функционального состояния космонавтов в процессе сквозного моделирования этапов космического полета на центрифуге ЦФ-18. Пилотируемые полеты в космос. 2024;51(2):63–78. Kireev KS, Zaveryukha AS, Vlasova NV, Minyaylo YaYu, Gavrik IN, Bulgakov AV, Dubinin VI. The study of cosmonauts' functional status during the end-to-end simulation of space-flight phases on the centrifuge TSF-18. *Manned Spaceflight*. 2024;51(2):63–78 (In Russ.). EDN: [AFLTPG](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx014)
12. Gaggin HK, Truong QA, Gandhi PU, Motiwala SR, Belcher AM, Weiner RB, et al. Systematic evaluation of endothelin 1 measurement relative to traditional and modern biomarkers for clinical assessment and prognosis in patients with chronic systolic heart failure: serial measurement and multimarker testing. *Am J Clin Pathol*. 2017;147(5):461–72. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx014>
13. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):183–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020>
14. Lupon J, de Antonio M, Vila J, Penafiel J, Galan A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One*. 2014;9(1):e85466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085466>
15. Sy MR, Keefe JA, Sutton JP, Wehrens XHT. Cardiac function, structural, and electrical remodeling by microgravity exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;324(1):H1–H13. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00611.2022>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Г. Гончарова — написание статьи, анализ данных; К.С. Киреев — написание статьи, сбор и анализ данных; Л.Х. Пастушкова — написание статьи, обработка и анализ данных, Д.Н. Каширина — сбор, обработка и анализ данных, И.Н. Гончаров — обработка и анализ данных, И.М. Ларина — написание статьи, анализ данных.

ОБ АВТОРАХ

Гончарова Анна Георгиевна, д-р мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0001-9523-5635>
goncharova.anna@gmail.com

Киреев Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-0381-9164>
k.kireyev@gctc.ru

Пастушкова Людмила Ханифовна, д-р биол. наук,
<https://orcid.org/0000-0002-2071-0443>
lpastushkova@mail.ru

Каширина Дарья Николаевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9646-7275>
daryakudryavtseva@mail.ru

Гончаров Игорь Николаевич
<https://orcid.org/0000-0002-4513-6476>
igorgoncharov@gmail.com

Ларина Ирина Михайловна, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0001-6783-4200>
irina.larina@gmail.com

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-57-64>

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЧЕЛОВЕКА В ИЗМЕНЕННЫХ МАГНИТНЫХ УСЛОВИЯХ

Г.В. Ковров, О.В. Попова[✉], А.Г. Черникова, О.И. Орлов

Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

Введение. В связи с тем что в ближайшем будущем планируются космические полеты за пределы околоземной орбиты, становится актуальным изучение воздействия сниженного магнитного поля Земли на человека.

Цель. Оценка особенностей сенсомоторных реакций, качества ночного сна и развития дневной сонливости при 24-часовом пребывании в гипомангнитных условиях.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены в 2023 г. с участием 6 мужчин-добровольцев в возрасте от 26 до 37 лет. Были проведены 4 экспериментальные серии длительностью 24 ч каждая. В трех группах испытуемые подвергались воздействию гипомангнитных условий (в пределах 0,05–0,14 мкТл), в группе плацебо не было воздействия. В качестве методов исследования применялись анкетирование (по качеству и особенностям ночного сна и дневного бодрствования) и оценка особенностей сенсомоторных функций.

Результаты. Установлено, что в гипомангнитных условиях усиливается дневная сонливость в 66% наблюдений по сравнению с 33% случаев в серии с плацебо ($p = 0,003$). Сразу после прекращения экспериментального воздействия наблюдалась быстрая активация центральной нервной системы, что выражалось в статистически значимом снижении общего времени зрительно-моторной реакции.

Выводы. В гипомангнитных условиях сохраняется работа мозговых механизмов сна. В дневное время в гипомангнитных условиях развивается сонливость, что указывает на возможность изменения циркадианной ритмики в активирующих системах головного мозга. Сразу после прекращения действия гипомангнитных условий происходит быстрая активация центральной нервной системы, имеющая компенсаторный характер. Выявленные особенности влияния гипомангнитных условий на цикл сна-бодрствования и сенсомоторные функции предполагают проведение дальнейших исследований дневной сонливости с использованием дополнительных субъективных и объективных методов оценки уровня бодрствования и активности центральной нервной системы.

Ключевые слова: сенсомоторные функции; гипомангнитные условия; простая зрительно-моторная реакция; анкетная самооценка; ночной сон; дневная сонливость

Для цитирования: Ковров Г.В., Попова О.В., Черникова А.Г., Орлов О.И. Психофизиологическое состояние человека в измененных магнитных условиях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):57–64. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-57-64>

Финансирование: работа была выполнена в рамках базовой тематики РАН FMFR-2024–0042.

Соответствие принципам этики: Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены биоэтической комиссией федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва) (протокол № 641 от 14.06.2023). Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Попова Ольга Владимировна olya.popovaolga2710@yandex.ru

Статья поступила: 27.05.2024 **После доработки:** 02.09.2024 **Принята к публикации:** 07.09.2024

THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF A PERSON IN ALTERED MAGNETIC CONDITIONS

Gennady V. Kovrov, Olga V. Popova[✉], Anna G. Chernikova, Oleg I. Orlov

State Scientific Center of the Russian Federation — Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Introduction. Due to the fact that manned space flights beyond Earth orbit are planned in the near future, it becomes relevant to study the effects of the Earth's reduced magnetic field on humans.

Objective. To evaluate the features of sensorimotor reactions, quality of night sleep (nocturnal sleep) and the development of daytime sleepiness during a 24-hour stay under hypomagnetic conditions (HMC).

Materials and methods. Experimental studies with the participation of 6 male volunteers aged 26 to 37 years were conducted in 2023. In total, four experimental series were carried out, lasting 24 hours each. The subjects were exposed to hypomagnetic conditions in three groups (the average value was between 0.05–0.14 μ T). There was no exposure to such conditions in the placebo group.

The research methods included questionnaires regarding the quality and characteristics of night sleep, daytime wakefulness, as well as the study of sensorimotor functions. Statistical processing was carried out by the Statistica 13.0 software package.

Results. Daytime sleepiness was found to increase under hypomagnetic conditions in 66% of observations as compared to 33% of cases in the placebo series ($p=0.003$). Immediately following the cessation of experimental exposure, a rapid activation of the central nervous system was observed, which was expressed in a statistically significant decrease in the total visual-motor reaction time.

Conclusions. Under hypomagnetic conditions, the work of brain sleep mechanisms is preserved. Daytime drowsiness that develops under hypomagnetic conditions indicates the possibility of changes in circadian rhythmicity in brain activating systems. The rapid activation of the central nervous system reported immediately following the termination of hypomagnetic conditions has a compensatory character. The revealed features of hypomagnetic conditions influence on the sleep-wake cycle and sensorimotor functions suggest further studies of daytime sleepiness using additional subjective and objective methods of wakefulness level and activity of the central nervous system assessment.

Keywords: sensorimotor functions; hypomagnetic conditions; simple visual-motor reaction; questionnaire self-assessment; night sleep; daytime drowsiness

For citation: Kovrov G.V., Popova O.V., Chernikova A.G., Orlov O.I. The psychophysiological state of a person in altered magnetic conditions. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):57–64. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-57-64>

Funding: the study was conducted within the framework of the RAS basic theme FMFR-2024–0042.

© Г.В. Ковров, О.В. Попова, А.Г. Черникова, О.И. Орлов, 2024

Compliance with ethical principles: All studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics formulated in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent updates and approved by the Bioethics Commission of the Federal State Budgetary Institution of Science of the State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences (Moscow) (Protocol No.641 of 14.06.2023). Each participant in the study provided voluntary written informed consent signed by him/her after being informed of the potential risks and benefits, as well as the nature of the forthcoming study.

Potential conflict of interest: authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Olga V. Popova olya.popovaolga2710@yandex.ru

Received: 27.05.2024 **Revised:** 02.09.2024 **Accepted:** 07.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Гипомагнитные условия (ГМУ) космического пространства, а также Луны и Марса, представляют собой критическую проблему для здоровья и работоспособности космонавтов во время длительных межпланетных полетов. Экспериментальные работы, посвященные изучению влияния ГМУ на человека, показали снижение резервов организма из-за возникновения проблем со здоровьем, таких как нарушения сна, изменения обмена веществ, а также появление неврологических нарушений [1]. Формирование режима труда и отдыха в соответствии с физиологическими возможностями человека, находящегося в ГМУ, позволит повысить эффективность его адаптации и выполнения поставленных перед ним задач.

Несмотря на обилие и разнообразие эмпирических данных, механизмы, лежащие в основе магниторецепции, до сих пор не идентифицированы. На сегодняшний день существует множество гипотез, например модель радикальных пар и модель магниторецепции, ключевым звеном которой является магнетит (оксид железа). Ослабление магнитного поля является стрессорным фактором для организма, при формировании организменной стресс-реакции важнейшую регуляторную функцию выполняет нервная система [2]. Было высказано предположение, что стрессорная реакция и седативный эффект медленных магнитных колебаний являются двумя видами чувствительности нервной системы человека к магнитному полю Земли. При изучении реакций нервной системы при воздействии электромагнитных полей была обнаружена неспецифическая реакция мозговых клеток, сопровождающаяся торможением условно-рефлекторной деятельности, процессов обучения и памяти. Стоит отметить, что реакция клеток напоминала адаптационный синдром Селье [3].

Согласно биоэтическим нормам большинство экспериментальных исследований эффектов ГМУ проводятся на животных. Было установлено, что длительное отсутствие магнитного поля значительно снижает способность к адаптации [4]. Воздействие ГМУ значительно ухудшает нейрогенез и когнитивные функции гиппокампа взрослых мышей за счет снижения эндогенных уровней аминокислоты (АФК) в нервных стволовых клетках [5]. Как показали исследования, в ГМУ отмечается нарушение норадренергической активности в стволе мозга золотистых хомячков, поскольку после длительного пребывания в околонулевой магнитной среде значительно снижается как содержание норадреналина, так и плотность норадреналин-иммунопозитивных нейронов [6]. Изучение длительного воздействия ГМУ показало, что животные тратят относительно больше времени

на изучение нового объекта и его местоположения в пространстве. В.Ф. Zhang и др. предполагают, что воздействие ГМУ нарушает пространственную и когнитивную память мышей [5]. Кроме того, в связи с отсутствием естественных магнитных условий были выявлены лейкопения, низкий уровень метаболизма, повышенная смертность и нарушение циркадианных ритмов [7]. Изменения циркадианного ритма и секреции мелатонина приводит к негативным последствиям в виде снижения антиоксидантной способности организма [8].

Влияние ГМУ на человека изучено меньше. Способность решать когнитивные тесты у человека ухудшается уже при 40-минутном пребывании в ГМУ [9], причем биологические эффекты ГМУ зависят от сложности задания. Максимальные эффекты наблюдались при выполнении сложных когнитивных тестов, где рост количества ошибок варьировал от $5,1 \pm 1,6$ до $7,4 \pm 2,5\%$ [10]. Результаты исследования В.Н. Бинги и др. [11] выявили значимые изменения в результатах когнитивных и сенсомоторных тестов: замедление скорости реакции, увеличение количества ошибок и снижение кратковременной памяти у мужчин, находившихся в «нулевом магнитном поле». Эксперимент Р.М. Саримова и др. [12] в двух режимах воздействия («плацебо» и «нулевое магнитное поле») длительностью 1 ч 17 мин (каждая серия с интервалом в 40–60 дней между сериями) показал, что «нулевое магнитное поле» вызывает увеличение количества ошибок и увеличение времени выполнения заданий в когнитивных тестах. Результаты когнитивных тестов в условиях «нулевого магнитного поля» снизились у 25 из 40 испытуемых.

Вегетативная регуляция сердечной деятельности также изменялась уже в первые 8 часов пребывания в ГМУ, преимущественно за счет отклонений в активности парасимпатической нервной системы [13]. Практически не изучены эффекты влияния ГМУ на развитие общей астении, усталости, сонливости, аффективных реакций и других возможных негативных психофизиологических состояний, которые создают угрозу развития аварийных ситуаций при операторской деятельности, способствуют нарушению взаимодействия в малых группах и усложняют деятельность, снижая эффективность выполнения целевых задач космического полета.

В 1976 г. Nakagawa описал возникновение многочисленных клинических и субклинических симптомов, связанных с ослаблением действия естественного геомагнитного поля Земли на человека, которые впоследствии получили название «синдром дефицита магнитного поля». При синдроме дефицита магнитного поля отмечаются потеря работоспособности, повышенная сонливость, нарушения ночного сна [14]. Можно предположить, что ГМУ, изменяя в цикле сон–бодрствование физиологическую

базу для оптимального функционирования, могут способствовать появлению дневной сонливости как состояния, ассоциированного с когнитивным дефицитом, и влиять на качество ночного сна, особенно его восстановительную функцию.

Количественная оценка влияния слабых магнитных полей на организм человека — один из самых дискутируемых вопросов современной магнито- и гелиобиологии. Поскольку в кратковременных экспериментах изменения магнитного поля часто не приводят к видимой реакции организма и существенному изменению физиологических процессов, актуальной проблемой является оценка длительного действия вариаций магнитного поля.

Цель работы — оценка особенностей сенсомоторных реакций, качества ночного сна и развития дневной сонливости при 24-часовом пребывании в гипомангнитных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование ГМУ проводилось в ограниченном объеме методом компенсации естественного магнитного поля Земли системой обмоток с током (колец Гельмгольца), суммарный вектор магнитного поля которых направлен в противоположном направлении геомагнитного поля Земли (стенд «Арфа» (ИМБП)).

Установка «Арфа» предназначена для моделирования ГМУ на основе метода компенсации естественного геомагнитного поля (ГМП), при котором суммарный вектор МП колец Гельмгольца направлен в противоположную сторону по отношению к магнитному полю Земли. За счет специально подобранного диаметра колец и их расположения внутри камеры создается равномерно распределенное по значению и направлению магнитное поле. Система позволяет компенсировать изменения магнитного поля вдоль вертикальной компоненты, параллельной максимальному размеру блока экспозиции.

В результате индукция магнитного поля в рабочем объеме подвижного бокса блока экспозиции может достигать нулевых и отрицательных значений (обратное направление вектора ГМП). Контроль за показателями магнитного поля осуществляли с помощью трехкомпонентного датчика FL3-100 (Stefan Mayer Instruments, Германия) [13].

В эксперименте участвовали 6 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 26 до 37 лет (ИМТ $24,77 \pm 2,99$). Все участники исследования проходили медицинское освидетельствование до начала эксперимента, были признаны здоровыми и не имеющими противопоказаний для участия в эксперименте. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены биоэтической комиссией федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный

научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва) (протокол № 641 от 14.06.2023). Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. Исследование было контролируемым, рандомизированным двойным слепым плацебо. Каждый испытуемый участвовал в 4-х экспериментальных сериях, где в одной не было воздействия ГМУ, в трех других создавались ГМУ со снижением естественного магнитного поля (среднее значение 0,05–0,14 мкТл). Таким образом, были выделены 2 экспериментальные группы: «Плацебо» ($n = 6$) и «ГМУ» ($n = 18$). Каждая экспериментальная серия включала 3 сессии (табл. 1).

Исследования сенсомоторной реакции выполнялись вне экспериментальной установки в первые 10 мин после окончания 3-й сессии.

Методы исследования включали:

1. Для выявления особенностей сна и бодрствования был использован разработанный ранее оригинальный структурированный опросник: испытуемые отвечали на вопросы, связанные с циклом «сон–бодрствование». Полное описание анкеты было опубликовано ранее [15]. В данном исследовании анализировались ответы на следующие вопросы: появление дневной сонливости (да/нет), появление дневного сна (да/нет, сколько раз за день); время отбоя и подъема (астрономическое время, час) длительность засыпания (мин), количество и длительность ночных пробуждений (мин).

2. Изучение простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) для оценки сенсомоторных функций в течение 10 мин после 3-й (дневной) сессии с ГМУ вне экспериментальной установки. Тест проводился на аппаратно-программном комплексе, разработанном в Институте медико-биологических проблем. Тест состоял из 11 предъявлений на экране монитора стимула в виде круга диаметром около 2,5 см. Испытуемый в ожидании появления стимула должен был удерживать курсор в другой области экрана монитора, ограниченной квадратом со стороной также около 2,5 см. При появлении стимула требовалось как можно быстрее переместить курсор из места его расположения в область круга и выполнить щелчок левой кнопкой мыши. По результатам 11 реакций на стимул вычислялись значения среднего и стандартного отклонения времени от начала появления стимула до начала движения курсора (t_1 , сенсорный компонент реакции), от начала движения курсора до помещения его в круг (t_2 , моторный компонент реакции) и от появления стимула до нажатия на кнопку мыши внутри круга (t_3 , общее время реакции).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программного обеспечения Statistica 13.0 с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни, сводных таблиц (banner tables), критерия

Таблица 1. Экспериментальные сессии (8-часовые) в сериях исследований

Экспериментальные сессии и исследования в них					
1-я сессия (дневная) в установке «Арфа» 12:00–20:00	Перерыв, вне установки «Арфа» 20:00–23:00	2-я сессия (ночная) в установке «Арфа» 23:00–7:00	Перерыв, вне установки «Арфа» 7:00–10:00	3-я сессия (дневная) в экспериментальной установке 10:00–18:00	После окончания сессии вне установки «Арфа», 18:00–18:10
	Анкетирование ($n = 24$)			Анкетирование ($n = 24$)	ПЗМР ($n = 24$)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

знаков и дисперсионного анализа. Значения количественных показателей приводятся в виде средних значений и ошибок среднего. Особенностью исследования являлось то, что при достаточном числе показателей количество испытуемых было ограничено ($n = 6$) из-за особенностей организации эксперимента. В работе использованы статистические методы, приемлемые для малых выборок [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Качество сна. Анализ латентного периода сна (скорости ночного засыпания) показал, что значимых патологических отклонений в обеих экспериментальных группах обнаружено не было. Удлинение времени засыпания более одного часа было выявлено в 1 случае за 6 ночей в условиях плацебо и в двух случаях за 18 ночей в условиях воздействия ГМУ. Длительность засыпания от 15 до 30 мин в условиях ГМУ была выявлена в 6 случаях за 18 ночей, а в условиях плацебо — в одном случае за 6 ночей (табл. 2).

Эти результаты указывают на схожие реакции длительности засыпания как в условиях плацебо, так и при воздействии ГМУ. Относительная представленность случаев более длительного засыпания (более 15 мин) несколько выше в группе с ГМУ (рис. 1), хотя различия и не достигают уровня статистической значимости.

В период ночного сна при воздействии ГМУ был отмечен один случай пробуждения за 18 ночей, в условиях плацебо регистрировали аналогичную картину за 6 ночей, что также указывает на отсутствие различий в экспериментальных группах по представленности нарушений ночного сна.

Таким образом, по показателям длительности засыпания и количеству ночных пробуждений патологических отклонений при воздействии ГМУ обнаружено не было.

Таблица 2. Длительность засыпания в экспериментальных группах

Условия	Засыпание меньше 15 мин	Засыпание 15–30 мин	Засыпание более 1 ч	Всего
	число случаев			
Плацебо	4	1	1	6
ГМУ	10	6	2	18
Все серии	14	7	3	24

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

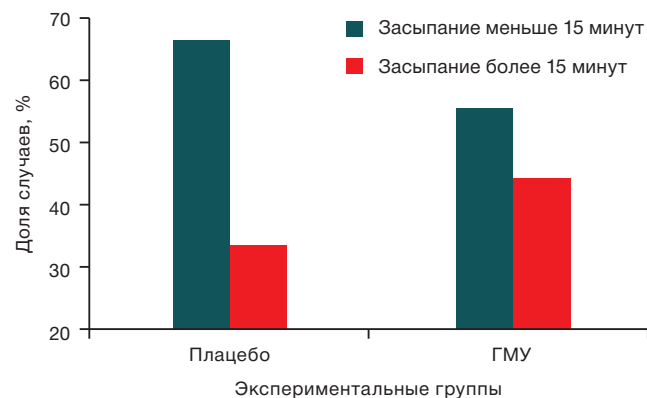


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Распределение значений длительности засыпания в экспериментальных группах

Дневная сонливость. При сравнении частоты возникновения эпизодов дневной сонливости и/или ее отсутствия в условиях воздействия ГМУ и плацебо выявлено возрастание уровня дневной сонливости при влиянии ГМУ в 72% наблюдений ($p = 0,003$ по критерию знаков) по сравнению с группой плацебо. Соответствующие данные представлены на рисунке 2.

Повышение дневной сонливости характеризовалось появлением дневного сна в обеих экспериментальных группах. Однако повышение дневной сонливости при воздействии ГМУ не сопровождалось учащением эпизодов дневного сна по сравнению с условиями плацебо. Данные представлены в таблице 3.

Однократные дневные засыпания отмечались в 4 случаях в группе воздействия ГМУ и один раз в группе плацебо, двукратный дневной сон был зарегистрирован 11 раз в группе воздействия ГМУ и 4 раза в условиях плацебо. В обеих экспериментальных группах в 59% наблюдений дневных дремотных состояний или дневного сна не отмечалось.

Сенсомоторные функции при прекращении действия ГМУ. При оценке влияния окончания воздействия ГМУ на сенсомоторные функции в тесте ПЗМР установлено, что время реакции t_1 , t_2 и t_3 в группе плацебо составило соответственно $342,4 \pm 52,9$, $455,1 \pm 82,5$ и $632,5 \pm 104,6$ мс, а после окончания воздействия ГМУ — $336,2 \pm 44,1$, $433,9 \pm 64,1$, $596,0 \pm 86,8$ мс.

Изучение динамики выполнения теста ПЗМР (рис. 3) показало, что после нахождения в ГМУ значение общего времени выполнения задания (t_3) (кроме 9-го предъявления) в группе воздействия ГМУ было статистически значимо ниже по критерию знаков: $M = 590,5$ мс ($Q_{25} = 585,7$ мс, $Q_{75} = 607,8$ мс) против $M = 644,0$ мс ($Q_{25} = 618,8$ мс; $Q_{75} = 649,7$ мс) после плацебо.

Анализируя отдельные компоненты выполнения теста ПЗМР, а именно время от начала предъявления стимула

Таблица 3. Эпизоды дневного сна в условиях плацебо и ГМУ

Частота возникновения нарушений сна (дремота) за день	Группы исследования	
	Плацебо	ГМУ
Отсутствует	7	21
Однократно	1	4
Двукратно	4	11
Всего наблюдений	12	36

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

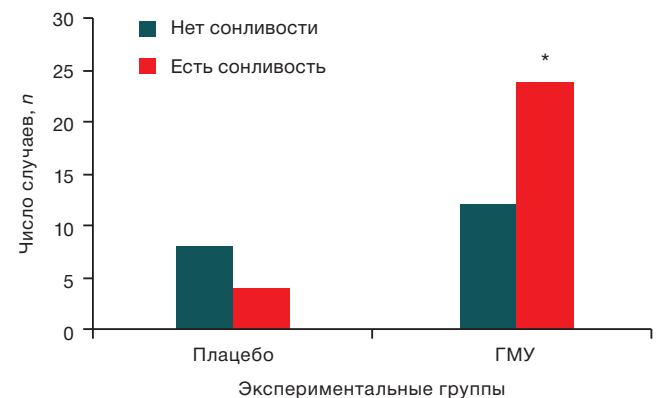


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Наличие дневной сонливости в условиях плацебо и ГМУ
Примечание: * $p = 0,003$.

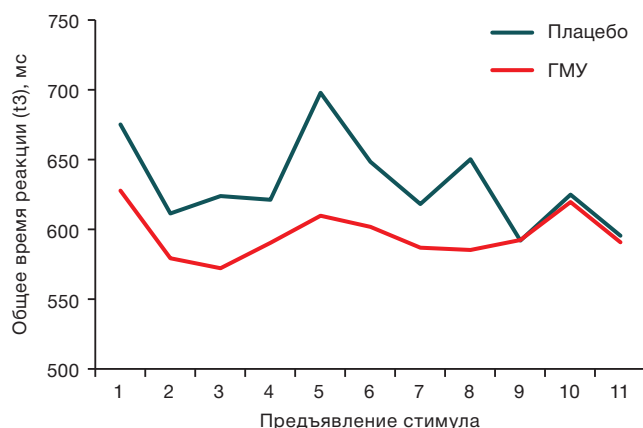


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Время ПЗМР при последовательном предъявлении стимулов после окончания сессий с ГМУ и плацебо

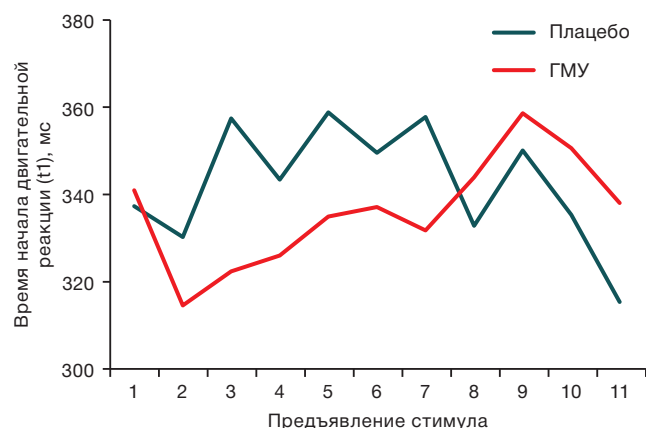


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Время начала двигательной реакции (t1) при последовательном предъявлении стимулов после окончания сессий ГМУ и плацебо

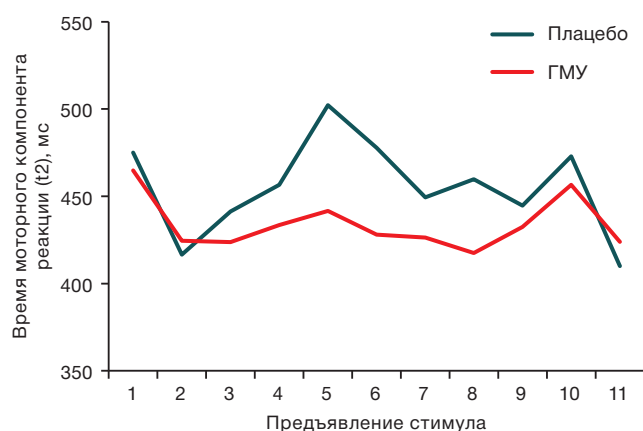


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Время движения курсора до стимула (t2) при последовательном предъявлении стимулов после сессий ГМУ и плацебо

до начала движения (сенсорный компонент реакции — t1) с 2-го по 7-е предъявление, было отмечено уменьшение показателя у испытуемых после воздействия ГМУ: $M = 328,8$ мс ($Q25 = 323,2$ мс, $Q75 = 334,1$ мс) по сравнению с плацебо: $M = 353,4$ мс ($Q25 = 344,9$ мс, $Q75 = 357,6$ мс). Данные представлены на рисунке 4.

Время перемещения курсора из квадрата до стимула — моторный компонент реакции (t2) с 3-го ответа по 10-й — в группе воздействия ГМУ оказался ниже: $M = 430,3$ мс ($Q25 = 425,7$ мс, $Q75 = 435,5$ мс) по сравнению с аналогичным показателем группы плацебо: $M = 458,1$ мс ($Q25 = 448,2$ мс, $Q75 = 474,1$ мс). При статистической обработке данных с использованием критерия знаков отмечено ускорение времени реакции в 9 из 11 предъявлений ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 5.

Дневная сонливость в ГМУ и сенсомоторные функции при прекращении их действия. Учитывая выявленное нами более частое появление дневной сонливости в условиях ГМУ, было проведено сравнение времени реакции при выполнении ПЗМР в случаях, где в прошедшей сессии регистрировались эпизоды дневной сонливости и где ее не было. Анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. После воздействия ГМУ у испытуемых с выявленной дневной сонливостью время реакции было меньше, чем у испытуемых, подвергшихся воздействию ГМУ, у которых не регистрировали эпизоды сонливости. После плацебо-сессий

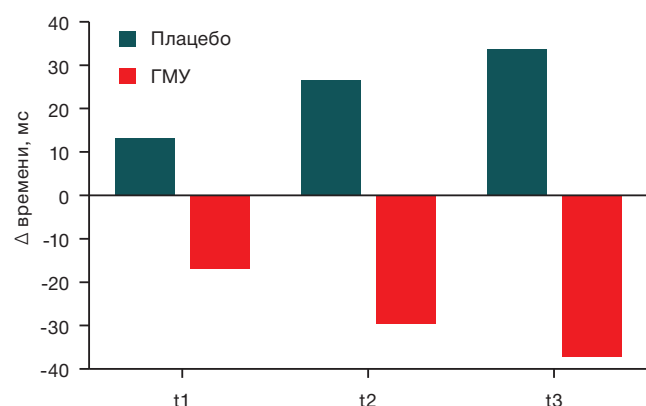


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 6. Сенсомоторные функции в группах с наличием и отсутствием дневной сонливости после условий плацебо и ГМУ

Примечание: Δ — разность между значениями после сессии без дневной сонливости и с наличием дневной сонливости

у испытуемых с выявленной дневной сонливостью время ПЗМР, напротив, увеличивалось по сравнению с данными испытуемых из группы плацебо, у которых не наблюдалась сонливость. Данные представлены на рисунке 6.

Дисперсионный анализ ($F = 22,6$, $p < 0,05$) был проведен для оценки изменений показателей t1, t2, t3 для группы с зарегистрированной сонливостью после воздействия ГМУ и плацебо. На рисунке 7 отражено статистически значимое снижение времени сенсомоторной реакции сразу после окончания нахождения в экспериментальной установке в сериях воздействия ГМУ по сравнению с плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании выявление дневной сонливости было основано на самоотчете здоровых добровольцев, которые оценивали наличие сонливости ретроспективно после окончания экспериментальных сессий. Этот подход оказался информативным и позволил обнаружить, что субъективная дневная сонливость в условиях ГМУ усиливается по сравнению с плацебо. Основными причинами дневной сонливости у здоровых лиц в большинстве случаев являются недостаток предшествующего ночного сна и состояние утомления [17]. Появление дневного

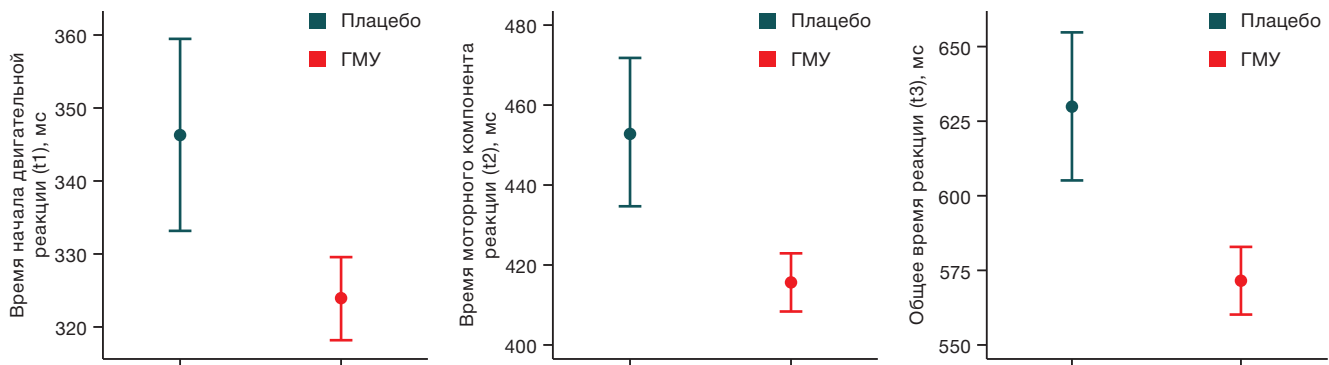


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 7. Результаты дисперсионного анализа показателей ПЗМР для группы с дневной сонливостью в условиях плацебо и ГМУ

сна и сонливости, сочетающихся с сокращением продолжительности ночного сна, характерно для условий изоляции и АНОГ [18, 19], которые моделируют действие некоторых факторов космического полета. В исследованиях В.Ю. Куканова и др. на основании изменений соотношений сумм дельта- и тета-диапазонов к сумме альфа- и бета-диапазонов электроэнцефалограммы отмечался сдвиг активности мозга в сторону процессов торможения, что может быть свидетельством развития утомления [13]. При этом нами не было выявлено как сокращения длительности предшествующего ночного сна, так и удлинения времени засыпания и учащения ночных пробуждений, то есть снижения качества сна. Это, вероятно, свидетельствует об иных причинах возникновения дневной сонливости, в частности о гипногенном эффекте сниженного магнитного поля.

Дневная сонливость представляет собой сложный симптомокомплекс, состоящий из ощущения желания спать, проявлений снижения физической и психической активности. Это может создавать риски развития аварийных ситуаций. Важно отметить, что сонливость не является стационарным состоянием: она может быть выраженной и малозаметной, появляться и исчезать в зависимости от разных внешних и внутренних факторов, приводить к неожиданным засыпаниям. Механизмы развития дневной сонливости в гипомагнитных условиях недостаточно изучены. Опираясь на выявленное ранее у животных падение уровня норадреналина в условиях воздействия ГМУ [6], можно предположить, что у человека вероятное снижение уровня норадреналина, ацетилхолина, серотонина, дофамина и других нейромедиаторов, активность которых тесно связана с циклом «сон–бодрствование», является нейрохимической основой развития сонливости в ГМУ.

Появление дневного сна и дремотных состояний может отражать степень выраженности сонливости и усталости, приводить к ошибкам в операторской деятельности [17, 20]. Наше исследование показало, что при действии ГМУ у испытуемых состояния сонливости возникают значительно чаще, чем в серии с плацебо. Эпизоды дневного сна у них отмечались только при развитии сонливости, что свидетельствует не только о более частом, но и более значимом нарушении цикла «сон–бодрствование» [21, 22], чем у испытуемых из группы плацебо. Учитывая факт, что дневные засыпания представляют собой самостоятельную проблему в медицине, связанную с нейрохимическими изменениями в выработке орексина, можно предположить,

что при ГМУ, вероятно, страдает и орексиновая система поддержания бодрствования [23].

В проведенной работе было показано, что сразу после окончания сессии воздействия ГМУ состояние человека становится более активным, чем после сессии плацебо. В первые минуты после возобновления действия геомагнитного поля отмечается уменьшение времени реакции при выполнении теста ПЗМР, что является интересным феноменом, отражающим способность мозговых систем быстро повышать нейротрансмиттерную активность [23]. Биологические эффекты восстановления естественного уровня геомагнитного поля мало изучены. В исследованиях на животных [24] было показано, что 8-дневное пребывание животных в гипомагнитной среде (по 30 мин в день) приводило к активации функции надпочечников через один час после прекращения ГМУ. Результаты нашего исследования могут отражать такие изменения, поскольку усиление выработки гормонов надпочечников напрямую связано с улучшением состояния ЦНС и ускорением реакции. Тогда как 30-дневное пребывание в ГМУ приводило к снижению функции надпочечников, поэтому вопрос о стимулирующем эффекте восстановления естественного магнитного поля остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Есть вероятность, что нахождение человека в сонливом состоянии играет роль своеобразного «предохранителя» при адаптации нервной системы к воздействию ГМУ, а восстановление магнитного поля позволяет мозгу быстро перейти в активное состояние. Если эта гипотеза подтвердится, то условия ГМУ можно будет рассматривать как способ перевода организма на уровень функционирования, пограничный между сном и бодрствованием, где снижение когнитивных способностей является предохранительной реакцией. В этой ситуации необходимо исследовать и разрабатывать безопасные режимы труда и отдыха для лиц, находящихся в гипомагнитных условиях. Снижение магнитного поля можно рассматривать также как вспомогательный способ «гибернации» мозговой активности, что полезно знать при полетах в дальнее космическое пространство. В земных условиях гипомагнитные установки можно применять в практике нейрореанимации при необходимости снижения мозговой активности или при реабилитации после стрессовых воздействий. Восстановление естественного магнитного поля, способствующего быстрому повышению мозговой активности, можно рассматривать как естественный стимулятор когнитивной деятельности.

ВЫВОДЫ

1. В период ночного сна субъективная скорость засыпания и частота ночных пробуждений в ГМУ не меняются, что предполагает сохранность в работе мозговых механизмов сна.

2. В дневное время развивается сонливость в ГМУ, что указывает на возможность изменения циркадианной ритмики в активирующих системах головного мозга. Сразу после прекращения действия ГМУ происходит

быстрая активация ЦНС, оцененная по параметрам сенсомоторной реакции, компенсаторный характер которой требует подтверждения.

3. Дальнейшие исследования с использованием больших выборок, расширенным набором методов, изучением отсроченных эффектов последствия ГМУ и «быстрых» эффектов восстановления нормального магнитного поля, вероятно, помогут оценить возможности использования ГМУ в терапии и профилактике нейродегенеративных и постстрессовых нарушений.

Литература / References

- Xue X, Ali YF, Luo W, Liu C, Zhou G, Liu NA. Biological Effects of Space Hypomagnetic Environment on Circadian Rhythm. *Front. Physiol.* 2021;12:643943. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.643943>
- Никитина ЕА, Васильева СА, Щеголев БФ, Савватеева-Попова ЕВ. Слабое статическое магнитное поле: воздействие на нервную систему. *Журнал высшей нервной деятельности.* 2022;72(6):783–99. Nikitina EA, Vasilyeva SA, Shchegolev BF, Savvateeva-Popova EV. Weak static magnetic field: Effects on the nervous system. *Journal of Higher Nervous Activity.* 2022;72(6):783–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0044467722060077>
- Карпин ВА, Костюкова НК. Влияние слабых магнитных полей на высшую нервную деятельность. *Байкальский медицинский журнал.* 2004;46(5):7–11. Karpin VA, Kostyukova NK. The influence of weak magnetic fields on higher nervous activity. *Baikal Medical Journal.* 2004;46(5):7–11 (In Russ.).
- Tian L, Luo Y, Zhan A, Ren J, Qin H, Yongxin Pan. Hypomagnetic Field Induces the Production of Reactive Oxygen Species and Cognitive Deficits in Mice Hippocampus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3622. <https://doi.org/10.3390/ijms23073622>
- Zhang BF, Wang L, Zhan AS, Wang M, Tian LX, Guo WX, Pan YX. Long-term exposure to a hypomagnetic field attenuates adult hippocampal neurogenesis and cognition. *Nat. Commun.* 2021;12:1174. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21468-x>
- Zhang X, Li J F, Wu Q J, Li B, Jiang JC. Effects of hypomagnetic field on noradrenergic activities in the brainstem of golden hamster. *Bioelectromagnetics.* 2007;28:155–8. <https://doi.org/10.1002/bem.20290>
- Wang X, Jing C, Selby C P, Chiou Y Y, Yang Y, Wu W et al. Comparative properties and functions of type 2 and type 4 pigeon cryptochromes. *Cell Mol. Life Sci.* 2018;75:4629–41. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2920-y>
- Jia B, Xie L, Zheng Q, Yang PF, Zhang WJ, Ding C, et al. A hypomagnetic field aggravates bone loss induced by hindlimb unloading in rat femurs. *PLoS One.* 2014;9:e105604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105604>
- Sarimov RM, Binhi VN, Milyaev VA. The influence of geomagnetic field compensation on human cognitive processes. *Biophysics.* 2008;53(5):433–41. <https://doi.org/10.1134/S0006350908050205>
- Binhi VN, Sarimov RM. Zero Magnetic Field Effect Observed in Human Cognitive Processes. *Electromagnetic Biology and Medicine.* 2009;28(3):310–5. <https://doi.org/10.3109/15368370903167246>
- Бинги ВН, Мильяев ВА, Саримов РМ, Заруцкий АА. Влияние электростатического и “нулевого” магнитного полей на психофизиологическое состояние человека. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.* 2006;8(9):48–58. Bingi VN, Milyaev VA, Salimov RM, Zarutsky AA. The influence of electrostatic and “zero” magnetic fields on the psychophysiological state of a person. *Biomedical technologies and radio electronics.* 2006;8(9):48–58 (In Russ.). EDN: [HVNYQN](https://doi.org/10.1007/s12144-021-01495-z)
- Sarimov RM, Binhi VN, Milyaev VA. The Influence of Geomagnetic Field Compensation on Human Cognitive Processes. *Biofizika.* 2008;53(5):856–66. <https://doi.org/10.1134/S0006350908050205>
- Куканов В Ю, Васин А Л, Демин А В, Счастливец ДВ, Бубеев ЮА, Суворов АВ. и др. Влияние моделируемых гипомангнитных условий на некоторые физиологические показатели при 8-часовой экспозиции. эксперимент «АРФА-19» *Физиология человека.* 2023;49(2):54–64. Kukanov VYu, Vasin AL, Demin AV, Schastlivtseva DV, Bubev YuA, Suvorov AV et al. Effect of Simulated Hypomagnetic Conditions on Some Physiological Parameters under 8-Hour Exposure. Experiment Arfa-19. *Hum Physiol.* 2023;49:138–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0131164622600343>
- Nakagawa K. Magnetic Field Deficiency Syndrome and Magnetic Treatment. *Japan Medical Journal.* 1976;2745.
- Ковров ГВ, Власова АВ, Попова ОВ, Черникова АГ. Изменение паттерна нарушений сна у здоровых людей в условиях 21-суточной антиортоостатической гипокинезии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023;8(6):241–8. Kovrov GV, Vlasova AV, Popova OV, Chernikova AG. Changes in the pattern of sleep disorders in healthy people under conditions of 21-day antiorthostatic hypokinesia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023;8(6):241–248 (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.6.24>
- Носовский АМ, Попова ОВ, Смирнов ЮИ. Современные технологии статистического анализа медицинских данных и способы их графического представления. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2023;57(5):149–54. Nosovsky AM, Popova OV, Smirnov Yul. Modern technologies of statistical analysis of medical data and methods of their graphical representation. *Aerospace and environmental medicine.* 2023;57(5):149–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2023-57-5-149-154>
- Roehrs T, Carskadon MA, Dement WC, Roth T. Daytime Sleepiness and Alertness, Principles and Practice of Sleep Medicine. *Elsevier.* 2017;4:9–48. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(87\)80016-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(87)80016-7)
- Вейн АМ, Пономарева ИП, Елигулашвили ТС, Посохов СИ, Филимонов МИ, Полуэктов М.Г. Цикл «сон-бодрствование» в условиях антиортоостатической гипокинезии. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 1997;1:47–52. Vane AM, Ponomareva IP, Yeligulashvili T, Levin YaI, Kovrov GV, Filimonov MI. Features of the sleep-wake cycle during prolonged isolation. *Aerospace and environmental medicine.* 1997;31(4):36–41 (In Russ.).
- Дорохов ВБ. Анализ психофизиологических механизмов нарушения деятельности при дремотных изменениях сознания. *Вестник РГНФ.* 2003;1(4):137–44. Dorokhov VB. Analysis of the psychophysiological mechanisms of impaired activity during somnolent changes in consciousness. *Bulletin of the RGNF.* 2003;1(4):137–44 (In Russ.).
- Putilov AA, Donskaya OG, Verevkin EG, Arsen'ev GN, Puchkova AN, Dorokhov VB, et al. Overlap between individual variation in personality traits and sleep-wake behavior. *Current Psychology.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-01495-z>

21. Шевцова КВ, Нодель МР, Качановский МС, Ковров ГВ, Яхно НН. Многофакторность дневной сонливости при болезни Паркинсона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022;2:223–6.
Shevtsova KV, Nodel MR, Kachanovsky MS, Kovrov GV, Yakhno NN. Multifactorial daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2022;2:223–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2226-079X-2022-12473>
22. Нодель МР, Шевцова КВ, Ковров ГВ, Яхно НН. Неожиданные засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):62–8.
Nodel MR, Shevtsova KV, Kovrov GV, Yakhno NN. Unexpected falling asleep in patients with Parkinson's disease. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(1):62–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-62-68>
23. Ковальзон ВМ. Современный взгляд на серотониновую теорию депрессии. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(3):40–4.
Kovalzon VM. A modern view on the serotonin theory of depression. *Russian Neurological Journal*. 2020;25(3):40–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-3-40-44>
24. Шлуст ИВ, Костиник ИМ. Реакции коры надпочечников животных на воздействие сильного постоянного МП и гипоманитной среды. *Проблемы эндокринологии*. 1976;22(2):86–91.
Shust IV, Kostin IM. Reactions of the adrenal cortex of animals to the effects of strong constant MP and hypomagnetic medium. *Problems of endocrinology*. 1976;22(2):86–91.
PMID: 1273052

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Г.В Ковров — написание статьи, анализ данных; О.В. Попова — написание статьи, сбор данных; А.Г. Черникова — написание статьи, анализ данных; О.И. Орлов — научный руководитель экспериментального исследования.

ОБ АВТОРАХ

Ковров Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-3564-6798>
kgv2006@yandex.ru

Попова Ольга Владимировна
<https://orcid.org/0009-0002-3749-588X>
olya.popovaolga2710@yandex.ru

Черникова Анна Григорьевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2596-8929>
anna.impb@mail.ru

Орлов Олег Игоревич, д-р. мед. наук, академик РАН
<https://orcid.org/0000-0002-2174-3183>
orlov@imbp.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-65-70>

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БАРОДЕНТАЛГИИ У ВОДОЛАЗОВ

И.Р. Кленков, А.С. Кривonos[✉], Р.А. Грашин, А.В. Потоцкая, В.А. Железняк, И.С. Мадай

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Введение. У водолазов при спуске под воду могут возникать приступы острой зубной боли (бароденталгии), которая создает аварийную ситуацию и ведет к прекращению водолазного спуска. Бароденталгия может быть обусловлена гипоксическим процессом в пульпе пломбированных зубов и повышением внутрипульпарного давления.

Цель. На основании изменений показателей (оксиметрии и флуоресценции) выявить особенности протекания гипоксических процессов в пульпе пломбированных зубов при гипербарическом воздействии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 34 водолаза из числа лиц мужского пола. На первом этапе было проведено их стоматологическое обследование с целью отбора претендентов на второй этап эксперимента. На второй этап отобрано 24 испытуемых, у которых проведена оценка оксиметрических (сатурация смешанной крови) и флуоресцентных (восстановленный кофермент НАДН, окисленный кофермент ФАД, флуоресцентный показатель потребления кислорода — ФПК) показателей пломбированных зубов. Оценка проводилась методами оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и лазерной флуоресцентной диагностики (ЛДФ) до и после погружения в барокамеру при давлении 0,4 МПа при дыхании воздухом.

Результаты. После воздействия повышенного давления газовой среды по сравнению с исходными значениями в пломбированных зубах наблюдалось: снижение сатурации пульпы на 33,7% ($p < 0,05$); увеличение НАДН на 14,4%; снижение ФАД на 22,9%; повышение ФПК на 73,4% ($p < 0,05$).

Выводы. Выявленные изменения показателей сатурации смешанной крови, НАДН, ФАД и ФПК подтверждают наличие гипоксического процесса в пульпе пломбированных зубов при гипербарическом воздействии.

Ключевые слова: зубная боль; стоматология; бароденталгия; водолазы; гипоксия; сатурация; пломбированные зубы

Для цитирования: Кленков И.Р., Кривonos А.С., Грашин Р.А., Потоцкая А.В., Железняк В.А., Мадай И.С. Патобиохимические аспекты возникновения бароденталгии у водолазов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):65–70. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-65-70>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарности: профессору Борисовой Элеоноре Геннадиевне и доценту Ковалевскому Александру Мечиславовичу из Военно-медицинской академии за ценные критические замечания.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено на заседании независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (выписка из протокола № 286 от 19.12.2023). Все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Кривonos Артем Сергеевич artemkriwonos@yandex.ru

Статья поступила: 07.07.2024 После доработки: 27.08.2024 Принята к публикации: 29.08.2024

PATHOBIOCHEMICAL ASPECTS OF DIVERS BARODENTALGIA

Ilyas R. Klenkov, Artyom S. Krivonos[✉], Roman A. Grashin, Alina V. Pototskaya, Vladimir A. Zheleznyak, Inna S. Maday

Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Introduction. During their descent under water, divers may suffer from acute toothache attacks (barodentalgia), creating an emergency that leads to the termination of diving descent. Barodentalgia can be caused by hypoxic process in the pulp of filled teeth under increased intrapulpal pressure.

Objective. To reveal the peculiarities of hypoxic processes in the pulp of filled teeth under hyperbaric exposure basing on oximetry and fluorescence change parameters.

Materials and methods. The study involved 34 male divers who underwent a dental examination at the first stage to select individuals for the second stage of the experiment. 24 subjects were selected for the second stage and evaluated for oximetric (mixed blood saturation) and fluorescent (reduced coenzyme NADH, oxidized coenzyme FAD, fluorescent oxygen consumption index — FOCI) indices of filled teeth. The evaluation was performed by optical tissue oximetry (OTO) and laser-induced fluorescence (LIF) methods before and after immersion in a barocamera at pressure of 0.4 MPa while breathing air.

Results. Following exposure to increased pressure of the gas medium as compared to the initial values in the filled teeth, the following phenomena were observed: decrease in pulp saturation by 33.7% ($p < 0.05$); increase in NADH by 14.4%; decrease in FAD by 22.9%; increase in FOD by 73.4% ($p < 0.05$).

Conclusions. The revealed changes in the indicators of mixed blood saturation, NADH, FAD and FOCI confirm the presence of hypoxic process in the pulp of filled teeth under hyperbaric exposure.

Keywords: toothache; dentistry; barodentalgia; divers; hypoxia; saturation; filled teeth

For citation: Klenkov I.R., Krivonos A.S., Grashin R.A., Pototskaya A.V., Zheleznyak V.A., Madai I.S. Pathobiochemical aspects of divers barodentalgia. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):65–70. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-65-70>

Funding: the study was performed without external funding.

Acknowledgements: the authors would like to express their gratitude to Professor Eleonora G. Borisova and Associate Professor Alexander M. Kovalevsky from Military Medical Academy for their constructive comments on an earlier version of the article.

Compliance with ethical principles: the study was approved by a meeting of the independent ethical committee in Kirov Military Medical Academy (extract from protocol No. 286 of 19.12.2023). All participants signed voluntary informed consent for the study.

Potential conflict of interest: authors declare the absence of conflict of interest.

✉ Artyom S. Krivonos artemkriwonos@yandex.ru

Received: 07.07.2024 Revised: 27.08.2024 Accepted: 29.08.2024

© И.Р. Кленков, А.С. Кривonos, Р.А. Грашин, А.В. Потоцкая, В.А. Железняк, И.С. Мадай, 2024

ВВЕДЕНИЕ

При погружении под воду на человека действуют многочисленные факторы повышенного давления окружающей среды: величина общего давления и ее перепады, повышенное парциальное давление газов, высокая плотность газовой смеси, частота и продолжительность пребывания под давлением, повышенная теплоемкость и теплопроводность воды, механическое воздействие снаряжения и др. Они формируют специфические условия водолазного труда и вызывают изменения в состоянии организма человека, вплоть до патологических [1].

Патологический процесс существенно снижает профессиональную работоспособность водолаза и создает аварийную ситуацию, что неминуемо влечет за собой уменьшение профессионального долголетия. Одним из таких патологических состояний является бароденталгия — синдром, возникающий в условиях измененного давления окружающей среды, характеризующийся приступами острой или ноющей зубной боли, а также болезненными ощущениями в области зубных рядов [2].

Согласно исследованиям [2], одним из факторов риска возникновения бароденталгии у водолазов является наличие пломбированных зубов. Вероятно, в патогенезе бароденталгии важную роль играет гипоксический процесс, который развивается в пульпарной камере пломбированных зубов в результате нарушения микроциркуляции. Гипоксический процесс возникает в результате сужения периферических сосудов пульпы вследствие воздействия повышенного давления окружающей среды и уменьшения пульпарной камеры в объеме за счет образования заместительного дентина — пластического процесса пульпы в ответ на последствия повреждения твердых тканей зуба (кариозного поражения).

В настоящее время существуют методики, позволяющие количественно оценить метаболические процессы в тканях организма человека, в частности в пульпе зуба [3, 4]. К числу наиболее доступных методик можно отнести оптическую тканевую оксиметрию (ОТО) и лазерную флуоресцентную диагностику (ЛФД) [5]. Эти методики позволяют оценить не только параметры тканей в целом, но и изменения клеточного метаболизма, характерные для гипоксического процесса в пульпе зуба.

Цель работы — на основании изменений показателей (оксиметрии и флуоресценции) выявить особенности протекания гипоксических процессов в пульпе интактных и пломбированных зубов при гипербарическом воздействии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Военно-медицинской академии проведены исследования с участием водолазов Северного флота ($n = 34$), допущенных по состоянию здоровья к спускам под воду и отобранных по наличию бароденталгии в анамнезе в ходе анкетирования с использованием разработанного нами опросника. Возраст обследуемых варьировался от 24 до 47 лет. Все испытуемые — лица мужского пола. Работа проведена в два этапа.

На первом этапе среди 34 испытуемых проведен отбор на основании данных осмотра полости рта и анализа конусно-лучевых компьютерных томограмм (далее — КЛКТ). Основным критерием отбора для участия в исследовании было наличие у испытуемых пары симметричных зубов (одной морфофункциональной группы),

в которой один зуб был подвержен бароденталгии, а второй — интактный. На втором этапе отобрано 24 человека.

На втором этапе исследования проводили оценку оксиметрических и флуоресцентных показателей интактных и пломбированных зубов у 24 испытуемых методом диагностики окислительного метаболизма при помощи аппарата ЛАЗМА-Д (Россия) до и после погружения в поточно-декомпрессионной камере КВД-1600 (Россия) длительностью 125 мин при давлении 0,4 МПа по специальному режиму декомпрессии при дыхании воздухом.

Проведено измерение следующих показателей: сатурация смешанной крови (артериальной и венозной) с помощью методики оптической тканевой оксиметрии (ОТО), амплитуды излучения флуоресценции восстановленного кофермента НАДН и окисленного кофермента ФАД с использованием методики лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД).

Основываясь на спектрах флуоресценции, получаемых при возбуждении внешним излучением, рассчитывали флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК), который отражает редокс-потенциал во внутриклеточных митохондриях согласно формуле [5]:

$$\text{ФПК} = \frac{A_{\text{НАДН}}}{A_{\text{ФАД}}}, \quad (1)$$

где ФПК — флуоресцентный показатель потребления кислорода;

$A_{\text{НАДН}}$ — амплитуда излучения флуоресценции восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотида;

$A_{\text{ФАД}}$ — амплитуда излучения флуоресценции окисленных флавопротеинов.

Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программного обеспечения StatSoft Statistica 10. Количественные данные проверены на соответствие теоретическому закону распределения Гаусса — Лапласа по критерию Шапиро — Уилка. Сравнение групп проводили с использованием U -критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе сбора данных анамнеза определяли зуб, подвергавшийся бароденталгии. Было установлено, что бароденталгия возникала в пломбированных зубах с клинически полноценными пломбами, в кариозных зубах с различной локализацией кариозного процесса и в зубах с рецидивом кариеса. По результатам стоматологического обследования были отобраны 24 человека, каждый из которых имел пару симметричных зубов (одной морфофункциональной группы), в которой один зуб был подвержен бароденталгии, а второй — интактный. Для исследования были выбраны пломбированные зубы с клинически полноценными пломбами и без признаков рецидива кариеса, в которых пломбировочный материал был расположен в пределах околопульпарного дентина.

Частота встречаемости пломбированных зубов в жевательной группе челюстей оказалась значительно выше, чем во фронтальной группе. На рисунке 1 представлен пример КЛКТ испытуемого, подходящего под критерии отбора для участия в исследовании.

На втором этапе для оценки оксиметрических и флуоресцентных показателей были исследованы жевательные группы зубов верхней и нижней челюстей в связи с высокой частотой встречаемости ($p < 0,05$) пломбированных

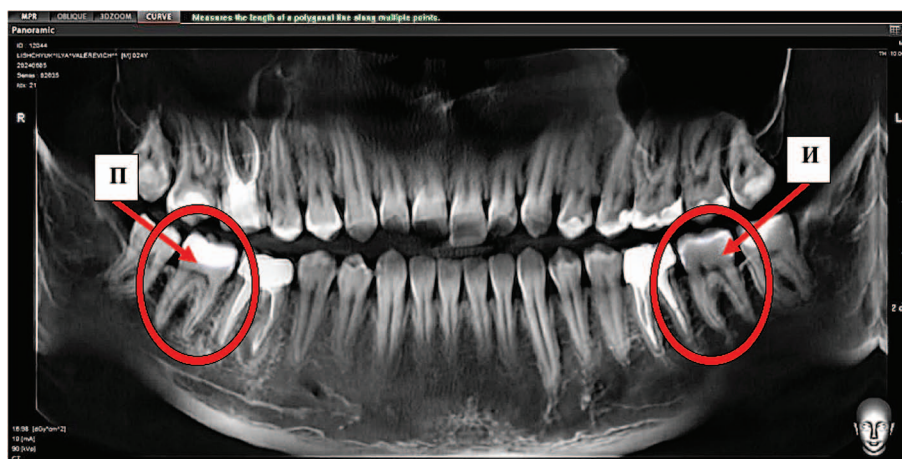


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Панорамный срез конусно-лучевой компьютерной томограммы водолаза В. (П — пломбированный зуб, И — интактный зуб)

зубов именно в данной локализации по сравнению с другими группами.

Результаты оксиметрической и флуоресцентной диагностики представлены в таблице 1.

На рисунке 2 представлены результаты ОТО. После воздействия повышенного давления уровень сатурации смешанной крови в интактных зубах увеличился на 19,4%, в то время как в пломбированных зубах он снизился на 33,7% по сравнению с исходным уровнем, что является статистически значимым изменением ($p < 0,05$).

Снижение уровня сатурации смешанной крови в пломбированных зубах после гипербарического воздействия свидетельствует о наличии гипоксического процесса в пульпе. Однако нашей задачей было, во-первых, установить причину этого процесса, во-вторых, определить вектор в изменении метаболических процессов

интактных и пломбированных зубов на тканевом уровне, что явилось основанием для расширенной диагностики пульпы с помощью ЛФД.

Результаты ЛФД представлены в таблице 1. Исходное значение амплитуды излучения флуоресценции восстановленного кофермента НАДН в интактных зубах было на 15,5% выше, чем после гипербарического воздействия. Исходный уровень НАДН в пломбированных зубах оказался ниже в среднем на 14,4%, чем после гипербарического воздействия. Данные показателя НАДН статистически не выражены.

Исходные показатели амплитуды излучения флуоресценции окисленного кофермента ФАД у интактных зубов оказались значительно выше таковых после воздействия повышенного давления в среднем на 34,5%. Начальные значения этого же показателя у пломбированных зубов

Таблица 1. Результаты оксиметрической и флуоресцентной диагностики

Показатель	Состояние зуба	Период спуска	Me [Q25; Q75]	Степень изменения, %
Оксиметрические показатели (ОТО)				
Сатурация	интактные	до гипербар. воздействия	38,1 [28,9; 49,3]	19,40
		после гипербар. воздействия	45,5 [38,5; 56,6]	
	пломбированные	до гипербар. воздействия	19,6 [11,9; 35,3]	-33,70*
		после гипербар. воздействия	13,0 [5,7; 23,0]	
Флуоресцентные показатели (ЛФД)				
НАДН	интактные	до гипербар. воздействия	1,16 [0,87; 1,22]	-15,50
		после гипербар. воздействия	0,98 [0,82; 1,16]	
	пломбированные	до гипербар. воздействия	1,11 [0,92; 1,20]	14,40
		после гипербар. воздействия	1,27 [1,17; 1,38]	
ФАД	интактные	до гипербар. воздействия	1,13 [0,88; 1,28]	-34,50
		после гипербар. воздействия	0,74 [0,62; 0,98]	
	пломбированные	до гипербар. воздействия	1,18 [0,965; 1,31]	-22,90
		после гипербар. воздействия	0,91 [0,685; 1,16]	
ФПК	интактные	до гипербар. воздействия	1,02 [0,83; 1,42]	23,50
		после гипербар. воздействия	1,26[0,92; 1,43]	
	пломбированные	до гипербар. воздействия	0,94[0,77; 1,23]	73,40*
		после гипербар. воздействия	1,63[1,33; 1,84]	

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: * $p < 0,05$.

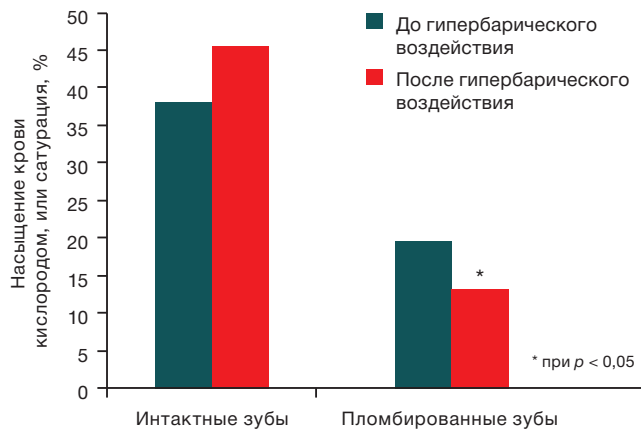


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Изменение оксиметрических показателей сатурации смешанной крови ($p < 0,05$)

были выше, чем после воздействия повышенного давления, в среднем на 22,9%. Данные показателя ФАД статистически не выражены.

Результаты расчета флуоресцентного показателя потребления кислорода представлены на рисунке 3. В условиях нормобарии ФПК у интактных зубов был на 23,5% ниже, чем после гипербарического воздействия. Исходные значения ФПК у пломбированных зубов были статистически значимо ниже, чем после гипербарического воздействия, в среднем на 73,4% ($p < 0,05$).

Таким образом, изменения показателей сатурации и ФПК свидетельствуют о гипоксическом процессе в пломбированных зубах, возникающем в условиях повышенного давления газовой среды, тогда как в интактных зубах изменение этого показателя является признаком незначительного снижения активности метаболических процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расчетный показатель ФПК, базирующийся на определении активности внутриклеточных митохондрий, косвенно отражает уровень кислородного обмена в клетках, однако в нашем исследовании этот показатель оказался очень информативным, поскольку позволил определить факт наличия гипоксического процесса в пульпе пломбированных зубов.

По данным С.М. Muth и соавт. от 2017 г., в условиях повышенного давления окружающей среды происходит централизация кровотока с последующим развитием компенсаторно-адаптационной реакции в виде сужения периферических сосудов на фоне системного повышения артериального давления [2]. В пульпе пломбированных зубов, уменьшенной в объеме за счет образования заместительного (третичного) дентина, вазоконстрикция приводит к значительному снижению микроциркуляции и перфузии.

При недостаточной перфузии тканей пломбированного зуба возникает энергетический дефицит, поскольку кислород в качестве субстрата цитохромоксидазы участвует в реакциях аэробного образования энергии. Недостаток кислорода ведет к изменению активности ферментных комплексов дыхательной цепи и снижению уровня аденозинтрифосфата — АТФ. Следовательно, страдают энергозависимые клеточные реакции, а именно: формирование мембранного потенциала, транспорт ионов, электрогенная функция клеток и т. д. [6, 7].

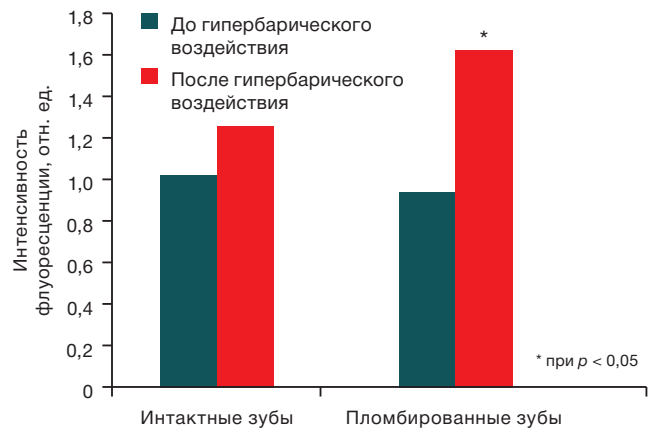


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Изменение флуоресцентного показателя потребления кислорода ($p < 0,05$)

Кроме того, частичная блокада дыхательной цепи достаточно быстро приводит к избыточной концентрации восстановленных коферментов, таких как НАДН и ФАДН₂, которые самопроизвольно диссоциируют с выделением протонов, что усиливает внутримитохондриальную гипоксию. Данный этап характеризуется еще большим замедлением процессов окисления субстратов в цикле трикарбоновых кислот и окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты, что увеличивает накопление молочной кислоты (лактата), так как в данных условиях гликолиз становится главным энергетическим процессом в клетках пульпы пломбированных зубов, а высокий уровень лактата способствует росту концентрации пировиноградной кислоты и/или НАДН [8, 9].

Гипоксический процесс, вызывая развитие энергетического дефицита клеток пульпы, запускает процесс высвобождения биологически активных веществ (брадикинин, серотонин, нейроактивные пептиды и др.), которые, воздействуя на микрососуды пульпы, приводят к вазодилатации и повышению сосудистой проницаемости, что влечет за собой повышение внутрипульпарного давления.

Почему же возникает бароденталгия? Бароденталгия может быть обусловлена повышением внутрипульпарного давления, приводящего к раздражению нервных окончаний, поскольку пульпарная камера пломбированного зуба уменьшена в объеме за счет образовавшегося заместительного дентина [10, 11] и постоянного давления пломбировочного материала на пульпу зуба [12, 13]. В интактных зубах объем пульпарной камеры нормальной величины, что не вызывает повышения внутрипульпарного давления. Стоит также отметить, что на этапе энергетического дефицита в пломбированных зубах отмечается повышение концентрации молочной кислоты в межклеточном пространстве, содержащем большое количество нервных окончаний, что, вероятно, может усиливать развившуюся бароденталгию [14]. Помимо этого, повысить интенсивность бароденталгии могут биологически активные вещества: брадикинин, серотонин и т. д. [15].

ВЫВОДЫ

1. После воздействия измененного давления окружающей среды в пломбированных зубах наблюдалось статистически значимое снижение сатурации смешанной

крови в сосудах пульпы в среднем на 33,7%, увеличение интенсивности флуоресценции восстановленных коферментов НАДН на 14,4%, снижение интенсивности флуоресценции окисленных коферментов ФАД на 22,9% по сравнению с интактными зубами.

2. Расчетный показатель ФПК пломбированных зубов после воздействия повышенного давления окружающей среды достоверно увеличился на 73,4% по сравнению с идентичным показателем в интактных зубах.

Вышеизложенные изменения исследованных показателей подтверждают факт наличия гипоксического процесса в пульпе пломбированных зубов у водолазов в условиях повышенного давления окружающей среды по сравнению с интактными зубами. Гипоксический процесс может запускать ряд патофизиологических и биохимических изменений, которые обуславливают развитие бароденталгии, что требует более глубокого научного изучения.

Литература / References

1. Зверев ДП, Кленков ИР, Мясников АА, Шитов АЮ, Фисун АВ, Старков АВ и др. Устойчивость организма человека к действию высоких парциальных давлений азота и методические аспекты ее оценки. *Морская медицина*. 2020;(4):44–53.
Zverev DP, Klenkov IR, Myasnikov AA, Shitov AY, Fisun AV, Starkov AV, et al. The human body's resistance to the action of high partial pressures of nitrogen and methodological aspects of its assessment. *Marine medicine*. 2020;(4):44–53 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-4-44-53>
2. Потоцкая АВ, Кривонос АС, Поликарпочкин АН, Кленков ИР, Поплаухин ТС, Кленкова ДА. Влияние повышенного давления газовой среды на микроциркуляцию зубов. *Врач*. 2023;(3):66–9.
Pototskaya AV, Krivonos AS, Polikarpochkin AN, Klenkov IR, Poplaukhin TS, Klenkova DA. The effect of increased pressure of the gaseous medium on the microcirculation of teeth. *Doctor*. 2023;(3):66–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25877305-2023-03-14>
3. Логинова НК, Ермолев СН, Шериев А.П. Реактивные изменения капиллярного кровотока в пульпе зубов при кариесе дентина и развитии пульпита. *Эндодонтия Today*. 2011;(2):20–2.
Loginova NK, Ermolyev SN, Shiryayev AP. Reactive changes in capillary blood flow in dental pulp in dental caries and the development of pulpitis. *Endodontics Today*. 2011;(2):20–2 (In Russ.).
EDN: [OFYWBD](#)
4. Логинова НК, Троицкая ТВ. Лазерная доплеровская флоуметрия пульпы зуба (обзор литературы) (Часть I). *Институт стоматологии*. 2007;(1):110–1.
Loginova NK, Troitskaya TV. Laser Doppler flowmetry of tooth pulp (literature review) (Part I). *Institute of Dentistry*. 2007;(1):110–1 (In Russ.).
EDN: [MWGUPJ](#)
5. Москвин СВ, Антипов ЕВ, Зарубина ЕГ, Рязанова ЕА. Эффективность кислородного обмена после применения лазерофореза различных гелей на основе гиалуроновой кислоты. *Вестник эстетической медицины*. 2011;(3):48–55.
Moskvin SV, Antipov EV, Zarubina EG, Ryazanova EA. Efficiency of oxygen metabolism after the application of laserophoresis of various gels based on hyaluronic acid. *Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2011;(3):48–55 (In Russ.).
EDN: [RABTEX](#)
6. Скворцов ВВ, Скворцова ЕМ, Бангаров РЮ. Лактат-ацидоз в практике врача — анестезиолога-реаниматолога. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;(3):95–100.
Skvortsov VV, Skvortsova EM, Bangarov RYu. Lactate acidosis in the practice of an anesthesiologist-resuscitator. *Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care*. 2020;(3):95–100 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100>
7. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014; 371(24):2309–19.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1309483>
8. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(3):R502–16.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00114.2004>
9. Windpessl M, Wallner M. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1077.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1500327>
10. Choung HW, Lee DS, Lee JH, Shon WJ, Lee JH, Ku Y, Park JC. Tertiary Dentin Formation after Indirect Pulp Capping Using Protein CPNE7. *J Dent Res*. 2016; 95(8):906–12.
<https://doi.org/10.1177/0022034516639919>
11. Lee M, Lee YS, Shon WJ, Park JC. Physiologic dentin regeneration: its past, present, and future perspectives. *Front Physiol*. 2023;14:1313927.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1313927>
12. Kamalak H, Kamalak A, Taghizadehghalehjoughi A. Cytotoxic effects of new-generation bulk-fill composites on human dental pulp stem cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(3):62–71.
<https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.3.11>
13. Costa CA, Giro EM, do Nascimento AB, Teixeira HM, Hebling J. Short-term evaluation of the pulpo-dentin complex response to a resin-modified glass-ionomer cement and a bonding agent applied in deep cavities. *Dent Mater*. 2003;19(8):739–46.
[https://doi.org/10.1016/s0109-5641\(03\)00021-6](https://doi.org/10.1016/s0109-5641(03)00021-6)
14. Jha MK, Song GJ, Lee MG, Jeoung NH, Go Y, Harris RA, Park DH, Kook H, Lee IK, Suk K. Metabolic Connection of Inflammatory Pain: Pivotal Role of a Pyruvate Dehydrogenase Kinase-Pyruvate Dehydrogenase-Lactic Acid Axis. *J Neurosci*. 2015;35(42):14353–69.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1910-15.2015>
15. McHugh JM, McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications. *AACN Clin Issues*. 2000;11(2):168–78.
<https://doi.org/10.1097/00044067-200005000-00003>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.Р. Кленков — разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство; А.С. Кривонос — проведение исследований, написание текста рукописи; Р.А. Грашин — проверка критически важного интеллектуального содержания; А.В. Потоцкая — сбор информации, разработка статистической модели, обработка данных; В.А. Железняк — редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; И.С. Мадай — редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Кленков Ильяс Рифатьевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-1465-1539>
klen.ir@mail.ru

Кривонос Артем Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0001-5515-9770>
artemkriwonos@yandex.ru

Грашин Роман Арикович, д-р. мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-8698-5124>
grashin62@mail.ru

Потоцкая Алина Валериевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8747-1363>
alina3377@rambler.ru

Железняк Владимир Андреевич, канд. мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0002-6597-4450>
zhva73@yandex.ru

Мадай Инна Сергеевна, канд. пед. наук, доцент
<https://orcid.org/0009-0000-3610-976X>
ismaday@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-71-76>

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СПОРТСМЕНОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГОРЬЯ

Г.Н. Тер-Акопов, Ю.В. Корягина[✉], С.М. Абуталимова, С.В. Нопин, Ю.В. Кушнарева

Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Ессентуки, Россия

Введение. В современных научных работах имеются данные, показывающие эффективность применения гипербарической оксигенации для восстановления после COVID-19, а также восстановления спортсменов после физических нагрузок.

Цель. Выявление эффектов применения гипербарической оксигенации для восстановления спортсменов, в том числе ранее перенесших COVID-19, в условиях среднегорья по данным исследования систем дыхания и кровообращения.

Материал и методы. Исследование проходило в период подготовки в среднегорье у 39 спортсменов высокой квалификации. До гипербарической оксигенации, сразу после, через 10 мин после, после курса из 7 процедур у спортсменов определялись показатели вариабельности сердечного ритма, центральной гемодинамики, сатурации и внешнего дыхания.

Результаты. Согласно показателям вариабельности сердечного ритма у женщин, перенесших COVID-19, имелась тенденция к снижению частоты сердечного ритма через 10 мин после гипербарической оксигенации и показателя мощности очень медленных волн после курса (до — 665,65 (592,54; 921,07) мс²; после — 541,47 (371,01; 840,89) мс², $p < 0,05$). После первого сеанса выявлено снижение систолического артериального давления (до — 117 (111; 120) мм рт. ст.; после — 109 (104; 115) мм рт. ст., $p < 0,03$), а также показателя объемной скорости воздушного потока в момент выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких. Сравнение показателей мужчин выявило снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. У женщин и мужчин, ранее болевших COVID-19, под действием гипербарической оксигенации снижался показатель нарушения поглощения кислорода из системы микроциркуляции.

Выводы. Гипербарическая оксигенация — безопасный и эффективный метод восстановления организма спортсменов в условиях среднегорья, в том числе у ранее перенесших COVID-19. Выраженные улучшения функционального состояния, проявляются при курсовом применении (7 сеансов).

Ключевые слова: спортсмены; функциональное состояние; сердечно-сосудистая система; дыхательная система; среднегорье; гипербарическая оксигенация; COVID-19

Для цитирования: Тер-Акопов Г.Н., Корягина Ю.В., Абуталимова С.М., Нопин С.В., Кушнарева Ю.В. Применение гипербарической оксигенации для восстановления спортсменов, в том числе ранее перенесших COVID-19, в условиях среднегорья. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):71–76. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-71-76>

Финансирование: работа выполнена в соответствии с государственным заданием ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России № 48.001.22.800 от 1 января 2022 г. на выполнение НИР «Разработка и научное обоснование системы восстановительных и реабилитационных мероприятий для спортсменов, перенесших COVID-19, с использованием факторов гипо- и гипероксии в условиях среднегорья», шифр: «COVID среднегорье 22/24».

Соответствие принципам этики: исследование было одобрено локальным этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, протокол № 1 от 20.01.2022. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), а также разрешение на обработку персональных данных.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Корягина Юлия Владиславовна nauka@skfmba.ru

Статья поступила: 20.06.2024 **После доработки:** 18.10.2024 **Принята к публикации:** 24.10.2024

HYPERBARIC OXYGENATION FOR ASSISTING RECOVERY OF ATHLETES INCLUDING THOSE AFFECTED BY COVID-19 UNDER MEDIUM-ALTITUDE CONDITIONS

Gukas N. Ter-Akopov, Yulia V. Koryagina[✉], Sabina M. Abutalimova, Sergey V. Nopin, Yulia V. Kushnareva

North-Caucasian Federal Research-Clinical Center, Essentuki, Russia

Introduction. Modern scientific studies demonstrate the effectiveness of hyperbaric oxygenation in assisting recovery following physical exertion including those affected by COVID-19 infection.

Objective. The study sets out to identify the beneficial effects of hyperbaric oxygenation therapy in assisting the recovery of athletes under medium-altitude conditions, including those who have previously undergone COVID-19, by examining respiratory and circulatory systems.

Materials and methods. The study was performed on 39 highly qualified athletes during a period of training in mountainous areas. The athletes' heart rate variability, central hemodynamics, saturation and external respiration were determined prior to hyperbaric oxygenation, as well as immediately following the procedure, 10 min after the procedure, and following a course of 7 procedures.

Results. According to heart rate variability indices in women who underwent COVID-19, there was a tendency to decrease heart rate 10 min after hyperbaric oxygenation and very a slow wave power index after the course of (before — 665.65 (592.54; 921.07) ms²; after — 541.47 (371.01; 840.89) ms², $p < 0.05$). After the first session there was a decrease in systolic blood pressure (before — 117 (111; 120) mm Hg; after — 109 (104; 115) mm Hg, $p < 0.03$), as well as in the index of volumetric airflow velocity at the moment of exhalation of 50% of forced vital capacity of lungs. A comparison of men's parameters revealed a decrease in peripheral vascular resistance and blood pressure. In women and men who had previously suffered COVID-19 infection, the index of impaired oxygen uptake from the microcirculation system decreased under the influence of hyperbaric oxygenation.

Conclusions. Hyperbaric oxygenation therapy is a safe and effective method for assisting the recovery of athletes under medium-altitude conditions, including those who have previously suffered COVID-19 infection. The observed improvements in functional state are manifested over the course of application (7 sessions).

Keywords: athletes; functional status; cardiovascular system; respiratory system; mid- mountain; hyperbaric oxygenation therapy; COVID-19

For citation: Ter-Akopov G.N., Koryagina Y.V., Abutalimova S.M., Nopin S.V., Kushnareva Y.V. Hyperbaric oxygenation for assisting recovery of athletes including those affected by COVID-19 under medium-altitude conditions. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):71–76. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-71-76>

© Г.Н. Тер-Акопов, Ю.В. Корягина, С.М. Абуталимова, С.В. Нопин, Ю.В. Кушнарева, 2024

Funding: the study was performed in accordance with the state assignment of North-Caucasian Federal Research-Clinical Center No. 48.001.22.800 from January 01, 2022, for the performance of the research "Development and scientific substantiation of the system of recovery and rehabilitation measures for athletes who suffered COVID-19 with the use of factors of hypo- and hyperoxia in the medium-altitude conditions", cipher: "COVID medium-altitude 22/24".

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Local Ethical Committee for Expert Review of Biomedical Research of North-Caucasian Federal Research-Clinical Center, protocol #1 of 20.01.2022. All participants gave informed consent to participate in the study in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), as well as permission to process personal data.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Yulia V. Koryagina nauka@skfmba.ru

Received: 20 June 2024 **Revised:** 18 Oct. 2024 **Accepted:** 24 Oct. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Гипербарическая оксигенация (ГБО) — это искусственное увеличение кислородной емкости крови за счет дополнительного растворения кислорода в плазме в результате повышения парциального напряжения кислорода во вдыхаемой газовой смеси вследствие увеличения общего барометрического давления внешней среды [1, 2]. При ГБО, проводимой с субоптимальной или оптимальной дозой, организм переходит в качественно новое состояние, характеризующееся экономичностью (гипофункцией) физиологических систем [3, 4].

В связи с началом пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 возникла необходимость в применении методов, препятствующих развитию осложнений данного заболевания, проявляющихся в виде гипоксии, дополнительной кислородной поддержки [5]. Возник вопрос безопасности применения ГБО у пациентов с COVID-19. Включение в комплексную терапию при COVID-19 ежедневных сеансов (не менее 4) ГБО в «мягких» режимах (1,4–1,6 атм.) показало свою безопасность и предварительный положительный эффект на субъективное состояние обследованных пациентов и динамику насыщения крови кислородом [6].

Применение ГБО для повышения функциональных возможностей спортсменов в целом ряде работ показало положительный эффект, заключающийся в улучшении функционального состояния и повышении физической и умственной работоспособности [7–10]. В условиях утомления, вызванного физической нагрузкой, ГБО может увеличить снабжение кислородом системы скелетных мышц, что может активировать клеточную активность, увеличить синтез аденозинтрифосфата и способствовать метаболическому клиренсу веществ, вызывающих утомление [9].

Согласно исследованиям А.Г. Щурова ГБО может применяться в различных видах спорта с целью быстреего устранения утомления, являющегося следствием выполненной нагрузки, в качестве предварительной стимуляции работоспособности перед тренировкой или соревнованиями, а также для профилактики и устранения нарушений функционирования органов и систем из-за чрезмерного физического перенапряжения [8]. Следовательно, имеются данные, показывающие эффективность применения ГБО для восстановления пациентов после COVID-19, а также восстановления спортсменов после физических нагрузок. Однако в доступных источниках не было найдено данных о применении ГБО для восстановления спортсменов, тренирующихся в условиях гипобарической

гипоксии (условия среднегорья), а также восстановления в данных условиях спортсменов, ранее перенесших COVID-19.

Цель исследования — выявление эффектов применения гипербарической оксигенации для восстановления спортсменов, в том числе ранее перенесших COVID-19, в условиях среднегорья по данным исследования систем дыхания и кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование эффектов ГБО при подготовке спортсменов в условиях среднегорья проводилось в период учебно-тренировочных сборов на высоте 1240 метров в России у 39 спортсменов высокой квалификации (возраст — 21,5 (18; 25) года, спортивная квалификация — кандидаты в мастера спорта и мастера спорта; смешанные группы по видам спорта: самбо, лыжные гонки, фигурное катание, гандбол), из них 27 женщин (16 — основная группа (ОГ), 11 — контрольная группа (КГ)) и 12 мужчин (7 ОГ и 5 КГ).

Как показали проведенные нами ранее исследования, в период тренировок в среднегорье без применения специальных средств восстановления (ГБО) у спортсменов могут наблюдаться напряжение адаптационных механизмов, усиление симпатической активности и центральной гемодинамики, что особенно выражено у спортсменов, ранее переболевших COVID-19 [11, 12]. В связи с тем что эти данные уже опубликованы, в данной работе деление на ОГ и КГ основывалось только на наличии в анамнезе COVID-19. Следовательно, спортсмены, ранее перенесшие COVID-19, были отнесены к ОГ, а не болевшие — к КГ. Все спортсмены, участвовавшие в исследовании, принимали ГБО.

Критерии включения: высокая квалификация спортсменов, высокие тренировочные нагрузки в условиях среднегорья.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, острые заболевания и травмы, наличие противопоказаний к ГБО (наличие в анамнезе эпилепсии, клаустрофобии, гипертермии, неконтролируемой артериальной гипертонии, гипотонии, синусита, нарушения проходимость евстахиевых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой, повышенной чувствительности к кислороду).

Курс процедур ГБО проводился в барокамере «БарОкс 1.0» с использованием маски «Ковидиен ЛЛс» (США) в предустановленной программе со следующими параметрами: избыточное давление — 30 кПа,

содержание кислорода — $93 \pm 2\%$, расход воздуха — 45 л/мин, скорость компрессии/декомпрессии — 6 кПа/мин. Длительность одной процедуры — 30 мин, курс — не менее 7 процедур (1 процедура в сутки), положение тела — полулежа.

Исследование показателей центральной гемодинамики, вариабельности ритма сердца (BCP) и кислорода (нарушение поглощения кислорода из системы микроциркуляции и сатурация крови) проводилось на приборе «ESTECK System Complex» (LD Technology, США). Спирометрические показатели спортсменов определяли с помощью спирометра «Carefusion MicroLab Mk8» (Южный Уэльс, Великобритания).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 13.0». Сравнение показателей между основной и контрольной группами проводилось с помощью критерия Манна — Уитни, сравнение показателей основной и контрольной групп при применении у них ГБО в динамике — с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Показатели представлены в виде медиан и квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных воздействия ГБО сравнивались показатели спортсменов до ГБО (исходный уровень), сразу после применения ГБО, через 10 мин после применения ГБО и после курса из 7 сеансов ГБО. Исходные показатели ОГ и КГ статистически значимо не различались. По данным параметров BCP у женщин по динамике частоты сердечных сокращений (ЧСС) статистически значимых изменений не выявлено, но у всех женщин (болевших и не болевших COVID-19) имелась тенденция к снижению ЧСС через 10 мин после ГБО по сравнению с исходным уровнем (рис. 1А).

Такая же положительная тенденция наблюдалась и для показателя мощности быстрых высокочастотных волн HF, который повышался через 10 мин после ГБО у спортсменок, ранее не болевших COVID-19 (до — 758,38 (585,11; 1015,1) мс²; через 10 мин после — 1734,57 (998,57; 2086,71) мс²).

Показатель мощности низкочастотных волн LF у спортсменок, ранее не болевших COVID-19,

имел тенденцию к снижению после курса ГБО (до — 731,07 (505,87; 984,3) мс²; сразу после 1-го сеанса — 711,66 (441,24; 894,39) мс²; через 10 мин после 1-го сеанса — 808,8 (619,2; 1086,15) мс²; после курса — 426,23 (265,4; 940,66) мс²).

Показатель мощности очень медленных волн VLF, отражающий работу самого медленного уровня регуляции — надсегментарного или энергометаболического, у спортсменок, ранее перенесших COVID-19, снижался к концу курса (до курса — 665,65 (592,54; 921,07) мс²; после курса — 541,47 (371,01; 840,89) мс², $p < 0,05$). У спортсменок, ранее не болевших COVID-19, также отмечалась тенденция к снижению этого показателя после курса ГБО, в то время как после 1-го сеанса он повышался (до — 665,24 (618,97; 848,75) мс²; сразу после 1-го сеанса — 695,94 (639,81; 992,72) мс²; через 10 мин после 1-го сеанса — 1219,29 (577,34; 1759,04) мс²; после курса — 620,17 (414; 712,03) мс²). Также у женщин, ранее не болевших COVID-19, имеется тенденция к снижению индекса напряжения (ИН) сразу после 1-го сеанса ГБО (до — 100,3 (73,8; 128,2) усл. ед.; сразу после 1-го сеанса — 81,55 (39,7; 111,5) усл. ед.; через 10 мин после 1-го сеанса — 48,35 (44,9; 113,35) усл. ед.; после курса — 107,3 (65,1; 149,4) усл. ед.).

При анализе показателей центральной гемодинамики у женщин, ранее перенесших COVID-19, после первого сеанса выявлено снижение систолического артериального давления АДс (до — 117 (111; 120) мм рт. ст.; сразу после 1-го сеанса — 109 (104; 115) мм рт. ст., $p < 0,03$; через 10 мин после 1-го сеанса — 114 (107; 117) мм рт. ст., $p < 0,05$; после курса — 114 (108; 122,5) мм рт. ст.) (рис. 1Б). Снижался показатель нарушения поглощения кислорода из системы микроциркуляции VO_2 (до — 320 (310; 320) мл/мин/м²; сразу после 1-го сеанса — 130 (130; 180) мл/мин/м², $p < 0,001$; через 10 мин после 1-го сеанса — 130 (130; 130) мл/мин/м², $p < 0,001$; после курса — 320 (310; 330) мл/мин/м²).

У женщин, не имеющих в анамнезе COVID-19, наблюдалось снижение индекса жесткости, характеризующего давление крови в крупных артериях, и в одном сеансе, и после курса процедур ГБО (до — 6,22 (5,26; 6,86) м/с; сразу после 1-го сеанса — 6,02 (5,27; 6,29) м/с, $p < 0,05$; через 10 мин после 1-го сеанса — 6,15 (6,02; 6,62) м/с;

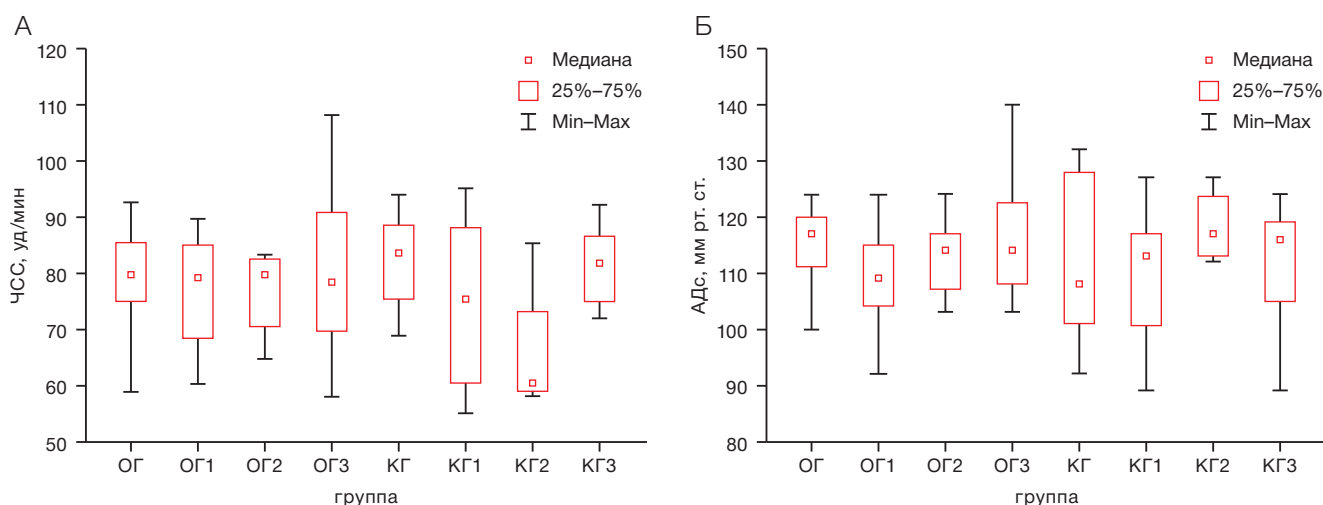
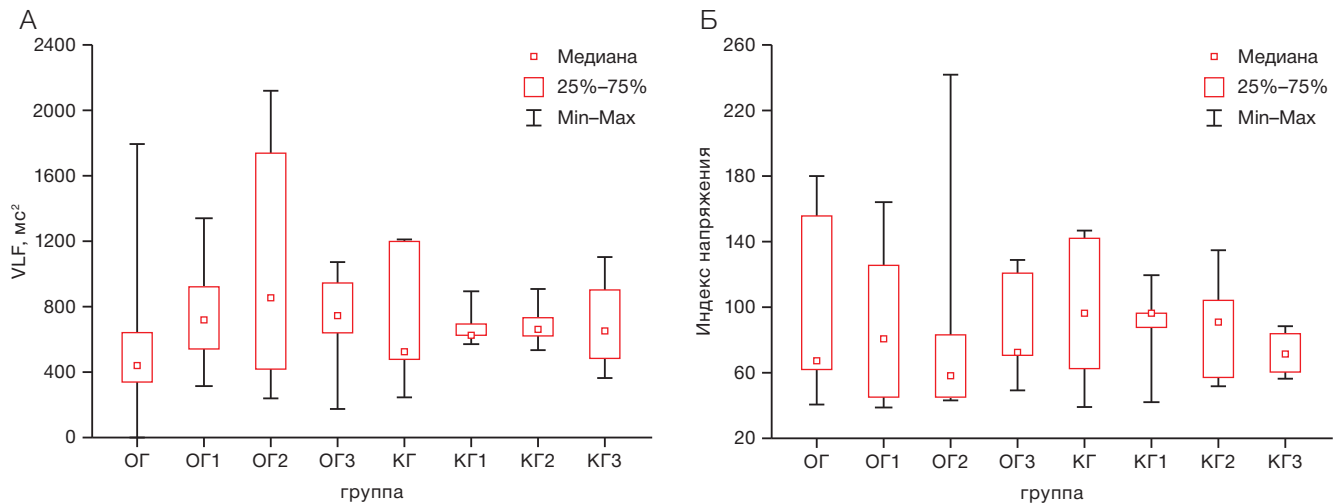


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Показатели ЧСС (А) и АДс (Б) у высококвалифицированных спортсменок, болевших и не болевших COVID-19, под воздействием ГБО: ОГ — до сеансов ГБО, ОГ1 — сразу после ГБО, ОГ2 — 10-я мин после ГБО, ОГ3 — после курса ГБО, КГ — до сеансов ГБО, КГ1 — сразу после ГБО, КГ2 — 10-я мин после ГБО, КГ3 — 3 после курса ГБО



Рисунки подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Показатели VLF (А) и индекса напряжения (Б) у мужчин-спортсменов, болевших и не болевших COVID-19, под воздействием ГБО: ОГ — до ГБО, ОГ1 — сразу после ГБО, ОГ2 — 10-я мин после ГБО, ОГ3 — после курса ГБО, КГ — до сеансов ГБО, КГ1 — сразу после ГБО, КГ2 — 10-я мин после ГБО, КГ3 — 3 после курса ГБО

после курса — 5,94 (5,24; 6,56) м/с, $p < 0,05$). После первого сеанса в этой же группе снизились показатели ПСС (до — 1207,6 (1132,9; 1243,8) МПа×с/м³; сразу после 1-го сеанса — 1180,3 (975,5; 1243,5) МПа×с/м³, $p < 0,05$; через 10 мин после 1-го сеанса — 1062,9 (823,15; 1330,2) МПа×с/м³, $p < 0,05$; после курса — 1156,6 (1074,3; 1342,5) МПа×с/м³ (рис. 3А) и артериального диастолического давления (АДд) (до — 67 (64; 74) мм рт. ст., $p < 0,05$; сразу после 1-го сеанса — 64 (59,5; 69,5) мм рт. ст., $p < 0,05$; через 10 мин после 1-го сеанса — 65,5 (61,5; 70) мм рт. ст.; после курса — 64 (61; 69) мм рт. ст.).

По показателям функции внешнего дыхания у женщин, ранее перенесших COVID-19, существенных изменений при применении ГБО не наблюдалось, за исключением показателей МОС 50 (объемная скорость воздушного потока в момент выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)), который значительно снижался (до — 4,99 (4,42; 5,83) л; сразу после — 4,66 (4,09; 5,62) л, $p < 0,01$), по-видимому, вследствие расслабления дыхательных мышц. У женщин, не имеющих ранее в анамнезе COVID-19, после курса ГБО статистически значимо снижалась ФЖЕЛ (до — 4,25 (4; 4,77) л; после курса — 4,13 (3,85; 4,53) л, $p < 0,02$).

Сравнение показателей ВСР в ходе сеансов ГБО у мужчин, ранее болевших COVID-19, выявило статистически

значимое повышение мощности очень медленных волн VLF ($p < 0,05$) (рис. 2А). У мужчин-спортсменов, ранее не болевших COVID-19, имелась тенденция к снижению ИН после курса ГБО (до — 96,2 (61,5; 141,1) усл. ед.; сразу после 1-го сеанса — 95,6 (86,6; 95,8) усл. ед.; через 10 мин после 1-го сеанса — 90,2 (56,3; 103) усл. ед.; после курса — 70,45 (59,2; 82,8) усл. ед.) (рис. 2Б).

По показателям центральной гемодинамики (табл. 1) сразу после 1 сеанса ГБО снижалось ПСС ($p < 0,05$), после курса данный показатель возвращался к исходным величинам. Имелась тенденция к снижению АДс и АДд. Так же, как и у женщин, у мужчин-спортсменов, ранее болевших COVID-19, под действием ГБО статистически значимо снижался показатель нарушения поглощения кислорода из системы микроциркуляции VO_2 . Показатели спирометрии у мужчин, как ранее перенесших, так и не имеющих в анамнезе COVID-19, статистически значимо не изменились. У мужчин-спортсменов, ранее не болевших COVID-19, в ходе сеанса и курса ГБО статистически значимых различий по показателям ВСР и центральной гемодинамики не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учеными ранее было отмечено, что в условиях ГБО наступает не только ускоренное восстановление

Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики и нарушения поглощения кислорода из системы микроциркуляции у мужчин-спортсменов, ранее перенесших COVID-19, при применении ГБО, Ме (Q1; Q3), $n = 7$

Показатели	ОГ	ОГ1	ОГ2	ОГ3	P
ПСС, МПа×с/м³	1020,3 (857,9; 1232,5)	970,3 (822,6; 1247,2)	972,6 (823,1; 1036,6)	1045,15 (995,3; 1086,5)	ОГ-ОГ1 < 0,05
Сердечный выброс, л/мин	7,3 (6,6; 8,4)	7,5 (6,6; 8,5)	7,7 (6,8; 8,7)	7 (6,7; 7,1)	-
CI, л/мин/м²	3,4 (3,3; 3,9)	3,9 (3,2; 3,9)	3,9 (3,4; 4,2)	3,55 (3,2; 3,9)	-
АД среднее, мм рт. ст.	92,0 (90,0; 95,3)	87,7 (83,0; 103,0)	90,0 (83,0; 103,0)	90,65 (87,3; 93,0)	-
VO_2 , мл/мин/м²	320 (320; 320)	180 (130; 320)	190 (130; 320)	315 (310; 320)	ОГ-ОГ2, ОГ-ОГ3 < 0,05
АДс, мм рт. ст.	127 (120; 136)	122 (115; 133)	122 (115; 133)	123 (120; 129)	-
АДд, мм рт. ст.	75 (73; 78)	69 (67; 88)	73 (67; 88)	74,5 (71; 78)	-

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: VO_2 — показатель нарушения поглощения кислорода из системы микроциркуляции, ПСС — периферическое сопротивление сосудов, CI — индекс объемной скорости кровотока, ОГ — до ГБО, ОГ1 — сразу после ГБО, ОГ2 — 10-я мин после ГБО, ОГ3 — после курса ГБО.

организма, но и расширение физиологических резервов [8]. Показатель сатурации крови и индекс насыщения тканей имели значимые различия между группами, использовавшими ГБО и нормобарическую оксигенацию [13]. Однако в зарубежной литературе имеются данные, описывающие не всегда эффективное применение ГБО для восстановления работоспособности спортсменов и восстановления после спортивных травм [14, 15], что, по-видимому, обусловлено различным протоколом процедур.

В нашем исследовании в условиях среднегорья было установлено, что применение ГБО не оказывает однозначного положительного эффекта на увеличение функциональных возможностей организма, а скорее способствует релаксации. Показатели сатурации после ГБО не изменились (до и после были в пределах нормы), но после 1-го сеанса снижался показатель нарушения поглощения кислорода из системы микроциркуляции, что свидетельствует о благоприятном влиянии и необходимом насыщении тканей кислородом. Положительные эффекты ГБО больше проявлялись у женщин, в частности в виде увеличения парасимпатической активности после всего курса. Общее состояние, вызванное усилением тонуса парасимпатического отдела ВНС у женщин, приводило к расслабляющему влиянию, в том числе и на дыхательные мышцы.

В настоящее время известны следующие модели проведения тренировок на разных высотах. Классическим подходом считается модель «Жить высоко — тренироваться высоко», когда спортсмены живут и тренируются на одном и том же уровне горной местности [12, 16]. Существует модель горной подготовки, использующий гипероксию «Жить высоко — тренироваться низко с дополнительным кислородом». При данном варианте

спортсмены проживают в среднегорье, но тренируются на моделированном уровне моря с помощью приема дополнительного кислорода в виде ингаляций [17]. Развивая направления горной подготовки спортсменов и используя полученные нами данные, мы предлагаем новую модель подготовки, обозначенную нами как «Жить высоко — тренироваться высоко — восстанавливаться с ГБО».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ГБО в условиях среднегорья является безопасным и эффективным методом восстановления организма, в том числе у спортсменов, ранее перенесших COVID-19, однако применение одного сеанса не оказывает срочного положительного эффекта увеличения функциональных возможностей систем кровообращения и дыхания, данный метод эффективен при курсовом применении (не менее 7 сеансов). После 1-го сеанса ГБО динамика функциональных показателей у спортсменов, как болевших, так и не болевших COVID-19, под воздействием ГБО в условиях тренировок в среднегорье проявлялась снижением сосудистого тонуса, АД и гипер-адаптивной реакцией. После всего курса положительные эффекты ГБО проявлялись в виде увеличения парасимпатической активности и были более выражены у женщин, что у них приводило к расслабляющему влиянию, в том числе и на дыхательные мышцы. У всех спортсменов улучшалось насыщение тканей кислородом. В целом данный метод рекомендуется для общего восстановления организма после тренировочного дня, микро- и мезоцикла и в межсезонный период подготовки, но не рекомендуется непосредственно перед тренировочными занятиями и соревнованиями.

Литература / References

1. Branco BH, Fukuda DH, Andreato LV, Santos JF, Esteves JV, Franchini E. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on PostTraining Recovery in Jiu-Jitsu Athletes. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150517>
2. Пустовойт ВИ, Никонов РВ. Гипербарическая оксигенация в клинической и спортивной практике. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022;1:78–86. Pustovoyt VI, Nikonov RV. Hyperbaric oxygenation in clinical and sports practice. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;1:78–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.26269/1jtg-0435>
3. Байдин СА ред., Граменицкий АБ, Рубинчик БА ред. Руководство по гипербарической медицине. М.: Медицина; 2008. Baidin SA, Gramenitsky AB, Rubinchik BA. A Guide to Hyperbaric Medicine. Moscow: *Medicine*; 2008 (In Russ.). EDN: [QLRMMML](#)
4. Поликарпочкин А. Н., Левшин И. В. Гипербарическая оксигенация при физической реабилитации после перенесенной инфекции «COVID-19». *Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур*. 2021;1:225–30. Polikarpochkin AN, Levshin IV. Hyperbaric oxygenation in physical rehabilitation after recovery from “COVID-19” infection. *Actual problems of physical and special training of law enforcement agencies*. 2021;1:225–30 (In Russ.). EDN: [VNHKQQ](#)
5. Левина ОА, Евсеев АК, Шабанов АК, Кулабухов ВВ, Кутровская НЮ, Горончаровская ИВ и др. Безопасность применения гипербарической оксигенации при лечении COVID-19. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(3):314–20. Levina OA, Evseev AK, Shabanov AK, Kulabukhov VV, Kutrovskaya NY, Goroncharovskaya IV, et al. The Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Covid-19. *Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”*. 2020;9(3):314–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-314-320>
6. Черняк АВ, Неклюдова ГВ, Науменко ЖК, Пашкова ТЛ. Функция внешнего дыхания у спортсменов, занимающихся лыжными гонками и конькобежным спортом. *Пульмонология*. 2019;29(1):62–9. Chernyak AV, Neklyudova GV, Naumenko ZhK, Pashkova TL. Lung function in athletes involved in skiing and speed skating. *Pulmonology*. 2019;29(1):62–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-62-69>
7. Цуров АГ, Дмитриев ГГ, Ендальцев БВ. Динамика восстановления функционального состояния спортсменов после физической нагрузки в условиях гипербарической оксигенации. *Теория и практика физической культуры*. 2016;2:37–9. Shchurov AG., Dmitriyev GG, Yendaltsev BV. Dinamika vostanovleniya funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov posle fizicheskoy nagruzki v usloviyakh giperbaricheskoy oksigenatsii. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2016;2:37–9 (In Russ.). EDN: [VOLNWX](#)
8. Sperlich B, Zinner C, Hauser A, Holmberg HC, Wegryz J. The impact of hyperoxia on human performance and recovery. *Sports Med*. 2017;47(3):429–38. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0590-1>
9. Ishihara, A. Mild hyperbaric oxygen: mechanisms and effects. *J Physiol Sci*. 2019;69(4):573–80. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00678-5>

10. Корягина ЮВ, Нопин СВ, Абуталимова СМ, Тер-Акопов ГН. Вегетативная регуляция сердечного ритма высококвалифицированных лыжников-гонщиков в условиях тренировки в среднегорье. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(3–2):98. Koryagina YuV, Nopin SV, Abutalimova SM, Ter-Akopov GN. Vegetative regulation of the heart rate of highly qualified ski racers in the conditions of training in the middle mountains. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2021;98(3–2):98 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20219803221>
11. Тер-Акопов ГН, Корягина ЮВ, Нопин СВ, Абуталимова СМ. Морфофункциональное состояние спортсменов, имеющих в анамнезе COVID-19, в условиях среднегорья. *Теория и практика физической культуры*. 2022;(12):33–5. Morphofunctional state of athletes with a history of covid-19 in the conditions of the middle mountains. *Theory and practice of physical culture*. 2022;(12):33–5 (In Russ.). EDN: [JDPFMX](https://doi.org/10.17116/kurort20219803221)
12. Sperlich PF, Holmberg HC, Reed JL, Zinner C, Mester J, Sperlich B. Individual versus Standardized Running Protocols in the Determination of VO2max. *J Sports Sci Med*. 2015;14(2):386–93. PMID: PMC4424469
13. Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.23(7);CD004818. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004818.pub4>
14. Branco BH, Fukuda DH, Andreato LV, Santos JF, Esteves JV, Franchini E. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on PostTraining Recovery in Jiu-Jitsu Athletes. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150517>
15. Sharma AP. Factors Affecting Sea-Level Performance Following Altitude Training in Elite Athletes. *Journal of Science in Sport and Exercise*. 2022;4(2):315–30. <https://doi.org/10.1007/s42978-022-00198-6>
16. Park HY, Hwang H, Park J, Lee S, Lim K. The effects of altitude/hypoxic training on oxygen delivery capacity of the blood and aerobic exercise capacity in elite athletes — a meta-analysis. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016;20(1):15–22. <https://doi.org/10.20463/jenb.2016.03.20.1.3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Тер-Акопов Г.Н. — разработка идеи и дизайна исследования, анализ конечных результатов; Корягина Ю.В. — анализ данных, написание текста статьи; Абуталимова С.М. — сбор материала и составление исходных таблиц; Нопин С.В. — статистическая обработка и анализ данных; Кушнарера Ю.В. — сбор материала и составление исходных таблиц.

ОБ АВТОРАХ

Тер-Акопов Гукас Николаевич, канд. экон. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7432-8987>
sk@fmbamail.ru

Корягина Юлия Владиславовна, д-р биол. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0001-5468-0636>
nauka@skfmba.ru

Абуталимова Сабина Маликовна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0774>
sabina190989@yandex.ru

Сергей Викторович Нопин, канд. тех. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9406-4504>
work800@yandex.ru

Юлия Валериевна Кушнарера, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7343-4622>
juli_83-83@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-77-86>

ПЕСТИЦИДЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

П.Г. Рожков^{1✉}, З.М. Гасимова¹, Ю.Ю. Бухарин¹, Т.А. Соколова¹, В.В. Северцев¹, Н.Ф. Леженина^{1,2}

¹ Федеральное научно-клиническое физико-химическое медицинское агентство, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Введение. Широкомасштабное применение пестицидов, обеспечивающее устойчивое развитие сельского хозяйства и рост мировой экономики, обуславливает необходимость постоянного мониторинга их вредного воздействия на здоровье человека и окружающую среду.

Цель. Проведение систематического обзора и анализа литературных данных для выявления характера распространенности, причин развития и структуры острых отравлений пестицидами на современном этапе.

Материалы и методы. Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library) языках.

Результаты. Риски развития отравлений пестицидами остаются высокими во многих странах мира как среди взрослого, так и детского населения. В структуре острых отравлений пестицидами преобладают бытовые и суицидальные отравления фосфорорганическими и галогенированными инсектицидами, родентицидами антикоагулянтного действия, пиретроидами. Отмечаются массовые, групповые и семейные отравления, нередко с летальными исходами, как у аграрных работников, так и у городских жителей. Актуальной является проблема острых отравлений чрезвычайно опасными препаратами ограниченного применения на основе фосфида алюминия или цинка не только в производственных, но и бытовых условиях и при работе в личных подсобных хозяйствах.

Выводы. Усиление контроля и строгое выполнение санитарно-гигиенических норм индивидуальной и общественной безопасности при хранении, применении и утилизации пестицидов, борьба с их незаконным оборотом позволят минимизировать риски острых отравлений пестицидами в производственных и бытовых условиях.

Ключевые слова: эпидемиология; пестициды; острое отравление; токсическое действие

Для цитирования: Рожков П.Г., Гасимова З.М., Бухарин Ю.Ю., Соколова Т.А., Северцев В.В., Леженина Н.Ф. Пестициды: современные тенденции применения и эпидемиология острых отравлений (обзор литературы). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):77–86. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-77-86>

Финансирование: работа проведена в рамках государственного задания ФМБА России «Разработка научно обоснованных подходов для подготовки клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи при остром токсическом действии пестицидов (Код по МКБ — Т60)». Рег. № НИОКТР 122020500016-3

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Рожков Павел Геннадьевич rtiac@mail.ru

Статья поступила: 28.06.2024 **После доработки:** 21.10.2024 **Принята к публикации:** 23.10.2024

PESTICIDES: CURRENT TRENDS IN THE USE AND EPIDEMIOLOGY OF ACUTE POISONING

Pavel G. Rozhkov^{1✉}, Zulfira M. Gasimova¹, Yuri Y. Bukharin¹, Tatiana A. Sokolova¹, Vsevolod V. Severtsev¹, Natalia F. Lezhenina^{1,2}

¹ Research Institute of Physical Chemical Medicine, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Introduction. The widespread use of pesticides, which ensures the sustainable development of agriculture and global economic growth, necessitates the constant monitoring of their harmful effects on human health and the environment.

Objective. To analyze and systemically review scientific publications on the prevalence of acute pesticide poisoning and trends in their use in order to identify the causes and structure of acute pesticide poisoning at the present time.

Materials and methods. A search of the scientific literature is carried out in electronic bibliographic databases in the Russian (eLibrary, CyberLeninka) and English (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library) languages.

Results. The risks of pesticide poisoning remain high in many countries of the world among both adults and children. In the structure of acute pesticide poisoning, household and suicidal poisoning with organophosphate and halogenated insecticides, anticoagulant rodenticides and pyrethroids are prevalent. Poisonings that occur at mass-, group- and family levels often have fatal outcomes, whether among agricultural workers or urban residents. The problem of acute poisoning with extremely dangerous limited-use substances based on aluminum or zinc phosphide is relevant not only in industrial agriculture, but also under domestic conditions and when working in personal subsidiary farms.

Conclusions. Strengthening controls and ensuring strict compliance with sanitary and hygienic standards of individual and public safety in the storage, use and disposal of pesticides, as well as combating their illegal trafficking, will minimize the risks of acute poisoning involving pesticides under industrial and domestic conditions.

Keywords: epidemiology; pesticides; acute poisoning; toxic effect

For citation: Rozhkov P.G., Gasimova Z.M., Bukharin Y.Y., Sokolova T.A., Severtsev V.V., Lezhenina N.F. Pesticides: current trends in the use and epidemiology of acute poisoning (literature review). *Extreme Medicine*. 2024;26(3):77–86. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-77-86>

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia "Development of scientifically based approaches for the preparation of clinical recommendations and standards of medical care for acute toxic effects of pesticides (ICD:T60)". R&D Reg. No.122020500016-3.

Potential conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Pavel G. Rozhkov rtiac@mail.ru

Received: 28 June 2024 **Revised:** 21 Oct. 2024 **Accepted:** 23 Oct. 2024

© П.Г. Рожков, З.М. Гасимова, Ю.Ю. Бухарин, Т.А. Соколова, В.В. Северцев, Н.Ф. Леженина, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Пестициды (от лат. *pestis* — зараза и *caedo* — убивать) — это химические или биологические препараты, используемые для борьбы с вредителями и болезнями растений, сорняками, вредителями продукции сельского и лесного хозяйства в процессе производства, переработки, хранения, транспортировки или сбыта, вредными организмами в жилых домах и общественных местах, переносчиками болезней человека или животных, а также для регулирования роста растений, предуборочного удаления листьев (дефолианты) и подсушивания растений (десиканты), прореживания или предотвращения преждевременного опадения плодов. Пестициды применяют в виде различных препаративных форм, в состав которых входит действующее вещество пестицида или смесь действующих веществ и вспомогательные вещества (растворители, эмульгаторы, поверхностно-активные вещества, адъюванты и др.). Действующее вещество — это биологически активная часть пестицидного препарата, непосредственно обеспечивающая токсическое воздействие на вредный организм или на рост и развитие растений. Действующим началом биологического препарата пестицида (биопестицида) является микроорганизм или продукт его жизнедеятельности, химического — вещество химического синтеза [1].

Современные тенденции применения пестицидов связаны также с разработкой новых препаративных форм, содержащих наноразмерные частицы действующих веществ и наносоставляющую компоненту в качестве адъюванта для доставки к целевому объекту [4]. Био- и нанопестициды рассматриваются как альтернатива химическим препаратам в качестве нового поколения эффективных и безопасных пестицидов. Однако критерии безопасности и регулирования их применения разработаны недостаточно; существуют опасения по поводу потенциальных рисков токсического воздействия пестицидов на окружающую среду, здоровье человека и животных [2]. В ближайшем будущем, несмотря на растущий мировой рынок био- и нанопестицидов, использование химических пестицидов продолжит доминировать [3]. Значительно способствуя решению продовольственной программы и профилактике различных заболеваний, пестициды оказывают негативное воздействие на здоровье населения и способны приводить к риску развития острых отравлений с тяжелыми течениями заболеваний и летальными исходами как в производственных, так и в бытовых условиях [4].

Цель исследования — проведение систематического обзора и анализа литературных данных для выявления характера распространенности, причин развития и структуры острых отравлений пестицидами на современном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library) языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные тенденции применения пестицидов

В последние десятилетия наблюдается рост мирового рынка пестицидов, несмотря на вводимые в отдельных

странах ограничения и сокращение применения высокоопасных пестицидов. Так, в 1960 г. в мире было зарегистрировано около 100, а в 2020 г. уже порядка 600 действующих веществ пестицидов. Объем применения пестицидов в эквиваленте действующих веществ увеличился в 2 раза с 1,5 млн т в 1980 г. до 3 млн т в 2020 г. Лидерами по объемам ежегодного применения пестицидов за период с 2010 по 2020 г. являлись Китай, США и Аргентина — порядка 1,8 млн т, 386 тыс. т и 265 тыс. т соответственно. В России рынок пестицидов за этот период вырос в 4 раза; их использование в 2020 г. составило 187,9 тыс. тонн [5]. Современный ассортимент Государственного каталога пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации, за период 2010–2015 гг. вырос более чем на 70% и по состоянию на 2021 г. содержал около 1800 препаративных форм пестицидов [6]. По данным аналитических исследований, объем мирового рынка пестицидов достигнет порядка 200 млрд долларов США к 2031 г., тогда как в 2022 г. он составил 85,12 млрд [5]. Прогнозируемый мировой рост рынка пестицидов на современном этапе объясняется необходимостью увеличения производства сельскохозяйственной продукции вследствие роста населения Земли, а также предотвращения фитосанитарных рисков в сельском и лесном хозяйствах, связанных с интродукцией (проникновением, распространением и акклиматизацией) чужеродных для определенных географических территорий видов насекомых-вредителей, патогенов и сорных растений в результате глобального изменения климата [5, 7]. Кроме того, необходимость систематического расширения и увеличения ассортимента постоянно обновляющихся препаратов, использования смесей пестицидов с различными действующими веществами и поиска новых формул пестицидов вызвана проблемой развития резистентности вредных организмов к пестицидам, имеющей всеобщий характер независимо от класса и вида действующего вещества [8].

Создание новых форм пестицидов и внедрение технологий их использования нередко носит опережающий характер по отношению к изучению последствий их применения для здоровья человека. Риски развития острого токсического действия пестицидов на человека при использовании в производственных и бытовых условиях часто превышают прогностические оценки риска их действующих веществ, полученных на моделях экспериментальных животных [3]. По мнению отдельных авторов, в ближайшей перспективе проблема токсичности новых форм пестицидов и роста затрат на их создание усилится [8].

Растущей глобальной проблемой на международном рынке стало расширение предложений непатентованных пестицидов на фоне сокращения продаж разработанных и запатентованных препаратов [8, 9]. Доля контрафактной продукции пестицидов на мировом рынке в последние годы составляет порядка 25%. Она реализуется в небольших фермерских хозяйствах и сегменте частных производителей сельскохозяйственной продукции [10]. Фальсифицированные пестициды, состав которых может быть изменен качественно и количественно, не соответствуют по идентичности и качеству действующим веществам и дополнительным составляющим зарегистрированных пестицидов. Нарушение технологических процессов в ходе получения непатентованных пестицидов на подпольных производствах значительно увеличивает риски острых отравлений при их применении [3].

Следует отметить, что порядка 85–90% всех поддельных пестицидов импортируются из Китая и Индии [10].

Потенциальная опасность пестицидов для человека и живой природы связана с их преднамеренным внесением в окружающую среду для уничтожения целевых живых объектов (вредителей), распространением на обширных территориях, циркуляцией в экосистемах и пищевых цепях, риском токсического воздействия на нецелевые организмы живой природы и большие слои населения [11]. На протяжении многих лет практически во всех странах мира, включая Россию, отмечались случаи преднамеренных и непреднамеренных массовых отравлений домашних и диких животных в результате вдыхания или проглатывания пестицидных препаратов при их попадании на кожные покровы или передаче по пищевым цепям. Токсическое воздействие на животных запрещенных к использованию на пахотных землях пестицидов и их смесей во многих странах мира скорее правило, чем исключение, что вызывает необходимость правового исследования данного вопроса и назначения уголовной и административной ответственности за ввоз, производство и использование запрещенных пестицидов и нарушение регламентов применения разрешенных пестицидов [11, 12].

В последние годы ассортимент применяемых пестицидов существенно обновился. В мировом агропромышленном секторе до конца 1980-х годов широко применялись ртутьсодержащие, хлорсодержащие, высокоопасные фосфорорганические пестициды, фосфиды алюминия и цинка, метилбромид и другие пестициды, приводящие к тяжелым производственным и бытовым отравлениям. Так, в 1971–1972 гг. в Ираке произошло одно из крупнейших массовых отравлений фермеров и членов их семей (6530 пациентов, из них 459 умерли) в результате употребления в пищу домашнего хлеба, приготовленного из протравленного метилртутью семенного зерна [13]. В 1967 г. был зарегистрирован один из первых случаев отравления моряков на сухогрузе метилбромидом, применяемым в практике карантинной фумигации для уничтожения клещей, нематод, грызунов, возбудителей грибных заболеваний. В 1983 г. число зарегистрированных летальных исходов при отравлении данным фумигантом превысило 950 случаев. Метилбромид широко применялся в качестве сельскохозяйственного фумиганта с 1930-х годов до принятия в 1987 г. утвержденного Монреальским протоколом по разрушающим озоновый слой веществам решения о его ограниченном применении. Полное прекращение применения метилбромида планировалось к 2010 г., однако и сегодня он является одним из основных средств для фумигации грузовых трюмов и карантинной обработки импортной продукции, способным приводить к тяжелым случаям отравления с летальными исходами [14]. При обработке перевозимых грузов в контейнерах морским транспортом и при хранении зерна в зернохранилищах в качестве фумигантов используются также чрезвычайно опасные по показателям острой токсичности фосфид алюминия и фосфид магния, а также не включенные в Государственный каталог разрешенных к применению в России пестицидов сульфурилфторид, формальдегид, оксид этилена, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан (хлорметан), хлорпикрин [15, 16].

В промышленно развитых странах увеличилось применение мало- и умеренно токсичных препаратов, что способствовало снижению количества летальных и тяжелых отравлений. Однако, несмотря на принятое в 2006 году решение Совета Продовольственной

и сельскохозяйственной организации ООН о последовательном введении запрета на применение особо опасных пестицидов, во многих развивающихся странах используются более 200 действующих веществ особо опасных пестицидов, запрещенных к применению в европейских странах и США [17]. По данным N. Donley и соавт. [18], в период с 2015 по 2019 г. незарегистрированные пестицидные продукты, содержащие 26 различных высокоопасных фосфорорганических или карбаматных инсектицидов, были произведены в США для экспорта в 53 страны. При этом Агентство по охране окружающей среды США (EPA) не гарантирует уведомление стран-импортеров (как того требует закон) об экспорте пестицида, признанного вредным для здоровья человека или для которого не проводилась стандартная оценка безопасности. По оценкам некоторых авторов, в 72% стран мира, импортирующих незарегистрированные пестициды из США, острые отравления пестицидами отмечались более чем у трети сельскохозяйственных работников [18].

Сохраняет актуальность и проблема острых отравлений разрешенными к применению практически во всех странах мира чрезвычайно опасными пестицидами (фосфидом алюминия, метилбромидом, антикоагулянтными родентицидами), а также умеренно- и малоопасными фосфорорганическими, карбаматными, галогенированными пестицидами, пиретроидами, родентицидами, глифосатами, неоникотиноидами и другими группами пестицидов [18]. Так, в 2018 г. на сухогрузе, перевозившем обработанное фосфидом алюминия зерно из Казахстана в Азербайджан через Каспийское море, произошло массовое отравление фосфином 12 членов экипажа, трое из которых скончались. Причиной отравления моряков фосфином, выделяемым фосфидом алюминия, стало невыполнение требований безопасности на судне, ветхость транспортного средства и негерметичность трюмов [19]. Случаи массовых отравлений антикоагулянтными родентицидами (антагонистами витамина К) были зарегистрированы в США в 2018 и 2021 гг. [20], а также в Израиле в 2021–2022 гг. [21]. Отравления произошли вследствие вдыхания синтетических каннабиноидов, загрязненных данными пестицидами. В результате этих отравлений в США пострадали 450 человек, из них 13 со смертельным исходом, в Израиле были зарегистрированы отравления у 98 человек, из них 3 с летальным исходом. В России в 2019 г. отравление антикоагулянтными родентицидами в результате приема в пищу подсолнечного масла, изготовленного в домашних условиях из протравленных семян, зарегистрировано у 80 человек, трое из которых умерли [22]. В Уганде описан случай криминального отравления у 7 человек с тремя с летальными исходами в результате употребления хлеба, приготовленного из зараженной малатионом муки [23].

По данным проведенного W. Boedeker et al. [4] системного анализа результатов 157 научных исследований за период с 2006 по 2018 г., ежегодное количество острых непреднамеренных отравлений в 58 странах мира составило в целом 740 000 случаев, включая 7446 смертельных. Согласно зарегистрированным в ВОЗ данным из 83 стран за период 2011–2015 гг., в среднем ежегодно наблюдалось 835 смертельных случаев непреднамеренных отравлений, из них 139 у детей младше 15 лет. Наибольшее количество непреднамеренных смертельных случаев отравлений пестицидами, зарегистрированных ВОЗ в данном периоде, отмечались в Гватемале, Мексике, Японии; среди детей — в Египте, Иране, Мексике; среди фермеров — в Мексике, Бразилии и Японии [4].

В таблице 1 представлены страны с наибольшим количеством случаев непреднамеренных смертельных отравлений пестицидами, зарегистрированных у взрослых и детей в целом и отдельно у детей и фермеров (производственные отравления).

Согласно данным таблицы 1 в структуре непреднамеренных смертельных отравлений пестицидами в странах, предоставивших сведения, преобладали бытовые случаи отравлений, в том числе у фермеров. Количество летальных исходов производственных отравлений у фермеров составило: в Бразилии 8%, Мексике 7%, Японии 3%, Гватемале 0,3% [4]. При этом следует отметить, что во многих странах мира широко распространена практика неполного учета и регистрации смертельных случаев, травм и профессиональных заболеваний среди работников сельского хозяйства, принадлежащего к числу наиболее опасных для жизни и здоровья работников отраслей как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах [24].

Экстраполируя результаты проведенного системного анализа данных научных исследований и сведений по летальности, зарегистрированных в ВОЗ острых отравлений пестицидами, на мировое сообщество, W. Boedeker et al. [4] пришли к выводу, что ежегодно на глобальном уровне происходит около 385 миллионов случаев непреднамеренных отравлений пестицидами с 11 000 смертельных исходов, т.е. около 44% фермеров ежегодно подвергаются токсическому действию пестицидов. В США, по данным Агентства по охране окружающей среды, у сельскохозяйственных работников ежегодно регистрируют от 10 тыс. до 20 тыс. подтвержденных случаев острых отравлений пестицидами. Это число может превышать 300 тыс. в год, учитывая случаи необращения пострадавших за медицинской помощью и недиагностированные случаи отравлений.

Большинство летальных случаев при острых отравлениях пестицидами отмечается при их пероральном приеме или парентеральном введении с суицидальной целью. Около 14 миллионов человек умерли от суицидальных отравлений пестицидами в период с 1940 по 1980 год в ходе «зеленой революции» в развивающихся странах — аграрных преобразований, включавших применение высокотоксичных пестицидов. При этом около 50% зарегистрированных в мире смертельных суицидальных отравлений за данный период отмечались в Китае [25].

Проведенные мероприятия по профилактике суицидальных отравлений пестицидами в Китае в значительной степени способствовали наблюдаемому с 1990-х годов снижению на мировом уровне смертельных случаев суицидальных отравлений пестицидами, которые до сих пор продолжают оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения [26]. По данным ВОЗ [27], в настоящее время ежегодно более 700 000 человек в мире заканчивают жизнь самоубийством. При этом отравление пестицидами является одним из наиболее распространенных методов самоубийства: каждое пятое самоубийство приходится на отравление пестицидами. Большинство из них отмечается в сельских районах стран Южной Азии, в основном с использованием пестицидных препаратов на основе фосфорорганических соединений и фосфида алюминия. Это объясняется тем, что в развивающихся странах, экономика которых основана на сельском хозяйстве, пестициды являются дешевым продуктом и не ограничены в продаже, что способствует высокому риску развития смертельных отравлений в бытовых условиях, в том числе и суицидальных при наличии кризисных или конфликтных ситуаций. В связи с этим предотвращение суицидальных отравлений пестицидами должно быть направлено на ограничение доступа населения к особо опасным пестицидам [28]. Сокращение использования и ограничение продаж особо опасных пестицидов (параквата, метатофа, метилброма, фосфида алюминия и др.) привели к значительному снижению числа всех случаев смерти от отравления пестицидами в Японии, Дании, Южной Корее, Великобритании, США, на Тайване. Так, в Японии в 2019 г. был зарегистрирован 221 смертельный случай отравления пестицидами, что на 92% меньше по сравнению с 1986 годом. В то же время количество смертей от непреднамеренного отравления пестицидами снизилось на 83,8%. Это снижение было связано с сокращением продаж как инсектицидов на основе фосфорорганических соединений и карбаматов, так и гербицидов на основе параквата и диквата [29].

Отмечается необходимость ограничения применения нового инсектицида хлорфенапира, который, согласно классификации ВОЗ, относится к умеренно опасным пестицидам и применяется для уничтожения насекомых, устойчивых к фосфорорганическим инсектицидам. Действие данного препарата подобно бипиридиновым гербицидам (в частности параквату), вызывающим

Таблица 1. Страны с наибольшим количеством зарегистрированных в ВОЗ случаев непреднамеренных смертельных отравлений пестицидами за период 2011–2015 гг.

Страна	Период исследования	Общее количество летальных случаев отравления за исследуемый период			Среднее ежегодное количество летальных случаев отравлений		
		общее	дети	фермеры	общее	дети	фермеры
Бразилия	2011–2015	236	29	19	47,2	5,8	3,8
Гватемала	2011–2015	687	43	2	137,4	8,6	0,4
Египет	2011–2015	366	177	–	73,2	35,4	–
Иран	2013–2015	154	61	–	51,3	20,3	–
Мексика	2011–2015	573	91	40	114,6	18,2	8
ЮАР	2011–2015	83	49	–	16,6	9,8	–
Южная Корея	2011–2015	181	1	–	36,2	0,2	–
Япония	2011–2015	396	0	11	79,2	0	2,2

Таблица составлена авторами по данным источника [4]

Примечание: «—» количество смертельных случаев отравлений у фермеров неизвестно.

высокий уровень летальности, особенно при суицидальных отравлениях [30].

В настоящее время во многих промышленно развитых странах серьезную угрозу для здоровья человека стал представлять 2,4-Динитрофенол (ДНФ), который ограниченно используется в промышленности и сельском хозяйстве в связи с выраженным гербицидным, фунгицидным и инсектицидным действием. Из-за эффективного «жиросжигающего» действия ДНФ в США в 1930-е годы на его основе стали применяться биологически активные добавки для снижения веса. В 1938 г. их использование было запрещено в связи с развитием острых отравлений с летальными исходами. С 2000-х годов в США и других странах мира произошло возрождение применения ДНФ в качестве нелегального препарата для коррекции веса или процесса наращивания мышечной массы. Рост интернет-продаж и распространения этого препарата привел к увеличению числа случаев как случайных, так и преднамеренных смертельных отравлений [31].

Эпидемиология острых отравлений пестицидами в постсоветских странах

В постсоветских странах с 90-х годов XX века традиционные формы ведения сельского хозяйства радикально изменились в связи с ликвидацией государственных и коллективных аграрных хозяйств. Реформирование аграрного сектора и создание мелких и крупных фермерских хозяйств сопровождалось значительными сокращениями финансирования мероприятий по обеспечению безопасности производства и охраны труда, несовершенством нормативно-правовой документации по регулированию деятельности агропромышленного комплекса, недостаточной информированностью сельскохозяйственных работников и населения о рисках токсического действия применяемых пестицидов, расширением перечня разрешенных для свободной продажи на рынках инсектицидов, фунгицидов, гербицидов, родентицидов и их активным применением в быту и индивидуальных приусадебных хозяйствах [32, 33]. Данные последствия реформирования рыночной экономики во многом определили причины и закономерности развития острых отравлений пестицидами.

На Украине, по данным М.Н. Prodanchuk et al. [32], созданию неблагоприятных условий труда на фермерских хозяйствах способствовало несовершенство технологического процесса, широкое применение устаревшего оборудования и техники, маломеханизированных трудовых операций и преобладание ручного труда, особенно при выращивании сахарной свеклы, садов и виноградников, а также ухудшение обеспечения работающих средствами индивидуальной защиты. Анализ этиологии и структуры 647 случаев острых отравлений пестицидами у сельскохозяйственных работников за 25-летний период наблюдения выявил 522 случая (80,7%) острых отравлений гербицидами на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, 60 случаев (9,3%) отравлений фосфорорганическими инсектицидами, 36 случаев (5,7%) — гербицидами на основе сульфонилмочевины, 14 случаев (2,2%) — синтетическими пиретроидами и 15 единичных случаев отравлений фосфидом алюминия, дитиокарбаматами (действующие вещества карбоксин и тирам), фипронилом (химический класс пиразолинов). Среди пострадавших преобладали свекловоды (76,1% случаев) и виноградары (11,6%), реже — садоводы и рабочие складов по хранению

ядохимикатов [35]. Преимущественно регистрировались массовые и групповые отравления пестицидами, которые составляли порядка 14,7–43,6% в общей структуре профессиональной патологии в сельской местности. В 90% случаев отравления развивались вследствие ветровых сносов пестицидных препаратов из соседних обрабатываемых участков, реже — при нарушении действующих санитарных правил и гигиенических нормативов.

Ретроспективный анализ 287 случаев острых бытовых отравлений пестицидами среди взрослого населения г. Киева за период 1993–2013 гг. выявил снижение числа случаев тяжелых отравлений, среди которых преобладали отравления фосфорорганическими соединениями (80% случаев). Показатели летальности при тяжелых отравлениях пестицидами оставались высокими и имели тенденцию к росту. Среднее ежегодное число тяжелых отравлений пестицидами составило от 0,25–1,5% в структуре всех тяжелых отравлений химической этиологии. В отличие от отравлений в сельской местности в условиях города отмечалось увеличение числа тяжелых пероральных отравлений синтетическими пиретроидами и неоникотиноидами в основном суицидального характера. Острые отравления фунгицидами за период исследований были отмечены при использовании карбаматов, ципродинилов и гидроксида меди [33].

В Республике Молдова за период 2011–2016 гг. выявлены 919 зарегистрированных непроизводственных случаев отравлений пестицидами с 58 смертельными исходами. При этом прослеживалась тенденция ежегодного увеличения количества случаев отравлений: 2011 г. — 95 случаев (из них 10 смертельных), 2012 г. — 118 (9 летальных), 2013 г. — 173 (15 летальных), 2014 г. — 199 (13 смертельных), 2015 г. — 122 (5 летальных), 2016 г. — 212 (6 смертельных) [34]. Среди детского населения в Республике Молдова за период 2014–2018 гг. зарегистрирован 231 случай отравлений пестицидами, из них два случая носили массовый характер: ингаляционное отравление фосфорорганическим инсектицидом Би-58 у 58 школьников и препаратом на основе фосфида алюминия при его использовании в подсобном хозяйстве у 7 человек с тремя летальными исходами [35].

Рост случаев отравлений пестицидами наблюдался также в Грузии с 74 случаев, зарегистрированных в 2017 г., до 236 случаев, выявленных в 2019 г. [36].

В Азербайджанской Республике за период 2009–2016 гг. число острых отравлений пестицидами составило 806 случаев с летальностью 4,22%, из них фосфорорганическими инсектицидами — 436 случаев (летальность 5,05%), родентицидами — 330 (летальность 3,64%). При этом в подростковой возрастной группе 15–19 лет отравления пестицидами занимали лидирующее место в структуре летальности от острых химических отравлений и составляли $30,43 \pm 9,59\%$ случаев, а в детской возрастной группе (0–14 лет) второе-третье место ($15,63 \pm 6,42\%$ случаев) наряду с отравлениями ядами змей [40]. В структуре отравлений пестицидами у детей 237 случаев (из них 5 смертельных отравлений) фосфорорганическими соединениями составили 46,8%, родентицидами — 39,2%. Все смертельные отравления пестицидами у детей были вызваны приемом фосфорорганических инсектицидов. Наиболее распространены фосфорорганическими пестицидами, спровоцировавшими развитие острых химических отравлений, были неонцидол, Би-58 (диметоат), дихлофос, метафос, хлорофос, карбофос, этопрофос [38].

В Узбекистане за период с 2002 по 2019 г. число острых отравлений пестицидами составило 2,8% в общей структуре химической травмы. При этом отмечался двукратный рост количества госпитализированных пациентов с острыми химическими отравлениями с 6670 случаев, отмеченных в 2002 г., до 13 255 случаев, зарегистрированных в 2019 г., из них порядка 30% отравлений диагностировали у детей [39].

В Республике Беларусь доля острых отравлений пестицидами в общей структуре химических отравлений составила 2% в 2014 г. и 1% в 2015 и в 2016 гг. [33]. В структуре химических отравлений с летальным исходом за период 2016–2018 гг. общее количество случаев составило 6910, при этом доля отравлений при использовании сельскохозяйственных ядов составляла 0,17% (12 случаев, из них 1 у ребенка), фосфорорганических соединений — 0,09% (6 случаев) [40].

Эпидемиология острых отравлений в Российской Федерации

Строгая гигиеническая и токсикологическая оценка безопасности применения пестицидов в Российской Федерации [41] в значительной степени способствует снижению числа острых отравлений, однако риски их развития остаются высокими; ежегодно регистрируются случаи тяжелых острых отравлений. В России разрешено к использованию около 500 действующих веществ пестицидов, но широкое распространение получили около двухсот препаратов. Официальным документом, содержащим перечень разрешенных к обороту пестицидов и агрохимикатов в сельском, лесном, коммунальном и личном подсобном хозяйствах, с основными регламентами применения является «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации» [15].

Пестициды являются одним из производственных факторов риска для здоровья сельскохозяйственных работников. Априорный профессиональный риск здоровью работников при гигиенической оценке условий труда в зависимости от вида выполняемых работ оценен в категориях от среднего до высокого, прогностическая вероятность развития неблагоприятных эффектов для здоровья 50–80% [42]. По показателям острой токсичности (пероральной, дермальной, ингаляционной), согласно российской гигиенической классификации, пестициды классифицируются по степени опасности на 4 класса: 1 — чрезвычайно опасные, 2 — высокоопасные, 3 — умеренно опасные, 4 — малоопасные. В настоящее время используется 17 чрезвычайно опасных торговых препаратов пестицидов: препараты родентицидов на основе бродифакума (Раттикум) и бромадиолона (Бром-БД, концентрат); препараты инсектицидов и акарицидов на основе карбофурана (Хинуфур, концентрат суспензии); динитрил щавелевой кислоты (ДЩК, цианоген); метилбромид (Метабром-РФО); препараты на основе фосфида алюминия (8 препаратов) и фосфида магния (4 препарата) [15].

Следует отметить, что при мониторинге причин острых отравлений химической этиологии или анализе структуры и динамики острых отравлений, как правило, не приводятся детальные статистические данные по случаям отравлений пестицидами. Их обычно относят к общей группе прочих или других мониторируемых токсикантов, куда включены также органические растворители, галогенпроизводные алифатических и ароматических

углеводородов, разъедающие вещества, металлы, окись углерода и др. [43]. Это не позволяет провести полный токсикологический мониторинг острых отравлений пестицидами. Обобщенный анализ опубликованных данных по динамике и структуре острых отравлений пестицидами в отдельных российских регионах в определенной степени позволяет оценить эпидемиологическую ситуацию по данной заболеваемости и ее нозологическим формам.

Так, в г. Омске в 2002 г. летальность при острых отравлениях пестицидами лидировала в структуре острой химической травмы и составляла $20,0 \pm 0,8\%$, при этом каждый пятый случай острого отравления пестицидом был фатальным. За период с 2002 по 2011 г. отмечалось статистически значимое снижение летальности в 7,6 раза, что связано с исчезновением из бытового оборота высокотоксичных инсектицидов на основе фосфорорганических и хлорорганических соединений. Летальные исходы в последующие годы регистрировались в основном в результате острых отравлений инсектицидами на основе вератрина [44].

В Иркутском токсикологическом центре за период 1999–2018 гг. на лечении находились 197 взрослых пациентов (0,8% в общей структуре госпитализированных с острыми химическими отравлениями) с летальностью 2,1% [45]. Отмечалось появление необычных форм отравлений, которые характеризовались рефрактерностью к специфической терапии и длительной кумуляцией токсического агента.

В Ростовской области за период 2008–2015 гг. был зарегистрирован 2261 случай острых отравлений пестицидами (фумитоксом, карбофосом, крысиным ядом, дихлофосом, хлорофосом, чемерицей, настоем и др.), что составляло 7,6% в общей структуре химических отравлений [46].

Отравления пестицидами у детей зарегистрированы в г. Санкт-Петербурге — 86 случаев за период с 2010 по 2022 г. [47], в г. Казани — 15 случаев отравления крысиным ядом (из них 10 детей в возрасте 0–3 лет) за период 2018–2021 гг. [48]. В Иркутске за период 1999–2018 гг. с острыми отравлениями пестицидами был госпитализирован 191 ребенок (наименьшее число госпитализированных детей (1 случай) отмечалось в 2003 г., наибольшее (28 пациентов) — в 2018 г. [48]. На Донбассе в настоящее время актуальна проблема отравления детей крысиным ядом [49].

Количество обращений за период 2019–2021 гг. в информационно-консультативное токсикологическое отделение Научно-практического токсикологического центра ФМБА России [50] по вопросам острого отравления пестицидами составило 541 случай (2,3% в общей структуре обращений). Целью обращений в 30% случаев были вопросы диагностики и тактики лечения отравлений фосфорорганическими инсектицидами, в 9% случаев — галогенированными инсектицидами, 29% — другими инсектицидами, 7% — гербицидами и фунгицидами, 8% — родентицидами. В 481 (89%) случаев наблюдались непреднамеренные отравления (12 производственных и 469 бытовых).

Производственные отравления были обусловлены токсическим действием фосфорорганических инсектицидов, родентицидов, пиретроидов и фосфида алюминия. Обстоятельства случайных отравлений были, как правило, бытовые (хозяйственные) работы и ошибочный прием (реже). Преднамеренные отравления выявлены в 26 (5%) случаях, из них 23 — суицидальные (в основном родентицидами и фосфорорганическими инсектицидами, а также

хлорокисью меди, динитрофенолом, перметрином) и 1 — криминальное (пероральный прием дихлофоса), 2 случая — с целью одурманивания (ингаляция дихлофоса). В 34 (6%) случаях обстоятельства отравления неизвестны. Состояние пациентов на момент консультации в 338 (62%) случаях было удовлетворительное; в 111 (21%) — средней тяжести; в 13 (2%) — тяжелое; в 79 (15%) — объективно не определено. Причиной тяжелых случаев отравлений явились пероральный прием крысиного яда (3 случая), фентиона (2 случая), диазинона, хлорпирифоса, инсектицида неутонченного класса (по одному случаю), а также ингаляционное воздействие инсектицида от клопов и неутонченного класса (у двух человек), инсектицида фосфорорганического (в одном случае).

В то же время были зарегистрированы 4 массовых, 5 групповых и 10 семейных случаев отравлений. В структуре массовых отравлений порядка 80 человек пострадали в результате приема в пищу подсолнечного масла, изготовленного в домашних условиях из протравленных антикоагулянтным родентицидом семян; 15 человек пострадали от ингаляционного воздействия фосфорорганического инсектицида и пестицида неутонченного класса, 6 — малатиона, 5 — инсектицида неутонченной группы. Причиной семейных отравлений было преимущественно ингаляционное воздействие инсектицидов от тараканов, клопов и инсектицидов неутонченных групп. Были зарегистрированы также единичные случаи случайного ингаляционного отравления фосфидом алюминия и глифосатами, а также 4 случая перорального отравления динитрофенолом с целью снижения веса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкомасштабное применение пестицидов в производственных и бытовых условиях, при котором продукты

питания, питьевая вода, воздух могут стать потенциальными источниками токсического воздействия, ведет к серьезным последствиям для здоровья населения всей планеты. Это увеличивает риск острых отравлений пестицидами, являющихся глобальной проблемой общественного здравоохранения. Ни одна часть человеческой популяции не защищена полностью от неблагоприятного воздействия пестицидов. Анализ современных тенденций применения пестицидов и эпидемиологии острых отравлений выявил глобальные проблемы массовой гибели диких и домашних животных вследствие преднамеренного и непреднамеренного острого отравления разрешенными и запрещенными к применению пестицидами и расширения использования контрафактных препаратов, увеличивающих риски развития острых отравлений. В развивающихся странах токсическое действие пестицидов является серьезной санитарной проблемой, достигающей в отдельных странах эпидемических масштабов. Отмечены тенденции роста случаев отравлений пестицидами на Украине, в Молдове, Грузии, Азербайджане, Узбекистане.

Строгая токсикологическая оценка безопасности применения пестицидов в Российской Федерации в значительной степени способствует снижению числа острых отравлений, однако риски их развития остаются высокими. Ежегодно регистрируются случаи тяжелых острых отравлений пестицидами с летальными исходами, в основном фосфорорганическими инсектицидами, родентицидами, вератринами, фосфидом алюминия. Анализ причин развития и структуры отравлений способствует оптимизации комплекса профилактических мероприятий по усилению санитарного контроля и выполнения гигиенических норм индивидуальной и общественной безопасности при хранении и применении пестицидов.

Литература / References

1. FAO. The international Code of Conduct for the sustainable use and management of fertilizers. 2019.
<https://doi.org/10.4060/CA5253EN>
2. Хамидулина ХХ, Рабикова ДН. Зеленые пестициды (преимущества и проблемы внедрения). *Токсикологический вестник*. 2020;3(162):53–6.
Khamidullina HH, Ryabikova D N. Green pesticides (advantages and problems of implementation). *Toxicological Review*. 2020;3(162):53–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-3-53-56>
3. Kumar S, Nehra M, Dilbaghi N, Marrazza G, Hassan AA, Kim KH. Nano-based smart pesticide formulations: Emerging opportunities for agriculture. *J Control Release*. 2019;294:131–53.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.012>
4. Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1875.
<https://doi.org/10.1186/s12889-020-09939-0>
5. Тареев АИ, Березнов АВ, Смирнов ВВ, Тареева А, Кислая СС. Мировой рынок химических средств защиты растений: потенциальные потери урожая, тренды и перспективы производства пестицидов для экономики России. *Техника и технология пищевых производств*. 2024;54(2):310–29.
Tareev AI, Bereznov AV, Smirnov VV, Tareeva A, Kislaya SS. The world market of chemical plant protection products: potential crop losses, trends and prospects of pesticide production for the Russian economy. *Food production equipment and technology*. 2024;54(2):310–29 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-250>
6. Долженко ВИ, Лаптиев АБ. Современный ассортимент средств защиты растений: биологическая эффективность и безопасность. *Плодородие*. 2021;3(120):71–5.
Dolzhenko VI, Laptiev AB. Modern range of plant protection products: biological efficiency and safety. *Fertility*. 2021;3(120):71–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25680/S19948603.2021.120.13>
7. PPC Secretariat. Scientific review of the impact of climate change on plant pests — A global challenge to prevent and mitigate plant pest risks in agriculture, forestry and ecosystems. Rome. 2021. FAO on behalf of the IPPC Secretariat.
<https://doi.org/10.4060/cb4769en>
8. Benbrook CM. Why Regulators Lost Track and Control of Pesticide Risks: Lessons From the Case of Glyphosate-Based Herbicides and Genetically Engineered-Crop Technology. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(3):387–95.
<https://doi.org/10.1007/s40572-018-0207-y>
9. Weisner O, Frische T, Liebmann L, Reemtsma T, Ro-Nickoll M, Schäfer RB, et.al. Risk from pesticide mixtures — The gap between risk assessment and reality. *Sci Total Environ*. 2021;796:149017.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149017>
10. Бойко ОА, Иванов СЛ. Оборот фальсифицированных и контрафактных средств защиты растений: детерминанты и меры противодействия. *Гражданин и право*. 2021;1:42–51.
Boyko OA, Ivanov SL. Tariffication in counterfeit and counterfeit plant protection products: determinants and counteraction measures. *Citizen and law*. 2021;1:42–51 (In Russ.).
EDN: [FRKNGD](https://www.edn.ru/FRKNGD)

11. Valverde I, Espín S, Gómez-Ramírez P, Sánchez-Virosta P, García-Fernández AJ, Berny P. Developing a European network of analytical laboratories and government institutions to prevent poisoning of raptors. *Environ Monit Assess*. 2022;194(2):113. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09719-2>
12. Матишов ГГ, Стахеев ВВ, Савицкий РМ. Применение родентицидов и массовая гибель животных на юге России. *Наука юга России*. 2024;20(1):77–84. Matishov GG, Staheev VV, Savitsky RM. Application of rodenticides and the mass death of animals in the south of Russia. *Science of the South of Russia*. 2024;20(1):77–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/25000640240110>
13. Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shihristani H. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J*. 1980;56(651):1–10. <https://doi.org/10.1136/pgmj.56.651.1>
14. Afandiyev INO. Mass Occupational Phosphine Poisoning of a Dry-Cargo Ship Crew: A Case Report. *Iran J Public Health*. 2022 Jun;51(6):1428–31. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i6.9700>
15. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Часть I. Пестициды. М.; 2024. The State catalog of pesticides and agrochemicals approved for use in the territory of the Russian Federation. Part I. Pesticides. M.;2024 (In Russ.).
16. Головань ТВ, Тонконог ВВ, Арестова ЮА. Проблемы безопасности должностных лиц таможенных органов при проведении досмотра контейнеров, обработанных фумигантами. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2022; 30(4):592–9. Golovan TV, Tonkonog VV, Arestova YuA. Security problems of customs officials during the inspection of containers treated with fumigants. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2022; 30(4):592–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-4-592-599>
17. Parra-Arroyo L, González-González RB, Castillo-Zacarias C, Melchor Martínez EM, Sosa-Hernández JE, Bilal M, Iqbal HMN et. al. Highly hazardous pesticides and related pollutants: Toxicological, regulatory, and analytical aspects. *Sci Total Environ*. 2022;807(3):151879. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151879>
18. Donley N, Bullard RD, Economos J, Figueroa I, Lee J, Liebman AK et. al. Pesticides and environmental injustice in the USA: root causes, current regulatory reinforcement and a path forward. *BMC Public Health*. 2022;22(1):708. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13057-4>
19. Afandiyev INO. Mass Occupational Phosphine Poisoning of a Dry-Cargo Ship Crew: A Case Report. *Iran J Public Health*. 2022 Jun;51(6):1428–31. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i6.9700>
20. Feinstein DL, Hafner J, van Breemen R, Rubinstein I. Inhaled synthetic cannabinoids laced with long-acting anticoagulant rodenticides: A clear and present worldwide danger. *Toxicol Commun*. 2022;6(1):28–9. <https://doi.org/10.1080/24734306.2022.2025690>
21. Bar N, Lopez-Alonso R, Merhav G, Naaman E, Leiderman M, Ilivitzki A, et.al. Radiological findings in poisoning by synthetic cannabinoids adulterated with brodifacoum. *Eur Radiol*. 2024;34(7):4540–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10496-4>
22. Галстян ГМ, Давыдкин ИЛ, Николаева АС, Вехова НИ, Павлова ЖЕ, Пономаренко ИС и др. Случай массового отравления антикоагулянтными родентицидами. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(2):174–89. Galstyan GM, Davydkin IL, Nikolaeva AS, Vekhova NI, Pavlova ZE, Ponomarenko IS, et al. Outbreak of mass poisoning with anticoagulant rodenticides. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2020;65(2):174–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/O234-5730-2020-65-2-174-189>
23. Kwesiga B, Ario AR, Bulage L, Harris J, Zhu BP. Fatal cases associated with eating chapatti contaminated with organophosphate in Tororo District, Eastern Uganda, 2015: case series. *BMC Public Health*. 2019;19(1):767. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7143-0>
24. Ракитский ВН. Прогностический риск токсического воздействия пестицидов на здоровье работающих. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;10:5–7. Rakitskiy VN. Prognostic risk of toxic effects of pesticides on the health of workers. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015;10:5–7 (In Russ.). EDN: [UMUIOF](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1662433)
25. Karunarathne A, Gunnell D, Konradsen F, Eddleston M. How many premature deaths from pesticide suicide have occurred since the agricultural green revolution? *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(4):227–32. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1662433>
26. Preventing suicide: a resource for pesticide registrars and regulators (who.int)
27. Preventing suicide: a resource for media professionals. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076846>
28. Gunnell D, Knipe D, Chang SS, Pearson M, Konradsen F, Lee WJ, Eddleston M. Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):e1026–e1037. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30299-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30299-1)
29. Eddleston M, Nagami H, Lin CY, Davis ML, Chang SS. Pesticide use, agricultural outputs, and pesticide poisoning deaths in Japan. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(8):933–41. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2064868>
30. Cheng J, Chen Y, Wang W, Zhu X, Jiang Z, Liu P, Du L. Chlorfenapyr poisoning: mechanisms, clinical presentations, and treatment strategies. *World J Emerg Med*. 2024;15(3):214–19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2024.046>
31. Holborow A, Purnell RM, Wong JF. Beware the yellow slimming pill: fatal 2,4-dinitrophenol overdose. *BMJ Case Rep*. 2017;(1):1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214689>
32. Prodanchuk MH, Balan GM, Bubalo NM, Zhminko PH, Kharchenko OA, Bahlei YA. The problem of acute pesticide poisonings of agricultural workers in Ukraine under the conditions of the new business patterns. *Wiad Lek*. 2019;72(5 cz 2):1083–6. EDN: [BQKECL](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214689)
33. Курдиль НВ, Зозуля ИС, Иващенко ОВ. Особенности острых отравлений пестицидами в условиях города. *Медицина неотложных состояний*. 2015;3(66):37–42. Kurdil NV, Zozulya IS, Ivashchenko OV. Features of acute pesticide poisoning in urban conditions. *Emergency medicine*. 2015;3(66):37–42 (In Russ.). EDN: [UAUBSZ](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214689)
34. Манчева ТС, Пынзару ЮВ, Сандуляк ЕВ. Анализ острых непрофессиональных отравлений пестицидами в Республике Молдова в период 2011–2016 гг. Мат.-лы республ. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Здоровье и окружающая среда». Минск; 2017. Mancheva TS, Pynzaru YuV, Sandulyak EV. Analysis of acute unprofessional pesticide poisoning in the Republic of Moldova in the period 2011–2016. Proceedings of the Republican scientific and practical conference with international participation “Health and the Environment”. Minsk; 2017 (In Russ.). EDN: [YRFTHI](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214689)
35. Манчева ТС. Острые отравления у детей в Республике Молдова. Мат.-лы междунар. науч.-практич. конф. «Здоровье и окружающая среда». Минск; 2019. Mancheva TS. Acute poisoning in children in the Republic of Moldova. Proceedings of the international scientific and practical conference “Health and the Environment”. Minsk; 2019 (In Russ.). EDN: [SHLMTU](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214689)
36. Кобидзе ТС, Герзмава ОХ, Кереселидзе МТ, Цецхладзе Н. Химическая травма. Некоторые особенности оказания специализированной токсикологической помощи населению Грузии. Сб. науч. тр. по итогам науч.-практич. конф. «Джанелидзе-вские чтения». СПб.; 2021.

- Kobidze TS, Gerzmava OX, Kereselidze MT, Tsetskhladze N. Chemical trauma. Some features of the provision of specialized toxicological care to the population of Georgia. Conference proceedings of the scientific and practical conference "Janelidze Readings". St. Petersburg; 2021 (In Russ.).
EDN: [KPDYIP](#)
37. Эфендиев ИН, Бунятов МО, Ахундова МТ. Летальные отравления в Азербайджане: эпидемиология, факторы риска и возможные пути профилактики. *Eurasian journal of clinical sciences*. 2019;2(2):1–9.
Efendiev IN, Bunyatov M O, Akhundova MT. Lethal poisoning in Azerbaijan: epidemiology, risk factors and possible ways of prevention. *Eurasian journal of clinical sciences*. 2019;2(2):1–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.28942/ejcs.v2i2.82>
 38. Эфендиев ИН. Отравления веществами антихолинэстеразного действия. *Евразийский Журнал Клинических Наук*. 2021;3(1):1–8.
Efendiev IN. Poisoning with substances of anticholinesterase action. *Eurasian Journal of Clinical Sciences*. 2021;3(1):1–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.28942/ejcs.v3i1.98>
 39. Хаджибаев АМ, Акалаев АА, Стопницкий РН. Клиническая токсикология в республике Узбекистан. Двадцатилетний опыт работы в составе системы экстренной медицинской помощи. Скорая медицинская помощь. Мат-лы 20-го Всеросс. конгресса. СПб.; 2021.
Khadjibaev AM, Alakaev AA, Stopnitsky RN. Clinical toxicology in the Republic of Uzbekistan. Twenty years of experience working as part of the emergency medical care system. Emergency medical care. Proceedings of the 20th All-Russian Congress. St. Petersburg; 2021 (In Russ.).
EDN: [KYCJHE](#)
 40. Борисевич СН, Гришенкова ЛН, Богдан АН, Боровикова ЛН. Структура и динамика острых отравлений с летальным исходом в Республике Беларусь в 2016–2018 годах. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2020;9(4):375–87.
Borisevitch S, Grishenkova L, Bohdan A, Borovikova L. Structure and dynamics of acute poisonings with lethal outcome in the republic of Belarus in 2016–2018. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2020;9(4):375–87.
<https://doi.org/10.34883/PL.2020.9.4.003>
 41. Ракитский ВН, Терешкова ЛП, Чхвиркия ЕГ, Епишина ТМ. Основы обеспечения безопасного применения пестицидов. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;64(1):45–50.
Rakitskii VN, Tereshkova LP, Chkhvirkiya EG, Epishina TM. Fundamentals of ensuring the safe application of pesticides. *Health Care of the Russian Federation*. 2020;64(1):45–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-45-50>
 42. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022. 256 с.
National report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020". Moscow: Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare; 2021. 256 p. (In Russ.).
 43. Литвинова ОС, Калиновская МВ. Токсикологический мониторинг причин острых отравлений химической этиологии в Российской Федерации. *Токсикологический вестник*. 2017;1(142):5–9.
Litvinova OS, Kalinovskaya MV. Toxicological monitoring of the causes of acute poisoning of chemical etiology in the Russian Federation. *Toxicological Review*. 2017;1(142):5–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-5-9>
 44. Сабаев АВ. Динамика летальности по данным центра острых отравлений города Омска за 2002–2011 гг. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;18(3):79–81.
Sabaev AV. Mortality dynamics according to the data of the Center for acute poisoning in Omsk for 2002–2011. *Siberian Medical Journal*. 2013;18(3):79–81 (In Russ.).
EDN: [QIWPVV](#)
 45. Зобнин ЮВ, Третьяков АБ, Немцева АА, Перфильев ДВ, Дроганов МА. Острые отравления у взрослых и детей в Иркутске в 1999–2018 годах. *Байкальский медицинский журнал*. 2019;159(4):46–55.
Zobnin YuV, Tretyakov AB, Nemtsova AA, Perfiliev DV, Dragunov MA. Acute poisoning in adults and children in Irkutsk in 1999–2018. *Baikal Medical Journal*. 2019;159(4):46–55 (In Russ.).
<https://doi.org/10.34673/isma.2019.36.86.011>
 46. Айдинов ГТ, Марченко БИ, Синельникова ЮА. Острые отравления химической этиологии как показатель системы социально-гигиенического мониторинга в Ростовской области. *Гигиена и санитария*. 2018;97(3):279–85.
Aydinov GT, Marchenko BI, Sinelnikova YuA. Acute chemical poisonings as an index of the system of socio-hygienic monitoring in the Rostov region. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(3):279–85 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-279-285>
 47. Удальцов МА, Пшениснов КВ, Александрович ЮС, Казиахмедов ВА, Ироновос ВЕ. Эпидемиология острых отравлений в педиатрической практике. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;2:58–66.
Udal'tsov MA, Pshenishnov KV, Aleksandrovich YuS, Kaziakhmedov VA, Ironosov VE. Epidemiology of acute poisoning in pediatric practice. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;2:58–66 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402158>
 48. Камалова АА, Гарина ГА, Кадырова ЮА, Низамова РА, Зайнетдинова МШ, Квитко ЭМ. Острые отравления у детей: ретроспективный анализ случаев. *Токсикологический вестник*. 2022;30(6):351–8.
Kamalova AA, Gorina GA, Kadyrova YuA, Nizamova RA, Zainetdinova MSh, Kvitko EM. Acute poisoning in children: a retrospective analysis of cases. *Toxicological bulletin*. 2022;30(6):351–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-351-358>
 49. Островский ИМ, Налетов АВ, Ленарт ТВ. Современные особенности отравлений у детей Донбасса. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2020;5(2):126–9.
Ostrovsky IM, Naletov AV, Lennart TV. Modern features of poisoning in children of Donbass. *Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2020;5(2):126–9 (In Russ.).
EDN: [IUXIWF](#)
 50. Розжков ПГ, Гасимова ЗМ, Бухарин YY. Ретроспективный анализ запросов на информацию и консультативную токсикологическую помощь по вопросам острых отравлений пестицидами за период 2019–2021 гг. *Proceedings of the International University Scientific Forum. Practice Oriented Science UAE–RUSSIA–INDIA*. 2024.

Вклад авторов: все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.Г. Рожков — разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; З.М. Гасимова — сбор информации, написание текста рукописи; Ю.Ю. Бухарин — проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи; Т.А. Соколова — сбор информации, оформление списка литературы; В.В. Северцев — сбор информации, анализ и интерпретация данных; Н.Ф. Леженина — сбор информации, редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Рожков Павел Геннадьевич

<https://orcid.org/0000-0003-4157-9015>
rtiac@mail.ru

Гасимова Зульфира Масгутовна, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-3531-9981>
zulfiram@mail.ru

Бухарин Юрий Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0002-0318-1922>
doc-62@mail.ru

Соколова Татьяна Анатольевна

<https://orcid.org/0000-0003-2117-4563>
tanyaasokolova66@mail.ru

Северцев Всеволод Владиславович, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-8712-3561>
severtsevmed@gmail.com

Леженина Наталья Федоровна, канд. мед. наук, доцент

<https://orcid.org/0000-0002-3520-0075>
natalilezhenina@rambler.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-87-91>

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ПРОСТАТЫ БЫКА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КРЫСЫ

О.В. Нечайкина¹, Д.С. Лаптев¹, С.Г. Петунов¹, Д.В. Бобков¹, Т.А. Кудрявцева²¹ Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Хронический простатит — распространенное и плохо поддающееся терапии заболевание, комплексный подход к лечению которого включает применение антибактериальных, противовоспалительных средств и др. Перспективным подходом в лечении хронического простатита является использование биорегуляторных пептидов, выделенных из ткани предстательной железы крупного рогатого скота.

Цель. Изучить влияние экстракта простаты крупного рогатого скота, содержащей биорегуляторные пептиды, на функциональную активность лимфатических сосудов.

Материалы и методы. Работа выполнена на изолированных лимфатических сосудах крыс. Диапазон изучаемых концентраций субстанции — 2–10 мкг/мл (в пересчете на водорастворимые пептиды).

Результаты. Биорегуляторные пептиды, входящие в состав экстракта простаты, обладают вазомоторной активностью в отношении лимфатических сосудов. В диапазоне концентраций 2–10 мкг/мл изучаемая субстанция оказывает стимулирующее влияние на моторику лимфангионов, которое реализуется за счет увеличения частоты сокращений лимфатических сосудов, наиболее выраженное в концентрации 5 мкг/мл на уровне 37,6% ($p \leq 0,05$) от фона. Полученный стимулирующий эффект устойчив в течение 30-минутного «отмывания» лимфатических сосудов физиологическим раствором.

Выводы. Водорастворимые биорегуляторные пептиды, входящие в состав экстракта простаты КРС и обладающие органотропным действием на предстательную железу, могут способствовать снижению отека ткани путем активации моторики лимфатических сосудов органов малого таза.

Ключевые слова: экстракт простаты КРС; изолированные лимфатические сосуды; хронотропное действие

Для цитирования: Нечайкина О.В., Лаптев Д.С., Петунов С.Г., Бобков Д.В., Кудрявцева Т.А. Влияние экстракта простаты быка на сократительную активность лимфатических сосудов крысы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):87–91. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-87-91>

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР № 594/23 при финансировании АО МБНПК «Цитомед».

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Содержание животных осуществлялось в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 2016 г. Эксперименты были одобрены комиссией по биоэтике ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 5 от 16.12.2022).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Нечайкина Ольга Валерьевна olga2278@mail.ru

Статья поступила: 05.06.2024 **После доработки:** 04.09.2024 **Принята к публикации:** 07.09.2024

EFFECT OF BOVINE PROSTATE EXTRACT ON THE CONTRACTILE ACTIVITY OF LYMPHATIC VESSELS IN RATS

Olga V. Nechaykina¹, Denis S. Laptev¹, Sergei G. Petunov¹, Dmitry V. Bobkov¹, Tatyana A. Kudryavtseva²¹ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningrad Region, Russia² Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Introduction. A comprehensive approach to treatment of chronic prostatitis, representing a widespread and poorly treatable disease, includes the use of antibacterial, anti-inflammatory medicines, etc. In this context, a promising approach to the treatment of chronic prostatitis involves the use of bioregulatory peptides isolated from bovine prostate tissue.

Objective. To study the effect of cattle prostate extract containing bioregulatory peptides on the functional activity of lymphatic vessels.

Materials and methods. The study was performed on isolated lymphatic vessels of rats. The range of studied concentrations of the substance was 2–10 µg/mL (in terms of water-soluble peptides).

Results. Bioregulatory peptides included into the prostate extract impacts the vasomotor activity of lymphatic vessels. In the range of studied concentrations (2–10 µg/mL), the substance has a stimulating effect on lymphangion motility. This is realized by increasing the rate of lymphatic vessel contractions, which effect is most pronounced at the concentration of 5 µg/mL as a 37.6% ($p \leq 0.05$) of base level. The obtained stimulating effect is stable during 30-min “washing” of lymphatic vessels with physiological solution.

Conclusions. Water-soluble bioregulatory peptides contained in the extract of cattle prostate and having organotropic action on the prostate gland may contribute to the reduction of tissue edema by activating the motility of pelvic lymphatic vessels.

Keywords: bovine prostate extract; isolated lymphatic vessels; chronotropic effect

For citation: Nechaykina O.V., Laptev D.S., Petunov S.G., Bobkov D.V., Kudryavtseva T. A. Effect of bovine prostate extract on the contractile activity of lymphatic vessels in rats. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):87–91. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-87-91>

Financing: the study was performed within the framework of R&D No. 594/23 with funding from AO MBNPK “Cytomed”.

Compliance with the principles of ethics: the study was performed in compliance with the rules of bioethics approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Purposes. The animals were kept in accordance with GOST 33215-2014 “Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals” from 2016. The experiments were approved by the Bioethics Commission of the Federal State Unitary Enterprise Research Institute “GPECH” FMBA of Russia (Minutes No. 5 of 16.12.2022).

Potential conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Nechaykina Olga Valeryevna olga2278@mail.ru

Article received: 05 June 2024 **Revised:** 04 Sept. 2024 **Accepted:** 07 Sept. 2024

© О.В. Нечайкина, Д.С. Лаптев, С.Г. Петунов, Д.В. Бобков, Т.А. Кудрявцева, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит является одним из наиболее распространенных и в то же время недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием. При этом эпидемиология заболевания такова, что основной целевой популяцией пациентов являются преимущественно лица репродуктивного возраста. Течение хронического простатита нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций [1]. В последнее время заболевание все чаще выявляется у пожилых мужчин, иногда в сочетании с доброкачественной гиперплазией простаты [2]. Так, у мужчин в возрасте до 50 лет частота подтвержденного простатита только лишь в 2 раза больше, чем у пациентов старше 50 лет [3].

Предстательная железа имеет хорошо развитое внутриорганный сосудистое русло, включающее в себя кровеносные и лимфатические капилляры и посткапилляры. Сети кровеносных и лимфатических микрососудов образуют микрососудисто-мышечные комплексы с пучками гладких миоцитов в передних отделах предстательной железы и микрососудисто-железистые комплексы с простатическими железами в заднем и латеральном отделах предстательной железы [4]. Нарушение лимфатического оттока в сосудистое русло и застойные явления в железистых структурах занимают ведущее место в патогенезе хронического простатита.

Ввиду полиэтиологичности и многофакторности патогенеза лечение хронического простатита подразумевает комплексный подход, включающий антибактериальную, противовоспалительную терапию, физиотерапевтические процедуры и другие воздействия. Перспективным подходом в лечении хронического простатита является использование биорегуляторных пептидов, выделенных из ткани предстательной железы крупного рогатого скота (КРС) [2]. Впервые биологический эффект простатических пептидов, выделенных из предстательной железы быка, был выявлен в середине 1980-х годов. В экспериментальных условиях было выявлено, что полипептиды из предстательной железы, обладая тропностью к сосудам, повышают антиагрегационную активность эндотелиальных стенок [5]. Простатические пептиды, как и другие регуляторные пептиды, характеризуются отсутствием видоспецифичности, при этом обладают выраженной тропностью к тканям простаты, что позволяет рассматривать ее в качестве органа-мишени.

На фармацевтическом рынке представлено большое количество лекарственных средств, действующим веществом которых является экстракт простаты быка. Для производства этих лекарственных препаратов используются активные фармацевтические субстанции, внесенные в Государственный реестр лекарственных средств. Технология их производства существенно различается, что в значительной степени определяет особенности их состава и выраженность биологического эффекта [6]. Субстанция-смесь «Простатилен®» производства АО МБНПК «Цитомед», полученная по технологии тангенциальной ультрафильтрации, является активной фармацевтической субстанцией, используемой при изготовлении лекарственного средства (ЛС) «Простатилен®».

Простатилен® — это пептидный препарат, одной из форм выпуска которого являются ректальные свечи. Действующим веществом ЛС «Простатилен®» является комплекс водорастворимых пептидов, полученный из ткани предстательной железы половозрелых быков,

с добавлением глицина. Способность ЛС «Простатилен®» восстанавливать реологические свойства крови и улучшать микроциркуляцию в органах-мишенях приводят к нормализации гемодинамики и обеспечивают лечение воспалительных заболеваний предстательной железы [7]. Высокая биодоступность ЛС «Простатилен®» обеспечивается низкой молекулярной массой компонентов пептидной фракции и реализуется пассивным транспортом ЛС через энтероциты слизистой прямой кишки. Пептиды абсорбируются сосудами прямой кишки и оказывают влияние через систему анастомозов на органы малого таза, в том числе на предстательную железу, располагающуюся в анатомической близости от места введения [8]. Отток интерстициальной жидкости, содержащей регуляторные пептиды, обеспечивается адекватной сократительной активностью лимфатических сосудов, чувствительных к действию различных вазоактивных веществ, в том числе эндогенных модуляторов функционального состояния [9–11].

Одну из доступных и информативных экспериментальных моделей, используемых для изучения влияния вазоактивных субстанций на транспортную функцию лимфатической системы, представляют изолированные лимфатические сосуды, обладающие спонтанной ритмической сократительной активностью. В связи с этим оценка влияния комплекса пептидов, являющихся действующим веществом ЛС «Простатилен®», на сократительную активность лимфатических сосудов представляет собой актуальную задачу, решение которой может быть использовано при разработке и оптимизации методов терапии хронического простатита.

Цель исследования — изучить влияние субстанции-смеси «Простатилен®» (далее — Простатилен®) на функциональную активность лимфатических сосудов как потенциальной мишени терапевтического воздействия исследуемого экстракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на изолированных сегментах переднего брыжеечного лимфатического протока половозрелых самцов нелинейных белых крыс массой 250–300 г, полученных из филиала НИЦ «Курчатовский институт» ПИЯФ — «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Содержание и кормление лабораторных животных производилось в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 2016 г. Для исследований применяли здоровых половозрелых животных, прошедших 14-суточный карантин. В помещениях вивария контролировали параметры микроклимата (температуру, относительную влажность, параметры кратности воздухообмена), а также качество кормов и подстилочного материала. Животные находились на стандартном рационе в виде гранулированного корма. В помещениях, где содержались экспериментальные животные, был установлен режим освещения 12 ч день / 12 ч ночь.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС), и было одобрено комиссией по биоэтике (протокол №5 от 16.12.2022).

В ходе эксперимента определяли влияние Простатилена® на функциональные параметры работы изолированных лимфатических сосудов крыс *ex vivo* с использованием многоканального миографа Multi Wire Myograph

System DMT 620M (DMT, Дания) согласно методике, описанной ранее [12]. Параметры сократительной активности лимфатических сосудов, к которым относятся уровень тонического напряжения, амплитуда и частота фазных сокращений (ЧС), регистрировали с помощью системы PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments, США) с последующей обработкой в программе «LabChartProUpgrade 7.0».

Тестируемый объект — субстанция-смесь «Простатилена®», а также раствор Простатилена® с содержанием водорастворимых пептидов 11,7% (согласно паспорту производителя). Простатилена® использовался в концентрациях (в расчете на содержание водорастворимых пептидов): 1, 2, 5, 10 мкг/мл и добавлялся в перфузат для определения реактивности лимфатических сосудов. Время экспозиции каждой концентрации составляло 20 минут. В качестве контроля использовался физиологический раствор Кребса — Хензелейта с тем же временем экспозиции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов описательной и аналитической статистики с использованием программы GraphPad Prism 5.04. За критический уровень значимости принимали $p \leq 0,05$. Для описания центральной тенденции использовалось значение медианы, в качестве меры рассеяния — первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Данные анализировали с использованием *T*-критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для выявления межгрупповых различий использовали *U*-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Параметры фазной активности лимфатических сосудов, как и любого биологического объекта, характеризовались определенной вариабельностью (табл. 1), в связи с чем при анализе полученных результатов использовали относительные единицы, характеризующие изменение параметров при действии препарата по сравнению с фоновыми значениями, которые принимались за 100%. При выполнении работы, набор данных проходил

параллельно (одновременно) во всех экспериментальных группах.

Результаты экспериментов по оценке влияния Простатилена® на изолированные лимфатические сосуды представлены в таблице 2.

Установлено, что применение Простатилена® в минимальной изучаемой концентрации (1 мкг/мл) в течение 20-минутного периода не оказывало влияния на сократительную активность лимфангионов. При 20-минутном воздействии в концентрациях 2, 5 и 10 мкг/мл Простатилена® вызывал увеличение ЧС от фоновых показателей на 23,7% ($p \leq 0,05$), 37,6% ($p \leq 0,05$) и 26,8% ($p \leq 0,05$) соответственно. Амплитуда сокращений и тонус лимфатических сосудов при воздействии субстанции-смеси во всех изучаемых концентрациях регистрировались на уровне фоновых значений и статистически значимо не отличались от контроля.

Помимо биорегуляторных пептидов в состав Простатилена® входит аминокислота глицин. Являясь неотъемлемой частью дыхательной цепи митохондрий, глицин активно участвует в процессе обновления клеток и их оксигенации, в синтезе белков, в частности трипептида глутатиона, в реакциях детоксикации и обладает широким спектром противовоспалительных, цитопротекторных и иммуномодулирующих свойств [13]. Согласно литературным данным глицин оказывает действие и на объекты сердечно-сосудистой системы — кровеносные и лимфатические сосуды [14–16]. С целью исключения собственного эффекта глицина на брыжеечные лимфатические сосуды были проведены эксперименты с раствором Простатилена®, используемого для изготовления жидкой формы Простатилена® (раствор для внутримышечного введения) и не содержащего глицин. В качестве тестируемой концентрации была выбрана минимальная действующая — 2 мкг/мл (в расчете на содержание водорастворимых пептидов).

Как следует из приведенных в таблице 2 данных, раствор Простатилена® в концентрации 2 мкг/мл приводил к увеличению ЧС лимфангионов на 29,6% ($p \leq 0,05$) в сравнении с фоном. При этом амплитуда сокращений

Таблица 1. Фоновые показатели сократительной активности лимфатических сосудов крысы в опытных группах. Представлены абсолютные данные в виде Ме (Q,25; 0,75)

Показатель	Физиологический раствор, $n = 12$	Субстанция-смесь «Простатилена®»			
		1 мкг/мл, $n = 11$	2 мкг/мл, $n = 11$	5 мкг/мл, $n = 11$	10 мкг/мл, $n = 13$
ЧС, мин ⁻¹	4,55 (3,28; 6,95)	3,00 (2,60; 6,25)	5,70 (2,35; 6,65)	5,20 (2,85; 7,10)	5,60 (4,15; 8,50)
Амп., мН	0,62 (0,49; 0,83)	0,45 (0,34; 0,70)	0,80 (0,31; 0,90)	0,73 (0,42; 1,03)	0,65 (0,40; 0,97)
Тонус, мН	1,38 (1,29; 0,75)	1,69 (1,38; 2,15)	1,72 (1,16; 2,15)	1,82 (1,55; 2,54)	1,49 (1,11; 1,76)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Таблица 2. Параметры сократительной активности лимфатических сосудов крысы при влиянии Простатилена®. Представлены относительные данные в процентах в виде Ме (Q,25; 0,75)

Исследуемая субстанция	n	ЧС	Амплитуда	Тонус
Физиологический раствор	12	103,6 (98,5; 109,1)	100,6 (96,9; 104,8)	98,5 (97,5; 100,4)
Субстанция-смесь «Простатилена®», 1 мкг/мл	11	106,6 (101,7; 108,7)	104,0 (94,6; 106,6)	99,3 (97,9; 103,9)
Субстанция-смесь «Простатилена®», 2 мкг/мл	11	123,7 (111,9; 130,6)*	100,4 (97,7; 104,5)	99,8 (97,2; 101,7)
Субстанция-смесь «Простатилена®», 5 мкг/мл	11	137,6 (129,9; 158,3)*	99,0 (94,0; 101,8)	99,9 (97,4; 100,9)
Субстанция-смесь «Простатилена®», 10 мкг/мл	13	126,8 (114,7; 129,8)*	97,6 (94,6; 100,7)	100,7 (99,1; 104,7)
Раствор «Простатилена®», 2 мкг/мл (без глицина)	12	129,6 (112,8; 144,0)*	100,8 (97,9; 107,7)	99,6 (97,8; 101,0)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимое отличие от фоновых значений при $p \leq 0,05$.

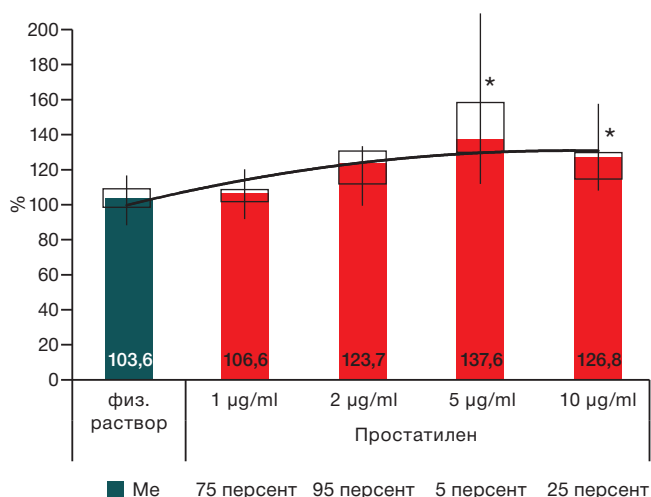


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Изменение частоты сокращений лимфатических сосудов при воздействии Простатилена®. Время воздействия — 20 мин. Данные представлены в процентах по отношению к фону в виде Ме. * — статистически значимое отличие от физиологического раствора при $p \leq 0,05$

и тоническое напряжение регистрировались на уровне фоновых значений. Полученные результаты сопоставимы с результатами, полученными при изучении влияния субстанции-смеси «Простатилена®» на лимфатические сосуды, что доказывает механизм хронотропного эффекта Простатилена®, обусловленного действием биорегуляторных пептидов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Начальные изменения частоты фазных сокращений возникали при влиянии субстанции-смеси «Простатилена®» в концентрации 2 мкг/мл, и с увеличением концентрации Простатилена® эффект возрастал. Максимальное увеличение ЧС наблюдалось при действии Простатилена® в концентрации 5 мкг/мл. При увеличении концентрации субстанции до 10 мкг/мл положительный хронотропный эффект на лимфатические сосуды сохранялся. Несмотря на то что рост ЧС был несколько ниже, чем в предыдущей концентрации, это увеличение также статистически значимо отличалось от контроля ($p \leq 0,05$). Таким образом, Простатилена® оказывает положительный хронотропный эффект на лимфатические сосуды. Динамика изменений ЧС лимфангионов при воздействии Простатилена® во всех концентрациях представлена на рисунке 1.

ЧС связана с частотой спонтанной генерации потенциалов действия в клетках-пейсмейкерах гладких мышц, а в основе возникновения потенциалов действия лежит спонтанная кратковременная деполяризация (Spontaneous Transitory Depolarization), которая возникает вследствие открытия Ca^{2+} -зависимых Cl^- -каналов при внутриклеточном высвобождении ионов Ca^{2+} из инозитол-

1,4,5-трифосфат-чувствительных хранилищ [17]. Можно предположить, что Простатилена® способствует выходу ионов Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ, что, в свою очередь, приводит к увеличению ЧС.

Для изучения устойчивости полученного стимулирующего эффекта Простатилена® было проанализировано изменение ЧС в период «отмывания», когда в рабочую камеру миографа поступал перфузируемый раствор Кребса — Хензелейта без действующего вещества. По истечении 30-минутного периода отмывания после действия Простатилена® в концентрации 10 мкг/мл частота фазной сократительной активности превышала фоновые показатели на 30,1% ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о пролонгированном действии препарата. Такой эффект последствие биорегуляторных пептидов может быть объяснен теорией И.П. Ашмарина о функциональной непрерывности и регуляторном континууме системы регуляторных пептидов [18]. Внутриклеточные процессы, следующие за рецепцией пептидов, связаны с действием последних на системы вторичных мессенджеров, которые запускают, в свою очередь, внутриклеточный каскад последовательной активации ферментов, что, в конечном счете, проявляется в виде изменения метаболических процессов в клетке и обуславливает физиологический ответ. Принципиально важно, что биорегуляторные пептиды способны запускать после взаимодействия с рецептором ряд процессов на всех уровнях метаболической иерархии клеток (от мембраны до генома) с различной продолжительностью — от минут (долей минут) до часов. Это делает возможным существование каскадных эффектов в организме, вызванных введением или высвобождением того или иного биорегуляторного пептида [19].

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования впервые было показано, что субстанция-смесь «Простатилена®» проявляет вазоактивные свойства в отношении лимфатических сосудов. В диапазоне концентраций 2–10 мкг/мл Простатилена® стимулирует моторику лимфангионов, что позволяет рассматривать изолированные лимфатические сосуды в качестве адекватной физиологической модели для исследования вазоактивных свойств препарата.

2. По результатам проведенной работы можно предположить, что водорастворимые биорегуляторные пептиды, входящие в состав ЛС «Простатилена®», не только обладают направленным (органо-тропным) действием на предстательную железу и органы мочеполовой системы, но и могут способствовать снижению отека ткани путем активации моторики лимфатических сосудов органов малого таза, что еще раз подтверждает целесообразность применения регуляторных пептидов при лечении заболеваний, ассоциированных с воспалительными и застойными явлениями.

Литература / References

- Белый ЛЕ. Пептиды предстательной железы в коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Медицинский совет*. 2018;21:178–82. Beliy LE. Prostatic peptides for the correction of pathospermia in patients with chronic bacterial prostatitis. *Meditsinsky Sovet*. 2018;21:178–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-178-182>
- Горилловский ЛМ, Доброхотов М.М. Хронический простатит. *Медицинский совет*. 2010;(7–8):72–7. Gorilovskiy LM., Dobrokhotoy MM. Chronic prostatitis. *Medical advice*. 2010;(7–8):72–7 (In Russ.). EDN: [MVYXVD](#)
- Учваткин ГВ, Татаринцева МБ. Простатические пептиды в лечении заболеваний предстательной железы.

- Урологические ведомости. 2017;7(3):44–8.
Uchvatkin GV, Tatarintseva MB. Prostatic peptides in the treatment of prostate diseases. *Urological reports*. 2017;7(3):44–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved7344-8>
4. Петренко ВМ. Сосудистое русло простаты. *Международный журнал экспериментального образования*. 2010;7:48–9.
Petrenko VM. Vascular bed of the prostate. *International Journal of Experimental Education*. 2010;7:48–9 (In Russ.). EDN: RAJOOF
 5. Хавинсон ВХ, Морозов В Г, Кузник БИ и др. Влияние полипептидов предстательной железы на систему гемостаза. *Фармакология и токсикология*. 1985;48(5):69–71.
Khavinson VH., Morozov VG., Kuznik BI, et al. Effect of polypeptides from the prostate on the hemostasis system. *Pharmacology and toxicology*. 1985;48(5):69–71 (In Russ.). EDN: OXGGLQ
 6. Савельев СА, Дорош МЮ, Опарина ТИ и др. Влияние технологии производства на свойства фармацевтических субстанций простаты экстракта. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(3):50–8.
Savel'ev SA., Dorosh MY., Lagereva IA, et al. Influence of manufacturing technology on the properties of active pharmaceutical ingredients of prostate extract. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(3): 50–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-50-58>
 7. Кузмин ИВ, Боровец СЮ, Горбачев АГ, Аль-Шукри СХ. Простатический биорегуляторный полипептид Простатилен®: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. *Урологические ведомости*. 2020;10(3):243–58.
Kuzmin IV, Borovets SYU, Gorbachev AG, Al-Shukri SKH. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urology Reports*. 2020;10(3):243–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved42472>
 8. https://cytomed.ru/wp-content/uploads/2023/11/ohlp_prostatilen-3-mg.pdf
 9. Razavi MS, Dixon JB, Gleason RL. Characterization of rat-tail lymphatic contractility and biomechanics: incorporating nitric oxide-mediated vasoregulation. *JR Soc Interface*. 2020;17(170):20200598. <https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0598>
 10. Johnston MG., Gordon JL. Regulation of lymphatic contractility by arachidonate metabolites. *Nature*. 1981;293:294–7. <https://doi.org/10.1038/293294a0>
 11. Лобов ГИ, Унт ДВ. Глюкокортикоиды стимулируют сократительную активность лимфатических сосудов и узлов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;4(64):73–9.
Lobov GI, Unt DV. Glucocorticoids stimulate the contractile activity of lymphatic vessels and lymph nodes. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;4(64):73–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-73-79>
 12. Нечайкина ОВ, Лаптев ДС, Петунов СГ, Бобков ДВ. Влияние несимметричного диметилгидразина на изолированное сердце и лимфатические сосуды. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(9):283–6.
Nechaykina OV, Laptev DS, et al. Effect of Unsymmetrical Dimethylhydrazine on Isolated Heart and Lymphatic Vessels. *Bull Exp Biol Med*. 2021;172(9): 283–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05380-y>
 13. Pérez-Torres I, Zuniga-Munoz A. M., Guarner-Lans V. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17(1):15–32. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160609081602>
 14. Stalberg HP, Hahn RG, Hjeltnqvist H, Ullman J, Rundgren M, Stalberg HP. Haemodynamics and fluid balance after intravenous infusion of 1.5% glycine in sheep. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37(3):281–7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03716.x>
 15. Podoprigrora GI, Nartsissov YR. Effect of glycine on the microcirculation in rat mesenteric vessels. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(3):308–11. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0498-y>
 16. Sawada M, McAdoo DJ, Ichinose M, Price CH. Influences of glycine and neuron R14 on contraction of the anterior aorta of Aplysia. *Jpn J Physiol*. 1984;34(4):747–67. <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.34.747>
 17. Von der Weid PY, Rahman M, et al. Spontaneous transient depolarizations in lymphatic vessels of the guinea pig mesentery: Pharmacology and implication for spontaneous contractility. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:1989–2000. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00007.2008>
 18. Ашмарин ИП, Обухова МФ. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1994;10:28–34.
Ashmarin IP, Obukhova MF. Sovremennoe sostoianie gipotezy o funktsional'nom kontinuumе regulatorynykh peptidov [Current state of the hypothesis on functional continuum of regulatory peptides]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1994;10:28–34 (In Russ.). PMID: 7534535.
 19. Ашмарин ИП, Обухова МФ. Регуляторные пептиды, функционально непрерывная совокупность. *Биохимия*. 1986;51(4):531–45.
Ashmarin IP, Obukhova MF. Regulatory peptides: functionally continuous integrity. *Biochemistry*. 1986;51(4):531–45 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Нечайкина — концепция и дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, написание текста; Д.С. Лаптев — концепция и дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, редактирование; С.Г. Петунов — обработка и интерпретация данных, общее руководство; Д.В. Бобков — обработка данных, редактирование; Т.А. Кудрявцева — концепция и дизайн исследования, редактирование.

ОБ АВТОРАХ

Нечайкина Ольга Валерьевна
<https://orcid.org/0000-0001-7151-7240>
olga2278@mail.ru

Лаптев Денис Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-3960-3058>
lapden@mail.ru

Петунов Сергей Гervasиевич, канд. мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0001-6781-8315>
sergey-petunov@mail.ru

Бобков Дмитрий Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-1823-4361>
bdv21@yandex.ru

Кудрявцева Татьяна Анатольевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4997-9830>
tatjana_ku@inbox.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-92-97>

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БЕТА-ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА 6A/B У ДЕТЕЙ

Н.С. Тянь¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, О.В. Голева¹, Л.И. Железова¹, Е.В. Базиян¹, О.С. Готов¹¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Герпесвирусные инфекции, вызванные, в частности, бетагерпесвирусом человека 6A/B (ВГЧ-6A/B), являются важной проблемой современности ввиду повсеместной распространенности, полиморфизма проявлений, пожизненной персистенции в организме с возможностью реактивации, необходимости комплексной диагностики для установления формы инфекции, особенно у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Цель. Предложить современный способ дифференциальной диагностики (ДД) активной и латентной форм ВГЧ-6A/B инфекции у детей для оптимизации тактики ведения пациентов.

Материалы и методы. Для построения дискриминантной модели в исследование включили 152 пациента в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, из них 112 — это тренировочная выборка, а 40 — тестовая. В качестве переменной отклика взята дихотомическая переменная: 1 — латентная форма ВГЧ-6A/B инфекции ($n = 89$), 2 — активная ($n = 23$). Рассмотрено 27 потенциальных предикторов. Тестовую выборку составили 40 детей. Статистическая обработка выполнена с использованием Microsoft Excel, StatSoft Statistica 7.0

Результаты. Разработанная прогностическая модель ДД активной и латентной форм ВГЧ-6A/B инфекции у детей учитывает выраженность лихорадки, наличие кашля, абсолютное число нейтрофилов и значение пороговых циклов ДНК ВГЧ-6A/B и характеризуется высокими показателями чувствительности (91,3%) и специфичности (94,4%). Представлен пример, отражающий пошаговое использование модели.

Выводы. Прогностическая модель может использоваться в практике для ДД форм ВГЧ-6A/B инфекции при наличии у детей лимфопротиперативного, респираторного синдромов и выявлении ДНК ВГЧ-6A/B в крови и для обоснования показаний к проведению иммунотропной терапии.

Ключевые слова: бета-герпесвирусная инфекция человека 6A/B; активная форма; латентная форма; рекуррентные респираторные заболевания; диагностика; дети

Для цитирования: Тянь Н.С., Бабаченко И.В., Голева О.В., Железова Л.И., Базиян Е.В., Готов О.С. Современный подход к дифференциальной диагностике бета-герпесвирусной инфекции человека 6A/B у детей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):92–97. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-92-97>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарности: академику РАН, д-ру мед. наук, профессору Лобзину Юрию Владимировичу, президенту ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, члену-корреспонденту Академии РАН, д-ру мед. наук, профессору Жданову Константину Валерьевичу, исполняющему обязанности директора ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, д-ру мед. наук, профессору Скрипченко Наталье Викторовне, заместителю директора по научной работе ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, за всестороннюю поддержку и предоставленную возможность выполнить исследование в стенах Центра; д-ру мед. наук, профессору Григорьеву Степану Григорьевичу, старшему научному сотруднику отдела организации медицинской помощи ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства Доброскок Нелли Александровне, патентоведу ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, за помощь в оформлении патента на изобретение.

Соответствие принципам этики: Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 160 от 27.09.2022). Клинико-лабораторное обследование пациентов осуществлялось после ознакомления их законных представителей с этапами исследования, изложенными в брошюре, и подписания информированного согласия, согласия на использование персональных данных.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Тянь Наталья Сергеевна tiannatalia94@yandex.ru

Статья поступила: 10.09.2024 После доработки: 18.10.2024 Принята к публикации: 21.10.2024

A MODERN APPROACH TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HUMAN BETAHERPESVIRUS INFECTION 6A/B IN CHILDREN

Natalia S. Tian¹, Irina V. Babachenko^{1,2}, Olga V. Goleva¹, Lyudmila I. Zhelezova¹, Elena V. Baziyan¹, Oleg S. Glotov¹¹ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Introduction. Herpesvirus infections — in particular, those caused by human betaherpesvirus 6A/B (HHV-6A/B), are a serious problem at the present time due to their ubiquity, polymorphism of manifestations, lifelong persistence in the body with the possibility of reactivation, and need for comprehensive diagnostics to the form of infection. Herpesvirus infections are especially serious when occurring in children with recurrent respiratory diseases.

Objective. To propose a modern method of differential diagnosis (DD) of active and latent forms of HHV-6A/B infection in children to optimize patient management tactics.

Materials and methods. To build a discriminant model, 152 patients aged 1 month to 17 years inclusive were included in the study, 112 of them making up a training sample, while 40 comprised a test sample. A dichotomous variable was taken as a response variable: 1 — latent form of HHV-6A/B infection ($n = 89$), 2 — active ($n = 23$). 27 potential predictors were considered. The test sample consisted of 40 children. Statistical processing was performed using Microsoft Excel and StatSoft Statistica 7.0

© Н.С. Тянь, И.В. Бабаченко, О.В. Голева, Л.И. Железова, Е.В. Базиян, О.С. Готов, 2024

Results. The developed prognostic model of DD of active and latent forms of HHV-6A/B infection in children, which takes into account the severity of fever, the presence of cough, the absolute neutrophil count and the value of threshold cycles of HHV-6A/B DNA, is characterized by its high sensitivity (91.3%) and specificity (94.4%). The presented example reflects the step-by-step use of the model.

Conclusions. The prognostic model can be used in practice for identifying DD forms of HHV-6A/B infection in the presence of lymphoproliferative and respiratory syndromes in children, for the detection of HHV-6A/B DNA in the blood, and to substantiate indications for immunotropic therapy.

Keywords: human betaherpesvirus infection 6A/B; active form; latent form; recurrent respiratory diseases; diagnosis; children

For citation: Tyan N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Zheleznova L.I., Baziyan E.V., Glotov O.S. A modern approach to the differential diagnosis of human betaherpesvirus infection 6A/V in children. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):92–97. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-92-97>

Funding: the study was performed without external funding.

Acknowledgements: the authors would like to express their gratitude to Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), prof. Yuri V. Lobzin, Honored Scientist, corresponding member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), prof. Konstantin V. Zhdanov, Honored Scientist, Dr. Sci. (Med.), and prof. Natalia V. Skripchenko for their comprehensive support and the opportunity to perform research. We also thank Dr. Sci. (Med.) prof. Stepan G. Grigoriev, Senior Research Officer and patent specialist Nelly A. Dobroskok for their assistance in obtaining a patent for an invention.

Compliance with the principles of ethics: the study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency" (Protocol No. 160 dated 09/27/2022). Clinical and laboratory examination of patients was carried out after familiarization of their legal representatives with the stages of the study set out in the brochure and signing of informed consent, consent to the use of personal data.

Potential conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

✉ Natalia S. Tian tiannatalia94@yandex.ru

Received: 10 Sep. 2024 **Revised:** 18 Oct. 2024 **Accepted:** 21 Oct. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции являются важной проблемой современности ввиду повсеместной распространенности, высокого уровня инфицированности населения, возможности реактивации при развитии иммунодефицитных состояний с высоким риском неблагоприятного исхода [1–3]. В последние годы особое внимание герпесвирусам уделяется по причине роста случаев активной герпесвирусной инфекции, вызванной в том числе бета-герпесвирусами человека 6A/B, у людей, перенесших острую респираторную инфекцию, вызываемую коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) [4–6], а также у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (РРЗ). Бета-герпесвирус человека 6A/B (ВГЧ-6A/B) впервые был обнаружен в 1985 году у иммунокомпрометированных пациентов [7], однако в настоящее время известно, что вирус является одним из наиболее распространенных герпесвирусов — уровень серопозитивных лиц к ВГЧ-6A, ВГЧ-6B или к обоим видам у взрослого населения достигает 95% [8]. Как и другие представители семейства, ВГЧ-6A/B характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, является триггером аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний [9–13].

Высокий уровень инфицированности ВГЧ-6A/B приводит к частому обнаружению маркеров бета-герпесвирусной ВГЧ-6A/B инфекции, трудностям дифференциальной диагностики (ДД) активной и латентной форм, особенно у детей с лимфопролиферативным и катаральным синдромами, а также РРЗ, к гипердиагностике активных форм инфекции и последующему назначению иммунотропной терапии с противовирусной целью [8, 14–16].

Цель исследования — предложить современный способ ДД активной и латентной форм ВГЧ-6A/B инфекции у детей для оптимизации тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, выполненное на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 2021 по 2023 г., были включены 152 паци-

ента в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, из них 112 детей составили тренировочную выборку для обучения классификатора, а 40 — тестовую выборку для валидации работы классификатора. Критерии включения для тренировочной выборки: выявление ДНК ВГЧ-6A/B в цельной крови методом качественной ПЦР с последующей оценкой уровней пороговых циклов амплификации (cycle threshold, Ct). Критерии невключения: несогласие законных представителей пациентов на участие в исследовании; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; обнаружение РНК SARS-CoV-2 в отделяемом верхних дыхательных путей методом ПЦР.

Пациенты были госпитализированы в круглосуточный или дневной стационар в зависимости от тяжести состояния. При поступлении проводился сбор анамнестических данных, в том числе проанализированы данные медицинской документации амбулаторного этапа (история развития ребенка — форма № 112/у или выписка из нее). При осмотре особое внимание уделялось оценке наличия и выраженности лимфопролиферативного синдрома, характерного для герпесвирусной инфекции, а именно: аденоидита, тонзиллита, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии.

В первые сутки госпитализации выполнялись клинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня СРБ. Для интерпретации результатов лабораторного обследования применялись референсные значения производителей тест-систем с учетом возрастных особенностей. Всем пациентам проведено исследование цельной крови методом качественной ПЦР в режиме реального времени для выявления ДНК ВГЧ-6A/B с оценкой уровня Ct (наборы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Ct представляет собой значение, при котором пороговая линия пересекает S-образные кривые накопления сигнала в опытных образцах и контрольных пробах. Этот показатель указывает на количество циклов амплификации, необходимых для начала обнаружения ДНК вируса в образце. Низкое значение Ct указывает на высокую концентрацию вируса и на значительное количество выделенной

вирусной ДНК в пробе, что свидетельствует о высокой вирусной нагрузке. В то время как высокие значения Ct указывают на низкую вирусную нагрузку [17].

Статистическая обработка проведена с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ StatSoft Statistica 7.0. При использовании тренировочной выборки строилась модель зависимости принадлежности пациента к одной из двух групп, основанная на значении факторов в различных комбинациях, где 1 — латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции ($n = 89$), 2 — активная форма ВГЧ-6А/В инфекции ($n = 23$). В группу активной инфекции взяты дети с внезапной экзантемой, вызванной лабораторно подтвержденным ВГЧ-6А/В [18–20]. В качестве потенциальных предикторов в исходной обучающей модели рассматривалось 27 анамнестических, клинических и параклинических признаков. Построение дискриминантной модели выполнялось методом пошагового включения предикторов с использованием F -критерия Фишера (значение критерия $F = 4,0$, нижняя граница толерантности — 0,01). При всех видах статистического анализа использовался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью улучшения точности и своевременности диагностики на основе комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего ПЦР-исследование, была разработана прогностическая модель с применением дискриминантного анализа. Из 27 изученных признаков было выделено 4 параметра, которые продемонстрировали наибольшие статистически значимые различия между группами — $p < 0,001$ (табл. 1).

В результате была получена модель ДД латентной и активной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей, которая продемонстрировала высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) и способность к классификации на уровне 93,75%. Модель учитывает такие параметры, как степень выраженности лихорадки, наличие кашля, абсолютное количество нейтрофилов и уровень Ct ДНК ВГЧ-6А/В, и обладает высокой чувствительностью (91,3%) и специфичностью (94,4%).

Диагностика осуществляется следующим образом. При обращении за медицинской помощью ребенка с подозрением на активную форму ВГЧ-6А/В инфекции (лихорадка, катаральный и лимфопролиферативный синдромы, клинические проявления инфекционного мононуклеоза, наличие РРЗ) проводят клинический анализ крови на автоматизированном гематологическом анализаторе с оценкой абсолютного значения нейтрофилов, исследование цельной крови методом ПЦР с определением Ct ДНК ВГЧ-6А/В. Полученные данные предикторных

признаков используют для расчетов по формулам (1), (2) линейной дискриминантной функции (ЛДФ):

$$\text{ЛДФ1 (латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции):} \quad (1) \\ 42,7 \times X1 - 49,2 \times X2 - 6,2 \times X3 + 5,2 \times X4 - 865,$$

$$\text{ЛДФ2 (активная форма ВГЧ-6А/В инфекции):} \quad (2) \\ 45,1 \times X1 - 53 \times X2 - 6,7 \times X3 + 4,7 \times X4 - 940,$$

где $X1$ — максимальная выраженность лихорадки, °С;

$X2$ — наличие кашля: нет — 0, есть — 1;

$X3$ — абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$;

$X4$ — пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В.

Сравнивают полученные значения ЛДФ1 и ЛДФ2: если ЛДФ1 больше ЛДФ2, диагностируют латентную форму ВГЧ-6А/В инфекции, при ЛДФ2 больше ЛДФ1 — активную.

Выполнена классификация тестовой выборки ($n = 40$). Дискриминантный анализ позволил успешно выявить 8 из 10 случаев активной формы ВГЧ-6А/В инфекции и 29 из 30 случаев латентной. Суммарный процент верных диагнозов составил 92,5%, что сопоставимо с результатами на тренировочной выборке. Получен патент на изобретение № 2817089 от 09.04.2024 [21].

Для лучшего понимания работы предложенной модели приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Девочка Ксения, 8 лет 2 мес., поступила в ДНКЦИБ планово в связи с РРЗ, сопровождающимися фебрильной лихорадкой, для обследования и подбора терапии. В анамнезе у ребенка болезнь Шинца, atopический дерматит. Эпидемиологический анамнез не отягощен. При поступлении состояние удовлетворительное, температура тела в пределах нормы (значение предиктора $X1 = 36,5$). Кожные покровы обычной окраски, влажности, без инфекционной сыпи. Ринит, кашель отсутствовали (значение предиктора $X2 = 0$). Зев спокойный, миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Диурез сохранен. В клиническом анализе крови все показатели в пределах референсных значений (значение предиктора $X3$ (абсолютное количество нейтрофилов) — «3,35»). В общем анализе мочи не выявлено воспалительных изменений. В посевах отделяемого из носо- и ротоглотки на микрофлору отмечался рост нормобиоты. Учитывая анамнестические данные, для исключения реактивации герпесвирусов выполнена качественная ПЦР цельной крови на ДНК ВГЧ-6А/В,

Таблица 1. Перечень предикторов, значения коэффициентов и уровень их значимости

№ п/п	Наименования и градации предикторов	Коды	ЛДФ1 (латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции)	ЛДФ2 (активная форма ВГЧ-6А/В инфекции)	p -значение
1	Максимальная выраженность лихорадки, °С	X1	42,7	45,1	<0,001
2	Наличие кашля: 0 — нет; 1 — да	X2	-49,2	-53	<0,001
3	Абсолютное значение нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	X3	-6,2	-6,7	<0,001
4	Пороговые циклы амплификации ДНК ВГЧ-6А/В	X4	5,2	4,7	<0,001
5	Константа	-	-865	-940	-

Таблица составлена авторами по собственным данным

вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса методом ПЦР: обнаружены ДНК ВГЧ-6А/В, значение C_t (предиктор Х4) — 31. При исследовании крови методом ИФА на специфические антитела класса IgM, IgG к герпесвирусам получены следующие результаты: обнаружены IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ). Антитела IgM к ЦМВ, IgG к ядерному и капсидному антигенам ВЭБ, ВГЧ-6А/В не выявлены. Учитывая положительный результат ПЦР на ДНК ВГЧ-6А/В, заключительный клинический диагноз трактовался как персистирующая ВГЧ-6А/В инфекция в стадии активации. Ребенку была назначена иммуномодулирующая терапия с противовирусным действием — меглюмина акридонацетат по инструкции производителя, курс 23 дня.

Ретроспективно выполнен расчет по формулам:
 $ЛДФ1 = 42,7 \times 36,5 - 49,2 \times 0 - 6,2 \times 3,35 + 5,2 \times 31 - 865 = 834,98$
 $ЛДФ2 = 45,1 \times 36,5 - 53 \times 0 - 6,7 \times 3,35 + 4,7 \times 31 - 940 = 829,41$
 $ЛДФ1 > ЛДФ2$, с вероятностью 94,4% имела место латентная форма ВГЧ-6А/В инфекции.

Данный пример демонстрирует, что, согласно предложенной дискриминантной модели, вероятность активной формы ВГЧ-6А/В инфекции была крайне низка (5,6%) и при использовании данной модели возможно было избежать длительного курса иммуномодулирующей терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существующая проблема гипердиагностики активной формы ВГЧ-6А/В инфекции связана с интерпретацией результатов качественной ПЦР цельной крови без учета возможной латенции вируса в мононуклеарных клетках. Обнаружение ДНК ВГЧ-6А/В приводит к назначению длительных повторных курсов иммуномодулирующей терапии, несмотря на их необоснованность в большинстве случаев. Для решения проблемы ДД активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами нами была разработана прогностическая модель с использованием дискриминантного анализа, основанная на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей.

О.В. Уткиным и соавт. предложен способ идентификации инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с бета-герпесвирусом человека 6А/В. В изобретении учитываются такие биомаркеры, как мРНК AVEN, транскрипт 2 CHUK, транскрипт 2 CIRBP, транскрипт 2 TRAF3 и транскрипт 10 IRAK4. Метод крайне интересен с точки зрения изучения молекулярных механизмов патогенеза, однако его недостатками являются оценка активности инфекции в отношении только одной нозологической формы (инфекционный мононуклеоз), недоступность реализации в практическом здравоохранении при большом потоке пациентов, отсутствие необходимой для изучения генов и транскриптов технической оснащенности

лабораторий и обученного персонала, высокие финансовые затраты, сложность в интерпретации полученных результатов [22].

Е.В. Мелехина и соавт. для решения данной проблемы разработали способ определения показаний к проведению противовирусной терапии при инфекции ВГЧ-6А/В у детей с острыми респираторными заболеваниями. Активная форма инфекции, требующая назначения противовирусной терапии, устанавливается при обнаружении в крови более 100 копий ДНК ВГЧ-6А/В/10⁵ клеток методом количественной ПЦР. Предложенный способ характеризуется быстротой выполнения, адекватным подходом к полученным результатам, учитывающим разный уровень вирусной нагрузки, удобством при наличии количественной ПЦР, которая, однако, не является доступным методом диагностики на всех уровнях оказания медицинской помощи [23].

Возможно использование ПЦР с обратной транскрипцией для дифференциации активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции. Метод характеризуется более высокими показателями чувствительности и специфичности, чем культуральные исследования. Установление формы инфекции зависит от обнаруженных матричных РНК вирусных белков: открытые рамки считывания U42, U22, U38, U100 свидетельствуют об активной форме инфекции, а U94, напротив, — о латентной [20]. Метод является перспективным, однако недоступным в настоящее время на практике.

Предложенная нами модель обладает такими преимуществами, как простота, доступность, быстрота выполнения, возможность ДД активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции без использования дополнительных финансовых затрат на дорогостоящие лабораторные исследования. Уникальность метода подтверждена патентом на изобретение.

ВЫВОДЫ

Разработанная прогностическая модель может быть применена в клинической практике для ДД активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с катаральным, лимфопролиферативным синдромами при обнаружении ДНК ВГЧ-6А/В в цельной крови, а также для обоснования назначения иммуномодулирующей терапии с противовирусным действием. При установлении латентной формы ВГЧ-6А/В инфекции необходимо провести дальнейший диагностический поиск для исключения аутовоспалительных заболеваний или другой инфекционной патологии, сопровождающейся соответствующим симптомокомплексом, при активной форме — исключать инфекционный мононуклеоз моно- и сочетанной герпесвирусной этиологии, а также ассоциированные с вирусной инфекцией поражения органов и систем.

Литература / References

1. Мелехина ЕВ, Горелов АВ. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6А/В, у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия). М.: Издательство «Династия»; 2023.
 Melekhina EV, Gorelov AV. Infektsiya, vyzvannaya virusom herpesa cheloveka 6A/V, u detey (kliniko-patogeneticheskie aspekty, diagnostika i terapiya). Moscow: Dinastiya, 2023 (In Russ.). EDN: [DIEEDC](#)
2. Ефремов ДО, Герасимова ОА, Козлов КВ, Габдрахманов ИА, Жданов КВ. Цитомегаловирусная инфекция после ортото-
3. пической трансплантации печени (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):148–52.
 Efremov D.O., Gerasimova O.A., Kozlov K.V., Gabdrakhmanov I.A., Zhdanov K.V. Cytomegalovirus infection in patients after orthotopic liver transplantation (clinical report). *Journal Infectology*. 2019;11(4):148–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-148-152>
4. Антонова ТВ, Побегалова ОЕ, Горчакова ОВ, Зубаровская ЛС, Юдинцева ОС, Лиознов ДА. Реактивация цитомегаловирусной инфекции, вызванных вирусами

- герпеса человека 6 типа и Эпштейна — Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Журнал инфектологии*. 2023;15(4):62–9.
- Antonova T.V., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Zubarovskaya L.S., Yudinova O.S., Lioznov D.A. Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus, and Epstein-Barr virus infections after hemopoietic stem cell transplantation in children. *Journal Infectology*. 2023;15(4):62–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69>
4. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024.
National report. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023. Moscow: Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare; 2024 (In Russ.)
 5. Савенкова МС, Сотников ИА, Афанасьева АА, Афанасьева ЯВ, Душкин РВ. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):39–44.
Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanas'eva AA, Afanas'eva YaV, Dushkin RV. Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanasieva AA, et al. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>
 6. Мелехина ЕВ, Музыка АД, Понезжева ЖБ, Горелов АВ. Герпесвирусные инфекции в работах клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;13(2):45–50.
Melekhina EV, Muzyka AD, Ponezheva ZhB, Gorelov AV. Herpesvirus infections in the works of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2023;13(2):45–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.45-50>
 7. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986;234(4776):596–601. <https://doi.org/10.1126/science.2876520>
 8. King O, Khalili YAI. Herpes Virus Type 6 [Internet]. *StatPearls*. 2023 [cited 2024 Jun 17]. URL: <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001121>
 9. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffled M, Jaffe ES, Pittaluga S. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(10):1402–8. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01987-3>
 10. Chen X, Li H, Wu C, Zhang Y. Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Virology Journal*. 2023;20(1):e29. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01987-3>
 11. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2018;10(1):e2018035. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2018.035>
 12. Sultanova A, Cistjakovs M, Sokolovska L, Cunsis E, Murovska M. Investigation of the Involvement of HHV-6 Encoded Viral Chemokine Receptors in Autoimmune Thyroiditis Development. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(3):e0236921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02369-21>
 13. Weider T, Genoni A, Broccoli F, Paulsen TH, Dahl-Jorgensen A, Tonioli A, et al. High Prevalence of Common Human Viruses in Thyroid Tissue. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:e938633. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.938633>
 14. Al-Sadeq DW, Zedan HT, Aldewik N, Elkhider A, Hicazi A, Younes A et al. Human herpes simplex virus-6 (HHV-6) detection and seroprevalence among Qatari nationals and immigrants residing in Qatar. *International journal of infectious diseases regions*. 2022;2:90–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.005>
 15. Исаков ВА, Исаков ДВ, Стуколкина НЕ. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(2):56–63.
Isakov VA, Isakov DV, Stukolkina NE. Vozmozhnosti terapii respiratornykh infektsiy u chasto boleyushchikh patsientov. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;2:56–63 (In Russ.). EDN: XYLEBF
 16. Левина АС, Бабаченко ИВ. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции*. 2014;13(4):41–5.
Levina AS, Babachenko IV. Persistent infection in frequent and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. *Children infections*. 2014;13(4):41–5 (In Russ.). EDN: TDUUIJ
 17. Инструкция по применению набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс-О HHV6-скрин-титр-FL». Утверждена Приказом Росздравнадзора от 15.05.2012 №2352-Пр/12. URL: <https://www.amplisens.ru/upload/iblock/6c8/HHV6-skrin-titr-FL.pdf> (дата обращения 17.06.2024).
Instructions for the use of a set of reagents for the detection and quantification of herpes virus type 6 (HHV6) DNA in clinical material by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescence detection "AmpliSens-HHV6-screen-titer-FL". approved by the order No. 2352-Pr/12 of Roszdravnadzor from 05/15/2012 [cited 2024 Jun 17]. Available from: <https://www.amplisens.ru/upload/iblock/6c8/HHV6-skrin-titr-FL.pdf> (In Russ.).
 18. Bonnafeous P, Marlet J, Bouvet D, Salame E, Tellier A-C, Guyetant S, et al. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(6):1548–51. <https://doi.org/10.1111/ajt.14657>
 19. Petit V, Bonnafeous P, Fages V, Gautheret-Dejean A, Engelmann I, Baras A et al. Donor-to-recipient transmission and reactivation in a kidney transplant recipient of an inherited chromosomally integrated HHV-6A: Evidence and outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(12):3667–72. <https://doi.org/10.1111/ajt.16067>
 20. Realegeno S, Pandey U. Human Herpesvirus 6 Infection and Diagnostics. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2022;44(9):83–90. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2022.04.005>
 21. Тянь НС, Бабаченко ИВ, Голева ОВ, Скрипченко НВ, Григорьев СГ. Способ дифференциальной диагностики латентной и активной форм ВГЧ-6 инфекции у детей. Патент РФ № 2817089. 2024.
Tian NS, Babachenko IV, Goleva OV, Skripchenko NV, Grigorev SG. A method for differential diagnosis of latent and active forms of HCV-6 infection in children. Patent of Russian Federation No. 2817089. 2024 (In Russ.). EDN: BLXOKL
 22. Уткин ОВ, Филатова ЕН, Сахарнов НА, Князев ДИ. Способ идентификации инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с вирусом герпеса человека 6 типа. Патент Российской Федерации № 2729413. 2019.
Utkin OV, Filatova EN, Sakharnov NA., Knyazev DI. A method for identifying infectious mononucleosis associated with human herpes virus type 6. Patent of Russian Federation No. 2729413.2019 (In Russ.). EDN: OSLTPN
 23. Мелехина ЕВ., Музыка АД., Петухова ЕВ., Чугунова ОЛ, Горелов АВ, Шипулина ОЮ. Способ определения показаний к проведению противогерпетической терапии при инфекции ВГЧ-6 у детей с острыми респираторными заболеваниями. Патент Российской федерации № 2641609; 2017.

Melekhina EV, Muzyka AD, Petukhova EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Shipulina OYu. A method for determining indications for antiherpetic therapy for HCV-6 infection in children with

acute respiratory diseases. Patent of the Russian Federation No. 2641609. 2017 (In Russ.).
EDN: [FHNKDX](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Тянь Н.С. — формирование идеи, участие в научном дизайне, сбор клинико-анамнестических, параклинических данных, создание базы данных, составление черновика рукописи, статистическая обработка данных, утверждение окончательного варианта; Бабаченко И.В. — формирование идеи, цели исследования, разработка методологии, утверждение окончательного варианта; Голева О.В. — формирование идеи, цели исследования, разработка методологии, проведение лабораторных исследований, утверждение окончательного варианта; Железова Л.И. — разработка методологии, проведение лабораторных исследований, утверждение окончательного варианта; Базиян Е.В. — предоставление биоматериалов пациентов, проведение лабораторных исследований, утверждение окончательного варианта; Глотов О.С. — формирование идеи, цели исследования, разработка методологии, утверждение окончательного варианта.

ОБ АВТОРАХ

Тянь Наталья Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-9799-5280>
tiannatalia94@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>
babachenko-doc@mail.ru

Голева Ольга Владимировна, канд. биол. наук,

<https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>
golev.ao@mail.ru

Железова Людмила Ильинична, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-8071-3243>
Ludabac@list.ru

Базиян Елена Владимировна

<https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>
waz2107gen@yandex.ru

Глотов Олег Сергеевич, д-р биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>
olglotov@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В МИКРОХИРУРГИЧЕСКОМ УСТРАНЕНИИ ДЕФЕКТОВ ЯЗЫКА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО ЦИФРОВОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

А.А. Хачатрян¹✉, Д.Н. Назарян¹, М.М. Черненький¹, В.О. Джуганова¹, А.В. Федосов¹, Г.К. Захаров¹, М.Б. Потапов¹, О.И. Данищук², Е.В. Осипенко¹, Е.И. Михеева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Принцип лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости подразумевает комбинированное лечение, первым этапом которого является хирургический метод. Большинство хирургических методов не являются персонализированными и основаны на резекции языка, затрагивающей больше половины органа, что приводит к существенному функциональному дефициту и инвалидизации пациентов.

Цель. На серии клинических случаев продемонстрировать возможность устранения дефектов языка с применением предоперационного компьютерного 3D-планирования.

Материалы и методы. За период с 2021 по 2024 г. в условиях отделения ЧЛХ ФГБУ НМИЦО ФМБА России с применением компьютерного цифрового 3D-планирования были прооперированы 4 пациента (3 мужчин и 1 женщина) с первичным раком боковой поверхности языка. Средний возраст больных составил 53 года. Средний период наблюдения 14 мес, за период наблюдения ни у одного пациента не было отмечено продолженного роста или рецидива новообразования. Пациенты были представлены со стадиями pT1–pT4, без поражения регионарных лимфатических узлов (N0). Пациентам на предоперационном этапе проведены инструментальные и клинико-лабораторные исследования по стандартизированному протоколу. Для оценки эффективности лечения и качества жизни все пациенты на предоперационном и постоперационном этапах были анкетированы по опросникам Европейской организации по исследованию и лечению рака головы и шеи.

Компьютерное моделирование оперативного вмешательства осуществлялось в программах Slicer и Blender, печать шаблонов выполнялась на 3D-принтере Elegoo Saturn 2. Произведена оценка функций речи и глотания с использованием протокола Покровского и программного обеспечения Vosproctor-DSI на предоперационном и постоперационном этапах. Лечащим врачом проводились антропометрия и видеофиксация речи пациентов и их жалоб на всех этапах курации.

Результаты. Всем пациентам была выполнена гемиглоссэктомия и профилактическая шейная лимфодиссекция на стороне поражения с одномоментной реконструкцией языка лучевым лоскутом предплечья с использованием предоперационного компьютерного 3D-планирования. Выживаемость лоскутов составила 100% во всей серии наблюдений. Онкологическая радикальность у всех пациентов была обеспечена R0. Среднее время оперативного вмешательства составило 288 мин. Постоперационный период проходил без осложнений, средний период пребывания пациентов в стационаре составил 14 сут, отдаленный период наблюдения — от 6 до 20 мес. У всех пациентов достигнут хороший эстетический результат, акустические параметры речи в пределах нормальных значений, средний коэффициент слоговой разборчивости речи по Покровскому составил 88%. Все пациенты были адаптированы к своей привычной диете и профессиональной деятельности без ограничений. По результатам опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака головы и шеи (European organization for research and treatment of cancer (EORTC) quality of life questionnaires for head and neck module (QLQ-H&N35), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) пациенты оценили качество своей жизни после оперативного лечения как хорошее в трех случаях и отличное в одном случае.

Выводы. Использованный нами алгоритм предоперационного компьютерного 3D-планирования является перспективным. Применение операционных шаблонов позволило достичь адекватной онкологической радикальности, синхронизировать работу двух хирургических бригад, сократить время анестезиологического пособия (среднее время оперативного вмешательства 288 мин) и достичь оптимальных функциональных и эстетических результатов. Ввиду подвижности языка и изменчивости его формы требуется создание новых протоколов предоперационной инструментальной диагностики для стандартизации положения языка в ротовой полости. Данная методика требует дальнейшего совершенствования на большей группе пациентов.

Ключевые слова: рак языка; гемиглоссэктомия; микрохирургия; лучевой лоскут; свободный лоскут; 3D-реконструкция; реконструкция языка; 3D-принтер

Для цитирования: Хачатрян А.А., Назарян Д.Н., Черненький М.М., Джуганова В.О., Федосов А.В., Захаров Г.К., Потапов М.Б., Данищук О.И., Осипенко Е.В., Михеева Е.И. Современный подход в микрохирургическом устранении дефектов языка с применением компьютерного цифрового планирования. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):98–105. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-98-105>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» от 1964 г. (ред. 2008 г.). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на исследование.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Хачатрян Арбак Арманович drarbak@yandex.ru

Статья поступила: 06.08.2024 **После доработки:** 03.10.2024 **Принята к публикации:** 03.10.2024

A MODERN APPROACH TO MICROSURGICAL ELIMINATION OF TONGUE DEFECTS USING COMPUTER DIGITAL PLANNING

Arbak A. Khachatryan¹✉, David N. Nazarian¹, Mikhail M. Chernenkiy¹, Victoria O. Dzhuganova¹, Alexander V. Fedosov¹, Georgiy K. Zakharov¹, Maksim B. Potapov¹, Olga I. Danishuk², Ekaterina V. Osipenko¹, Eugenia I. Mischeeva¹

¹ National Medical Research Center for Otolaryngology of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Federal Clinical Center for High Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

© А.А. Хачатрян, Д.Н. Назарян, М.М. Черненький, В.О. Джуганова, А.В. Федосов, Г.К. Захаров, М.Б. Потапов, О.И. Данищук, Е.В. Осипенко, Е.И. Михеева, 2024

Introduction. The treatment of malignant neoplasms of the oral mucosa implies a combined treatment, whose first stage generally involves surgery. However, the most common non-personalized surgical methods are based on resection of the tongue, often affecting more than half of the organ, which can lead to significant functional deficiency and disability of patients.

Objective. To demonstrate the possibility of tongue defect reconstruction using preoperative computer 3D planning through clinical cases.

Materials and methods. From 2021 to 2024, four patients with primary cancer of the lateral surface of the tongue were operated on using this methodology at the Maxillofacial Surgery Department of the NMICO FMBA of Russia. All patients underwent hemiglossectomy and preventive cervical lymphadenectomy on the affected side, with simultaneous reconstruction of the tongue using a radial forearm flap. The average age of the patients was 53 years; males outnumbered females by a ratio of 3:1. Patients presented with stages rT1-rT4; histological examination revealed no regional lymph node involvement (N0) in any patient. Preoperative instrumental examinations included: magnetic resonance imaging (MRI) of the soft tissues of the maxillofacial area with contrast enhancement; multislice computed tomography (MSCT) of the maxillofacial area with contrast enhancement; MSCT of the donor area (forearm) with contrast enhancement; Doppler ultrasound of the brachiocephalic trunk vessels and donor area vessels; transnasal endoscopic laryngoscopy with swallowing tests (three-swallow test) with video recording. All patients were surveyed preoperatively and postoperatively using EORT QLQ — H&N35, EORT QLQ — C30, FACT — H&N, MD Anderson, and VHI-10 questionnaires. Patients with abundant hair in the donor area underwent laser hair removal prior to hospitalization. After performing computer simulation of the surgical intervention using Slicer and Blender software, templates were printed on a Elegoo Saturn 2 printer. Assessment of speech and swallowing functions was carried out by a speech therapist specializing in these areas using the Pokrovsky protocol and Vospector-DSI software at both preoperative and postoperative stages. The attending physician performed anthropometry and video recording of patient complaints and speech at all stages of care. The postoperative period was without complications; nasogastric tubes were removed on the 12th day; the average hospital stay was 14 days.

Results. The flap survival rate was 100% across the entire series of observations. Oncological radicality was achieved at R0 for all patients. The average duration of the surgical intervention was 288 minutes. In three patients, the acoustic parameters of speech were within normal limits (in one patient, this parameter could not be assessed due to systemic speech underdevelopment caused by hearing impairment). The average syllable intelligibility coefficient according to Pokrovsky was 88%. All patients adapted to their usual diet and continued their professional activities. According to the results of the EORT QLQ — H&N35, EORT QLQ — C30, and FACT — H&N questionnaires, patients rated their quality of life as good in one case and excellent in three cases.

Conclusions. The developed algorithm for preoperative computer planning is promising. The use of surgical templates allowed for adequate oncological radicality, synchronized the simultaneous work of two surgical teams, reduced the duration of anesthetic assistance (with an average surgical intervention time of 288 minutes), and achieved good functional and aesthetic results. However, this methodology requires further refinement in a larger group of patients.

Keywords: tongue cancer; hemiglossectomy; microsurgery; radial flap; free flap; 3D reconstruction; tongue reconstruction; 3D printer

For citation: Khachatryan A.A., Nazaryan D.N., Chernenky M.M., Dzhuganova V.O., Fedosov A.V., Zakharov G.K., Potapov M.B., Danischuk O.I., Osipenko E.V., Mikheeva E.I. Modern approach in microsurgical elimination of tongue defects using computerized digital planning. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):98–105. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-98-105>

Funding: the study was performed without any sponsor support.

Compliance with ethical principles: the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki "Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects" of 1964 (ed. 2008). All patients signed a voluntary informed consent for the study.

Potential conflict of interest: the authors declare there is no conflict of interest.

✉ Arbak A. Khachatryan drarbak@yandex.ru

Received: 06.08.2024 **Revised:** 03.10.2024 **Accepted:** 03.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) головы и шеи занимают шестое место в структуре общей онкологической заболеваемости и в 90% случаев представлены плоскоклеточным раком. Рак ротовой полости является самым распространенным злокачественным новообразованием в области головы и шеи. Лидирующей локализацией всех опухолевых образований ротовой полости в 60% случаев является язык с одинаковой частотой поражения как правой, так и левой его половины [1–3]. В структуре онкологических заболеваний в период 2013–2020 гг. в России заболеваемость ЗНО слизистой полости рта составила по разным источникам порядка 1,9% [4].

Одним из основных способов лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости на первом этапе является хирургический метод. Резекция даже части языка приводит к существенному функциональному снижению качества жизни и значительно влияет на процесс глотания и речеобразования [5–10]. «Золотым стандартом» в лечении пациентов с дефектами языка является применение свободных реvascularизированных лоскутов на микрососудистых анастомозах [5, 10, 11].

В 1981 г. Yang описал способ применения кожно-фасциального лучевого лоскута предплечья (radial fasciocutaneous forearm flap) для устранения дефектов различных областей тела человека. В арсенале использования у реконструктивных хирургов этот способ стабильно занял свое место. Лоскут представляет собой тонкий пластичный материал с постоянной сосудистой анатомией и длинной сосудистой ножкой. В реконструкции языка лоскут применяется при дефектах, образующихся после гемиглоссектомии; для увеличения его объема забор может быть осуществлен с дополнительным количеством жировой ткани предплечья. Более того, за счет кожного нерва предплечья может быть осуществлена чувствительная реиннервация лоскута [12].

Описано множество техник выкройки кожно-фасциального лоскута предплечья (методика «spoon head», билобарные лоскуты) и адаптации лоскута к краям дефекта [13]. Однако данные способы не могут называться персонализированными в связи с тем, что они не поддаются математическому анализу и не содержат информации о заранее необходимых параметрах лоскута. Применение цифровых технологий в реконструктивной хирургии языка позволяет получить прогнозируемый и стандартизированный результат, способствующий сокращению

операционного времени вмешательства за счет возможности одновременной работы двух бригад [14].

Использование резекционных 2D-шаблонов-трафаретов, выкраиваемых интраоперационно, чаще всего из бумаги, при планировании забора мягкотканых ауто-трансплантатов имеет свои недостатки, а именно: невозможность заблаговременного проектирования шаблона в связи с тем, что создание трафарета происходит после иссечения опухолевого образования и визуализации дефекта языка и основано только на зрительном контроле хирурга. Данный момент обуславливает удлинение анестезиологического и операционного пособия ввиду невозможности одномоментной работы двух хирургических бригад. Недостатком методики 2D также является отсутствие информации на дооперационном этапе о планируемом объеме резекции языка и размере опухоли. Это связано с тем, что до хирургического вмешательства невозможно определить последующую потерю объема языка, связанную с проведением лучевой терапии и/или атрофией лоскута [15, 16]. Для решения этой задачи нами предложен и апробирован способ устранения дефектов языка мягкотканым лоскутом у онкологических больных, нуждающихся в резекции языка с одномоментной реконструкцией языка, на основании компьютерного 3D-планирования и создания резекционных шаблонов. Научная новизна подтверждена патентом на изобретение в России № 2024104882

«Способ устранения дефектов языка после частичной глоссэктомии», опубликованным 04.07.2024.

Цель исследования — на серии клинических случаев продемонстрировать возможность устранения дефектов языка с применением предоперационного компьютерного 3D-планирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2021 по 2024 г. в условиях отделения ЧЛХ НМИЦО ФМБА России по методике микрохирургического устранения дефектов языка с применением компьютерного цифрового 3D-планирования были прооперированы 4 пациента: трое мужчин и одна женщина с диагнозом «первичный рак боковой поверхности языка». Пациенты были представлены со стадиями развития опухолевого процесса pT1–pT4a, без поражения регионарных лимфатических узлов (N0), подтвержденными результатами гистологического исследования. Средний возраст больных составил 53 года. Всем пациентам была выполнена гемиглоссэктомия и профилактическая шейная лимфодиссекция на стороне поражения с одномоментной реконструкцией языка лучевым лоскутом предплечья. Сводные данные пациентов указаны в таблице 1.

Инструментальные методы исследования на предоперационном этапе включали: магнитно-резонансную томографию мягких тканей челюстно-лицевой области

Таблица 1. Сводные данные пациентов

Данные пациентов	Пациенты			
	1	2	3	4
Пол	Мужской	Мужской	Мужской	Женский
Возраст, лет	40	50	50	70
Локализация опухоли	Правая боковая поверхность языка	Левая боковая поверхность языка	Правая боковая поверхность языка, корень языка	Правая боковая поверхность языка
Стадия опухолевого процесса по TNM*	pT2N0M0	pT2N0M0	pT4aN0M0	pT1N0M0
Особенность резекции	Резекция правой боковой поверхности языка с сохранением кончика и корня языка	Резекция левой боковой поверхности языка с сохранением кончика и корня языка	Резекция правой боковой поверхности, кончика и корня языка	Резекция правой боковой поверхности языка с сохранением кончика и корня языка
Процент резекции от объема языка, %	40	40	60	40
Размеры лоскута длина/ширина, мм	50/40	57/72	71/65	60/40
Время забора лоскута, мин	125	115	90	130
Время резекции, мин	80	92	97	82
Время оперативного вмешательства, мин	310	270	295	280
Время госпитализации, койко-дни	13	14	15	14
Срок удаления назогастрального зонда, сут	12	12	12	12
Индекс Покровского, %	93	–	73	95
Послеоперационные осложнения	Венозный стаз лоскута	нет	нет	нет
Период наблюдения, мес.	21	16	16	6
Онкологический статус	Безрецидивное течение	Безрецидивное течение	Безрецидивное течение	Безрецидивное течение
Статус пациента на момент публикации статьи	жив	жив	жив	жив
Оценка качества жизни по самоопроснику (от 1 до 7 баллов)	6 (хорошо)	6 (хорошо)	6 (хорошо)	7 (отлично)

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * TNM — международная классификация онкологических опухолей, где T (tumor — опухоль) распространенность первичной опухоли, N (nodus — узел) наличие, отсутствие и распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах, M (отделенные метастазы), наличие или отсутствие отделенных метастазов.

с контрастным усилением (МРТ ЧЛО с КУ) для выяснения стадии процесса по критерию Т (международной классификации онкологических опухолей) и оценки распространения опухолевого процесса в тканях языка, мультиспиральную компьютерную томографию челюстно-лицевой области с контрастным усилением (МСКТ ЧЛО с КУ) для выбора реципиентных сосудов, определения сосудистого тока бассейна наружной сонной артерии и исключения внутрисосудистых патологий (окклюзии, тромбоза), мультиспиральную компьютерную томографию донорской области (предплечье) с контрастным усилением (МСКТ с КУ) для учета диаметра основных магистральных сосудов, выявления аномалий сосудистого русла и анатомических особенностей сосудов, ультразвуковую доплерографию сосудов брахиоцефального ствола и сосудов донорской области (УЗДГ). Для выбора донорской зоны (предплечье верхней конечности) проведена клиническая оценка проходимости артерий и коллатерального кровоснабжения кисти тестом Аллена. Для оценки функции глотания всем пациентам была выполнена трансназальная эндоскопическая ларингоскопия с глотательными пробами (трехглотковый тест) с видеофиксацией.

Все пациенты на предоперационном и постоперационном этапах были анкетированы по опросникам оценки качества жизни, рекомендованным Европейской организацией по исследованию и лечению рака головы и шеи (European organization for research and treatment of cancer (EORTC) quality of life questionnaires for head and neck module (QLQ-H&N35), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), с дополнительно включенными шкалами MD Doctor of medicine Anderson и The Voice Handicap Index (VHI-10), которые имеют более высокую специфичность для пациентов, перенесших лечение по поводу орофарингеального рака. Анкетирование проводилось на догоспитальном этапе и при каждом контрольном посещении через 1, 3, 6 и 12 мес. Пациентам с обильным волосатым покровом в области донорской зоны была проведена лазерная эпиляция на догоспитальном этапе. Оценка функций речи и глотания выполнялась штатным фониатром, специалистом по речи и глотанию с использованием протокола Покровского и программного обеспечения Vospector-DSI на предоперационном и постоперационном этапах [19]. Лечащим врачом проводилась антропометрия и видеофиксация речи пациентов и их жалоб на всех этапах курации. Тактика лечения для всех пациентов определялась на онкологическом консилиуме на базе Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна. Компьютерное моделирование оперативного вмешательства проводилось с использованием

программного обеспечения Slicer и Blender, печать шаблонов осуществлялась на 3D-принтере Formlabs 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За неделю до оперативного вмешательства было выполнено компьютерное предоперационное планирование на основании данных МСКТ ЧЛО, МРТ ЧЛО и МСКТ верхних конечностей. Для этого посрезово контурировались ткани языка с шагом в 5–7 срезов.

Далее на основании методов математической интерполяции с использованием программного обеспечения Slicer и Blender определялся выделенный объем образования с учетом отступа от границ опухоли 1,5 см для достижения краев границ резекции R0. Полученные данные преобразовывались в площадь поверхности и адаптировались к рельефу донорской руки, размещая поверхность шаблона-трафарета над осевыми сосудами (лучевые сосуды) для включения их в лоскут. Площадь поверхности лоскута увеличивали на 15% с учетом возможного сокращения лоскута после проведения лучевой терапии. Таким образом изготавливались два шаблона: резекционный, по которому проводилась гемиглоссэктомия, и шаблон-трафарет, по которому осуществлялась выкройка кожной площадки лучевого лоскута (рис. 1).

После согласования предоперационного планирования с оперирующими хирургами цифровой проект в виде STL (стереолитографической) модели отправлялся в печать на 3D-принтере Elegoo Saturn 2. Среднее время печати шаблонов занимало 40–50 мин.

Оперативные вмешательства проводились двумя бригадами хирургов по стандартному протоколу. Первая бригада хирургов выполняла абляцию опухоли языка с применением резекционного шаблона, шейную лимфодиссекцию, выделение реципиентных сосудов шеи (рис. 2).

Каждому пациенту была выполнена экстренная интраоперационная биопсия краев (6 препаратов) резекции, во всех случаях края резекции R0 (рис. 3).

Вторая бригада хирургов симультанно выделяла лучевой лоскут с использованием шаблона-трафарета. Среднее время резекционного этапа составляло 87 мин. Среднее время забора лоскута — порядка 115 мин. Выделение лучевого лоскута во всех случаях осуществлялось с включением в лоскут лучевой артерии и комитантных вен, а также латерального кожного нерва предплечья (рис. 4). После выделения лоскута проводилось отсечение сосудистой ножки трансплантата и перемещение трансплантата в ротовую полость.

Кожная площадка лоскута фиксировалась к оставшейся части языка наводящими швами, донорские

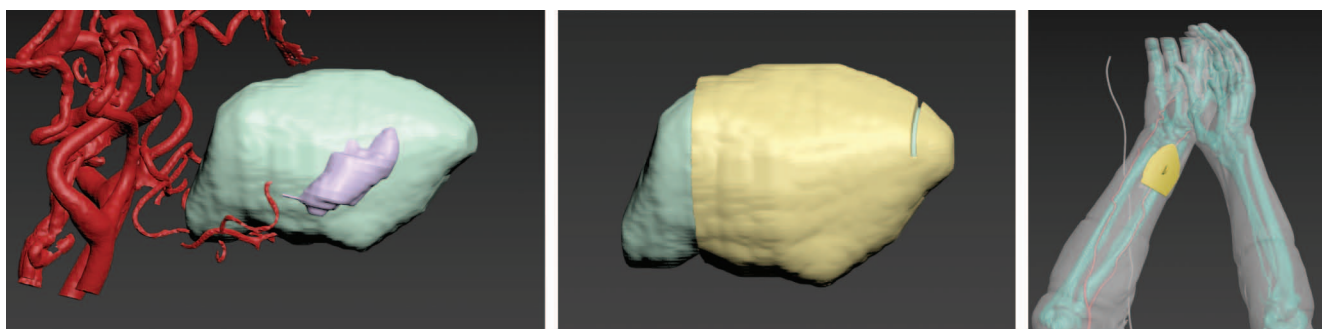


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Предоперационное компьютерное 3D-планирование

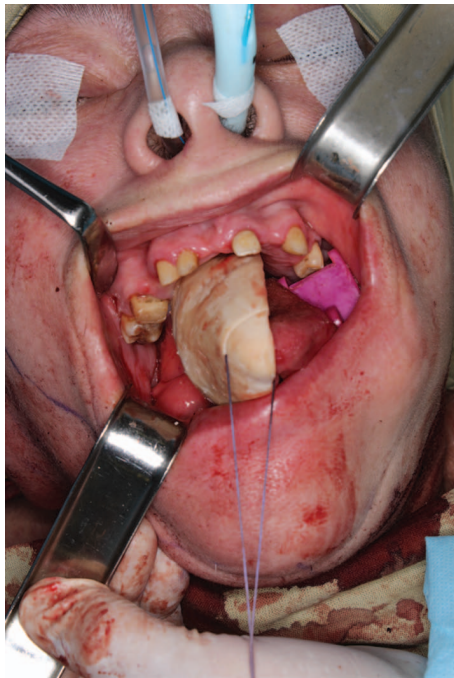


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Маркировка зоны резекции с использованием резекционного шаблона, визуализируется злокачественное новообразование языка, поражающее его боковую поверхность

сосуды проводились в тоннеле, сформированном в мягких тканях дна полости рта, после чего осуществлялся микрохирургический этап. Во всех случаях выполнялось анастомозирование лучевой артерии с лицевой артерией по типу анастомоза «конец в конец», аналогично анастомозировались комитантные вены с наружной яремной веной. На завершающем этапе выполнялась нейрорафия латерального кожного нерва и язычного нерва в двух случаях и подъязычного нерва (по типу «конец в бок») в двух случаях. Среднее время микрохирургического этапа составило 45 мин. После пуска кровотока оценивалось наполнение донорских сосудов визуальным и при помощи портативного доплера «Минидоп» («Биосс»). Лоскут адаптировали к оставшейся части языка резорбируемой нитью Викрил 3.0, после чего выполнялось послойное ушивание ран (рис. 5).

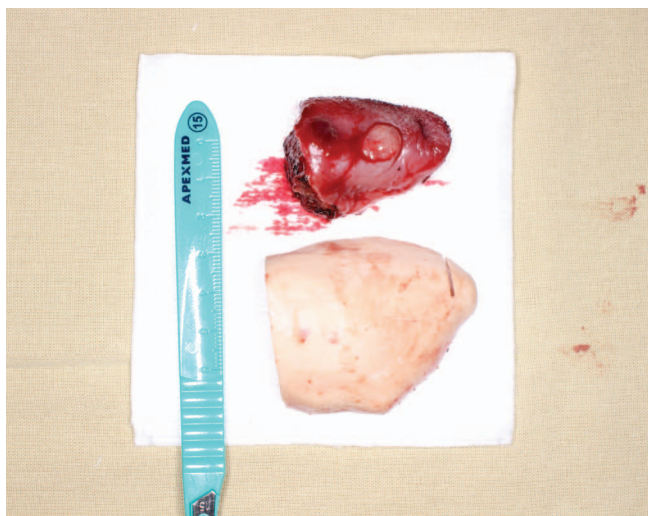


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Удаленный препарат языка

Послеоперационный период у большинства пациентов протекал без особенностей. Только у одного пациента спустя 3 ч после оперативного вмешательства отмечался венозный стаз лоскута, в связи с чем была проведена ревизионная операция с повторным выполнением венозных анастомозов. В дальнейшем у данного пациента послеоперационный период проходил без особенностей. Назогастральный зонд был удален у всех пациентов на 12-е сут, средний период пребывания пациентов в стационаре составил 14 сут (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время компьютерное моделирование широко применяется в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии для устранения костных дефектов челюстно-лицевой области, позволяя производить сложные реконструктивные операции с заранее прогнозируемым результатом. Однако в устранении мягкотканых дефектов челюстно-лицевой области применение хирургических шаблонов остается малоизученным. Сложность применения данной методики и планирования мягкотканых аутоотрансплантатов заключается в отсутствии стабильных опорных костных элементов, необходимости восстановления не только объема тканей, но и обеспечения их должной мобильности [14].

Первое применение резекционных шаблонов, а именно резекционных 2D-шаблонов-трафаретов, при планировании забора мягкотканых аутоотрансплантатов для восполнения дефицита тканей языка было впервые описано R.M. Baskin и соавт. [15].

Необходимо отметить, что в отечественной литературе результаты применения компьютерного планирования и шаблонной хирургии для устранения мягкотканых дефектов языка и дна полости рта не описаны, а в зарубежной литературе нами было найдено лишь две оригинальные статьи, освещающие данную проблематику [16, 17].



Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Маркировка лоскута с применением шаблона-трафарета. Лучевой лоскут на сосудистой ножке

Рисунок подготовлен авторами

Рис. 5. Вид лоскута после ушивания раны и запуска кровотока

Наиболее близким к апробированному нами подходу является метод, представленный Н. Koumoullis, который впервые предложил способ использования 3D-моделирования и шаблонной хирургии для осуществления реконструкции языка после глоссэктомии с использованием персонализированного пациент-ориентированного планирования реконструкции мягких тканей (Personalised pAtient-specific plaNning of SOft tissue reconstruction) PANSOFOS [16]. Автор отмечал возможность индивидуальной реконструкции мягких тканей головы и шеи мягкотканым аутоотрансплантатом с использованием 3D-планирования. При этом недостатком предложенной им методики являлась невозможность на дооперационном этапе прогнозирования планируемого объема резекции языка и установления потери объема органа после лучевой терапии и/или атрофии лоскута.

В исследованиях Н. Lu, J. Qin, R. Yue, C. Liu и соавт. описан метод визуализации опухоли с использованием данных компьютерной томографии для выполнения прецизионной резекции опухолей средней линии языка без нарушения кровотока по лицевым артериям. Однако данная методика не подразумевала применения хирургических шаблонов [17].

Р. Sinha и соавторы предложили метод визуализации опухоли языка путем печати на 3D-принтере физической модели языка пациента с выделением альтернативным цветом опухоли на предоперационном этапе, что позволяет хирургам лучше оценить степень



Рисунок подготовлен авторами

Рис. 6. Вид лоскута после ушивания раны и запуска кровотока

распространения опухолевого процесса. Однако данный подход не включал в себя изготовления ни резекционных шаблонов, ни шаблонов для выкройки свободного лоскута [18].

При апробации вышеописанного подхода (предоперационного планирования мягкотканых реконструктивных аутоотрансплантатов) нами и рядом авторов [19] отмечено существенное уменьшение времени оперативного вмешательства, что значительно снижает интраоперационные риски для пациента и уменьшает финансовые затраты на анестезиологическое пособие.



Рисунок подготовлен авторами

Рис. 6. Антропфотометрия через месяц после операции

Описанный нами подход устранения дефекта языка после удаления злокачественного новообразования с применением компьютерного цифрового планирования позволяет точно (с погрешностью 0,2 мм) определить границы опухоли, предварительно выполнив оперативное вмешательство в цифровом поле. Для обеспечения необходимой онкологической радикальности (чистых краев) резекционный шаблон включает в себя такой параметр, как онкологический отступ в 1,5 см от опухоли. Трафарет для выкройки кожно-фасциального лоскута, созданный с учетом объема резецируемой части языка, имеет увеличенный на 15% объем для нивелирования постоперационного рубцевания и сокращения объема лоскута.

Несмотря на наличие современных протоколов подавления артефактов от металлических ортопедических реставраций при проведении лучевых методов диагностики головы и шеи, не у всех пациентов удавалось достичь объективной картины визуализации мягких тканей языка и дна полости рта. У большинства наших пациентов на момент обращения в ротовой полости имелись металлические ортопедические конструкции (золото, кобальт-хромовый сплав). С целью нивелирования артефактов при лучевых методах диагностики (МРТ, МСКТ) после клинического осмотра ротовой полости штатным стоматологом-ортопедом выполнялось удаление всех металлических ортопедических конструкций и замена их на пластмассовые коронки.

Проблема подвижности языка и изменения его объема из-за сокращения мышц на этапе лучевой диагностики остается важной задачей, решение которой будет представлено в последующих исследованиях. Для стандартизации предоперационного планирования представляется актуальной необходимость создания специализирован-

ных протоколов положения языка в ротовой полости на диагностических этапах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами методика компьютерного 3D-планирования является перспективной и реализует возможность точного проектирования предоперационного плана хирургического вмешательства. Данный подход демонстрирует возможность применения операционных шаблонов для достижения адекватной онкологической радикальности (за счет заранее спланированной зоны резекции), синхронизации работы двух хирургических бригад, сокращения времени анестезиологического пособия (среднее время оперативного вмешательства 288 мин), что позволяет достичь хороших функциональных и эстетических результатов. Применение резекционного шаблона позволяет удалить новообразование в соответствии с онкологическими принципами, а шаблон-трафарет — точно обозначить форму и объем свободного микрохирургического лоскута, который в дальнейшем используется для устранения дефекта языка. Ввиду подвижности языка и изменчивости его формы требуется создание новых протоколов предоперационной инструментальной диагностики для стандартизации положения органа в ротовой полости. Данный подход хирургического вмешательства является перспективным направлением, однако требует усовершенствования и апробации на большей группе пациентов ввиду поиска новых реконструктивных операций с целью улучшения функциональных результатов, снижения травматичности без ущерба онкологической радикальности. В настоящее время очевидна необходимость дальнейшего развития указанного направления.

Литература / References

1. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon.* 2020;66(12):100988. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>
2. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):458–63. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>
3. Stepan KO, Mazul AL, Larson J, Shah P, Jackson RS, Pipkorn P, et al. Changing Epidemiology of Oral Cavity Cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;168(4):761–8. <https://doi.org/10.1177/01945998221098011>
4. Рыхлевич АА. Общая заболеваемость злокачественными новообразованиями слизистой полости рта в Российской Федерации за 2013–2020 годы. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2022;4:689–705. Rychlevich AA. Total incidence of oral mucosal malignancies in the Russian Federation in 2013–2020. *Current problems of health care and medical statistics.* 2022;4:689–705 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-689-705>
5. Yi CR, Jeong WS, Oh TS, Koh KS, Choi JW. Analysis of speech and functional outcomes in tongue reconstruction after hemiglossectomy. *Journal of Reconstructive Microsurgery.* 2020;36:507–13. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709493>
6. Engel H, Huang JJ, Lin CY, Lam W, Kao HK, Gazyakan E, Cheng MH. A strategic approach for tongue reconstruction to achieve predictable and improved functional and aesthetic outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):1967–77. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f44742>
7. Lam L, Samman N. Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction—a systematic review. *Oral Oncol.* 2013;49(6):507–24. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.03.001>
8. Chang EI, Yu P, Skoracki RJ, Liu J, Hanasono MM. Comprehensive analysis of functional outcomes and survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):3061–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4386-6>
9. Ihara Y, Tashimo Y, Nozue S, Iizumi Y, Fukunishi Y, Saito Y, Shimane T, Takahashi K. Changes in Oral Function and Quality of Life in Tongue Cancer Patients Based on Resected Area. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(8):2549–57. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.8.2549>
10. Gilbert RW. Reconstruction of the oral cavity; past, present and future. *Oral Oncol.* 2020;108:104683. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104683>
11. Haughey BH. Tongue reconstruction: concepts and practice. *Laryngoscope.* 1993;103(10):1132–41. <https://doi.org/10.1288/00005537-199310000-00010>
12. Chepeha DB, Teknos TN, Shargorodsky J, Sacco AG, Lyden T, Prince ME, Bradford CR, Wolf GT. Rectangle tongue template for reconstruction of the hemiglossectomy defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(9):993–8. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.9.993>
13. Absolon KB, Rogers W, Aust JB. Some historical developments of the surgical therapy of tongue cancer from the seventeenth to the nineteenth century. *Am J Surg.* 1962;104:686–91. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(62\)90419-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(62)90419-1)
14. Jacek B, Maciej P, Tomasz P, Agata B, Wiesław K, Radosław W,

- et al. 3D printed models in mandibular reconstruction with bony free flaps. *J Mater Sci Mater Med*. 2018;29(3):23–5. <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6029-5>
15. Baskin RM, Seikaly H, Sawhney R, Danan D, Burt M, Idris S, et al. Tongue reconstruction: Rebuilding mobile three-dimensional structures from immobile two-dimensional substrates, a fresh cadaver study. *Head Neck*. 2019;41(10):3693–99. <https://doi.org/10.1002/hed.25889>
 16. Koumoullis H, Burley O, Kyzas P. Patient-specific soft tissue reconstruction: an IDEAL stage I report of hemiglossectomy reconstruction and introduction of the PANSOFOS flap. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(6):681–6. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.04.017>
 17. Lu H, Qin J, Yue R, Liu C, Li S, Wu D. Application of 3D reconstruction for midline glossectomy in OSA patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(3):925–31. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05783-5>
 18. Sinha P, Bylapudi BP, Puranik P, Subash A, Rao V. 3D Patient-Specific Biomechanical Model of the Tongue for the Management of Tongue Tumors: Conceptualization to Reality. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022;56(4):559–63. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.37039>
 19. McCarty JL, Corey AS, El-Deiry MW, Baddour HM, Cavazuti BM, Hudgins PA. Imaging of Surgical Free Flaps in Head and Neck Reconstruction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(1):5–13. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5776>
 20. Покровский НБ. Расчет и измерение разборчивости речи. *Связьиздат* 1962;392. Pokrovskii NB. Raschet i izmerenie razborchivosti rechi. *Svyazizdat*. 1962;392. (In Russ).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Хачатрян — анализ литературы, хирургический этап, курация пациентов; Д.Н. Назарян — планирование исследования, хирургический этап; М.М. Черненький — предоперационное компьютерное планирование; В.О. Джуганова — анализ литературы, подготовка черновика рукописи; А.В. Федосов — сбор данных, хирургический этап; Г.К. Захаров — сбор данных, хирургический этап; М.Б. Потапов — сбор данных, хирургический этап; О.И. Данищук — анализ данных; Е.В. Осипенко — анализ данных, логопедическая реабилитация; Е.И. Михеева — подготовка черновика рукописи, логопедическая реабилитация.

ОБ АВТОРАХ

Хачатрян Арбак Арманович

<https://orcid.org/0000-0002-3066-8373>
drarbak@yandex.ru

Назарян Давид Назаретович, д-р мед. наук,

<https://orcid.org/0000-0001-9423-2221>
craniofacial@yandex.ru

Черненький Михаил Михайлович

<https://orcid.org/0000-0002-9583-5291>
3d.model@mail.ru

Джуганова Виктория Олеговна

<https://orcid.org/0000-0002-1823-4361>
viktorijadzbuganova@gmail.com

Федосов Александр Викторович

<https://orcid.org/0000-0002-0929-7723>
dr.fedosov@mail.ru

Захаров Георгий Карленович

<https://orcid.org/0000-0002-3406-2088>
geza86@mail.ru

Потапов Максим Борисович

<https://orcid.org/0000-0002-2405-0104>
viktorijadzbuganova@gmail.com

Данищук Ольга Игоревна

<https://orcid.org/0000-0002-0022-4923>
danolga@mail.ru

Осипенко Екатерина Владимировна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-9548-5730>
nxhosipenko71@yandex.ru

Михеева Евгения Игоревна

<https://orcid.org/0000-0001-9306-7818>
jenya.skvortsova@gmail.com

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-106-112>

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН, У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Н.А. Романенко[✉]

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Центральный венозный катетер (ЦВК) позволяет обеспечить интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию у онкологических больных, но постановка и эксплуатация катетера нередко ассоциированы с осложнениями.**Цель.** Определить частоту осложнений, ассоциированных с ЦВК, у пациентов с заболеваниями системы крови.**Материалы и методы.** Включено 3115 больных и 46 доноров костного мозга. Правая подключичная вена катетеризована 2600 (82,2%) пациентам, левая — 552 (17,5%), внутренняя яремная — 9 (0,3%). Всем лицам проведен рентгенологический контроль, при подозрении на инфекцию проводилось бактериологическое исследование крови.**Результаты.** Выявлены ранние осложнения в виде гематомы у 4,0% больных, кровотечения — у 2,3%, пункции подключичной артерии — у 2,7%, боли и парестезии верхней конечности — у 1,7%, лимфорей — у 1,4%, слабости, коллапса — у 1,2%, экстравазации — у 1,1%, тромбирования катетера — у 1,1%; реже выявлен пневмоторакс — у 0,2%, аллергическая реакция на анестетик — у 0,1%. Отсроченные осложнения в виде инфильтрата, флебита, тромбоза диагностированы у 2,7% пациентов, бактериемия — у 2,4%, отсроченное кровотечение — у 0,4%. Среди инфекций чаще выявлялись грамположительные микроорганизмы — в 61,8% случаев, грамотрицательные — в 29,7% ($p < 0,01$), редко грибковые возбудители — в 8,5% ($p < 0,001$). В 0,5% случаев не удалось катетеризовать центральную вену из-за анатомических особенностей пациента.**Выводы.** Анализ катетеризации магистральных вен у пациентов с заболеваниями системы крови позволил констатировать среди ранних осложнений большую частоту гематом, кровотечений, пункций подключичной артерии. Среди отсроченных осложнений — инфильтрат, флебит, бактериемию. При инфекционных осложнениях преобладали грамположительные инфекционные агенты.**Ключевые слова:** центральный венозный катетер; бактериемия; гематома; кровотечение; инфекция; пункция артерии; пневмоторакс**Для цитирования:** Романенко Н.А. Изучение частоты осложнений, ассоциированных с катетеризацией центральных вен, у пациентов с заболеваниями системы крови. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):106–112. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-106-112>**Финансирование:** работа выполнена без спонсорской поддержки.**Соответствие принципам этики:** исследование и публикация статьи одобрены на заседании Локального этического комитета ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России (протокол № 7 от 01.02.2024). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на исследование.**Потенциальный конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.✉ Романенко Николай Александрович rom-nik@yandex.ru

Статья поступила: 19.06.2024 После доработки: 12.09.2024 Принята к публикации: 16.09.2024

STUDY OF COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH CENTRAL VEIN CATHETERIZATION IN PATIENTS WITH BLOOD DISORDER

Nikolay A. Romanenko[✉]

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Introduction. Central venous catheter (CVC) provides intensive infusion and transfusion therapy in cancer patients, but catheter placement and operation are often associated with complications.**Objective.** To determine the incidence of complications associated with CVC in patients with blood disorders.**Materials and methods.** The study involved 3115 patients and 46 bone marrow donors. The right subclavian vein was catheterized in 2600 (82.2%) patients, the left subclavian vein in 552 patients (17.5%), and the internal jugular vein in 9 patients (0.3%). All persons underwent radiologic control; bacteriological blood examination was performed in case of suspected infection.**Results.** Early revealed complications were: hematoma in 4.0% of patients; bleeding — in 2.3%; subclavian artery puncture — in 2.7%; pain and paresthesia of the upper limb — in 1.7%; lymphorrhea — in 1.4%; weakness / collapse — in 1.2%; extravasation — in 1.1%; catheter thrombosis — in 1.1%; less frequently, pneumothorax was detected in 0.2% of patients; allergic reaction to anesthetic — in 0.1%. Delayed complications (infiltrate, phlebitis, thrombophlebitis) were diagnosed in 2.7% of patients, bacteremia — in 2.4%, delayed bleeding — 0.4%. Among infections, Gram positive microorganisms were more frequently detected in 61.8% of cases, Gram negative in 29.7% ($p < 0.01$), and rarely fungal pathogens in 8.5% ($p < 0.001$). It was not possible to catheterize the central vein due to anatomical features of the patient in 0.5% of cases.**Conclusions.** The analysis of trunk vein catheterization in patients with blood disorders established a high rate of hematomas, bleeding, subclavian artery punctures; among delayed complications, infiltrate, phlebitis, and bacteremia. Infectious complications demonstrated a prevalence of Gram-positive infectious agents.**Keywords:** central venous catheter; bacteremia; bleeding; hematoma; infection; arterial puncture; pneumothorax**For citation:** Romanenko N.A. Study of complications associated with central vein catheterization in patients with blood disorder. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):106–112. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-106-112>**Funding:** the study was performed without external funding.**Compliance with ethical principles:** the study and the publication of the article were approved at the meeting of the Local Ethical Committee of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation (protocol No. 7 of 01.02.2024). All patients signed voluntary informed consent for the study.**Potential conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.✉ Nikolay A. Romanenko rom-nik@yandex.ru

Received: 19 June 2024 Revised: 12 Sept 2024 Accepted: 16 Sept 2024

© Н.А. Романенко, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Ведение пациента с заболеванием системы крови на современном этапе часто требует адекватного венозного доступа, который может быть обеспечен благодаря использованию центральных венозных катетеров (ЦВК). Применение ЦВК у пациентов позволяет вводить различные инфузионные среды, гемокомпоненты, химиопрепараты непосредственно в просвет центральной вены, что обеспечивает возможность введения больших объемов жидкости и круглосуточной инфузии лекарственных препаратов, проведения парентерального питания, заготовки гемопоэтических стволовых клеток, а также мониторингирования центрального венозного давления и клиничко-лабораторных показателей. При этом введение химиопрепаратов в периферическую вену не исключает их экстравазацию в окружающие мягкие ткани с риском развития инфильтрата или некроза и последующего формирования рубцов [1].

Обеспечение центрального венозного доступа с использованием ЦВК у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии широко распространено с 70–80-х годов XX века. Это дало возможность при необходимости быстро восполнять объем циркулирующей крови и плазмы при кровопотерях, шоках, что значительно улучшило качество жизни пациентов ввиду отсутствия необходимости многократных повторных венепункций, особенно при низком венозном давлении и слабой выраженности периферических вен [1, 2].

Процедура постановки ЦВК относится к хирургическим вмешательствам и часто сопряжена с развитием осложнений, таких как гематомы, кровотечения, пункции артерии, пневмоторакс, венозный тромбоз, присоединение вторичных инфекций вплоть до развития бактериемии или сепсиса, а при постановке некоторых порт-систем возможен даже отрыв имплантированного катетера с его миграцией в правое предсердие [2–6]. По данным некоторых авторов [2, 3, 7], частота осложнений, ассоциированных с катетеризацией центральных вен, достигает 15–25% и зависит от анатомо-топографических особенностей строения сосудов, состояния системы гемостаза у больного, а также техники постановки ЦВК. Кроме того, повышается риск тромботических и инфекционных осложнений при длительном использовании венозного катетера, особенно в период проведения противоопухо-

левой терапии. Поэтому у пациентов с нарушениями в системе гемостаза (тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание — ДВС-синдром), с иммунодефицитом, нейтропенией требуется особо строгое соблюдение условий асептики на всех этапах эксплуатации ЦВК, в том числе при использовании асептической техники ANTT (Aseptic Non-Touch Technique) [8–10].

Цель исследования — определить частоту осложнений, ассоциированных с центральным венозным катетером, у пациентов с заболеваниями системы крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование частоты распространенности осложнений, ассоциированных с постановкой ЦВК, в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с заболеванием системы крови, подписавшие информированное добровольное согласие на постановку ЦВК. Кроме того, были включены здоровые доноры гемопоэтических стволовых клеток. Исключались больные, которые отказались подписать информированное согласие, лица, не достигшие возраста 18 лет, а также пациенты, у которых не было установлено онкогематологических заболеваний или апластической анемии.

Исследовались карты стационарного больного 3161 пациента, которым проведена катетеризация центральных вен. Все они находились на лечении в гематологической клинике института в период с 2003 по 2023 год. Из них обследовано 3115 пациентов с заболеваниями системы крови и 46 доноров костного мозга.

Возраст больных составил 18–89 лет (Me = 53 года), доноров — 29–57 лет (Me = 41 год). Пациенты, которым проведены постановки ЦВК, имели следующие основные диагнозы: В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), миелодиспластический синдром (МДС), множественная миелома (ММ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический миелолейкоз в фазе бластного криза (ХМЛ-БК), миелодиспластический синдром / миелопролиферативное новообразование (МДС/МПН), неходжкинская лимфома (НХЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ) и апластическая анемия (АА). Распределение пациентов с ЦВК по соответствующим нозологиям представлено на рисунке 1.

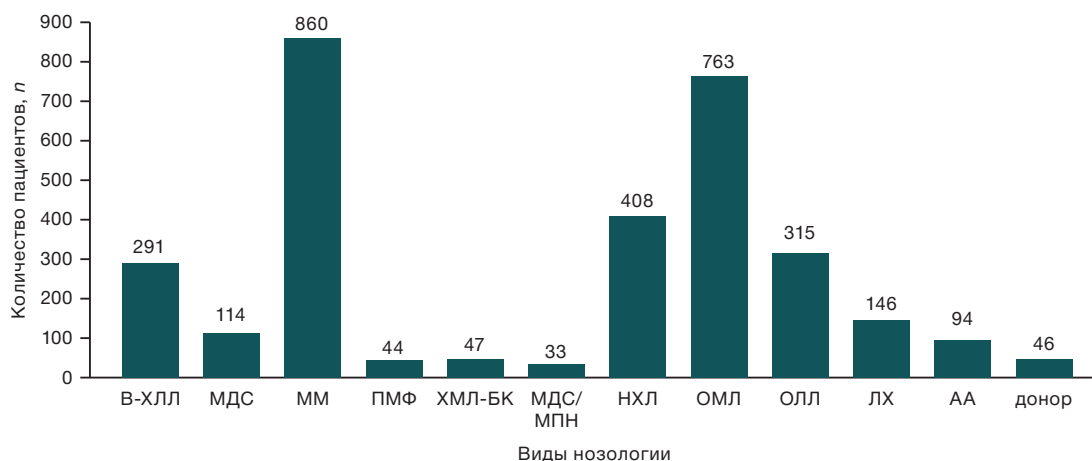


Рисунок подготовлен автором по собственным данным

Рис. 1. Распределение пациентов с установленным ЦВК в зависимости от заболевания

В качестве анестезии использовался 1% раствор лидокаина объемом 10–15 мл (у 99,1% пациентов) или 0,5% раствор новокаина объемом до 10–15 мл (у 0,9% пациентов). Постановка ЦБК была проведена в правую подключичную вену 2600 (82,2%) пациентам, в левую подключичную вену — 552 (17,5%) и 9 (0,3%) больным — в правую внутреннюю яремную вену. Левую подключичную или правую внутреннюю яремную вену катетеризировали пациентам, у которых в анамнезе была информация о ранее неудачных попытках постановки ЦБК, либо при технических трудностях выполнения манипуляции в данный момент.

Выбор центрального венозного катетера осуществлялся с учетом объема предполагаемых инфузий, длительности лечения и с учетом выбора дальнейших манипуляций (проведение химиотерапии, гемотрансфузии, заготовка периферических стволовых клеток). Для катетеризации магистральных вен использовались

преимущественно катетеры фирмы B.BRAUN (Германия) Certofix® Duo S 720 для пациентов с заболеваниями системы крови и Certofix® Duo PA M 1220 — для доноров стволовых клеток.

Эффективность процедуры катетеризации центральной вены оценивалась путем ретроградного тока крови в шприц, визуального осмотра, рентгенографии; при необходимости процедура проводилась под контролем данных УЗИ. На рисунках представлены рентгенограммы, позволяющие визуализировать местоположение концевой (дистального) сегмента катетера. Ниже показано нормальное расположение катетера (рис. 2).

Рентгенологическое исследование позволяло своевременно диагностировать неправильную локализацию ЦБК: экстравазацию, расположение катетера вне сосуда (рис. 3). При выявлении экстравазации катетер удалялся и проводилась постановка ЦБК во внутреннюю яремную вену или в подключичную вену с противоположной стороны.

Вертикальное положение ЦБК концевой сегмента во внутренней яремной вене подтверждалось рентгенологически (рис. 4). Если ЦБК стоял вертикально, он нередко сохранялся для проведения непродолжительной терапии. Если же требовалась заготовка периферических стволовых клеток или планировалось проведение высокодозной химиотерапии, ЦБК удалялся и ставился с противоположной стороны из-за риска развития флебита и тромбоза.

При развитии лихорадки ($>38^{\circ}\text{C}$) и подозрении на присоединение инфекций, ассоциированных с ЦБК, проводилась эксфузия крови непосредственно из вены пациента или из катетера с последующим проведением бактериологического анализа, для чего кровь вносилась в один или несколько флаконов с питательной средой (тиогликолевая среда — для крови; сахарный бульон, среда Сабуро, тиогликолевая среда — для биообразца из катетера).

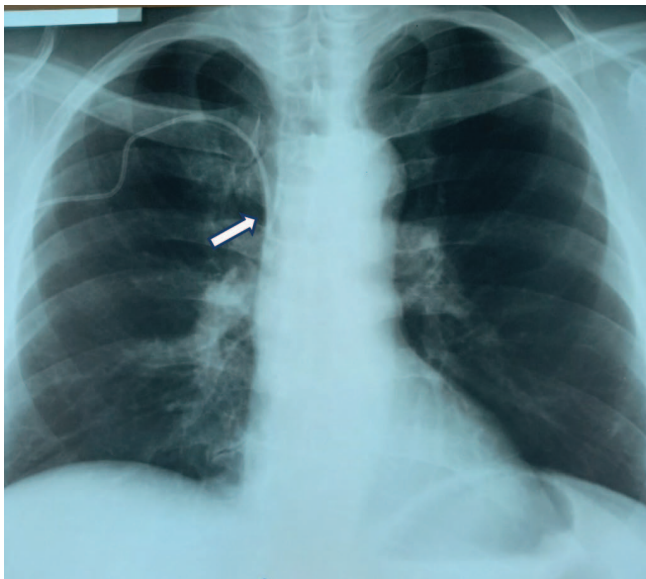


Рисунок подготовлен автором по собственным данным

Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки пациента после правильной катетеризации правой подключичной вены (стрелкой показан дистальный сегмент катетера)

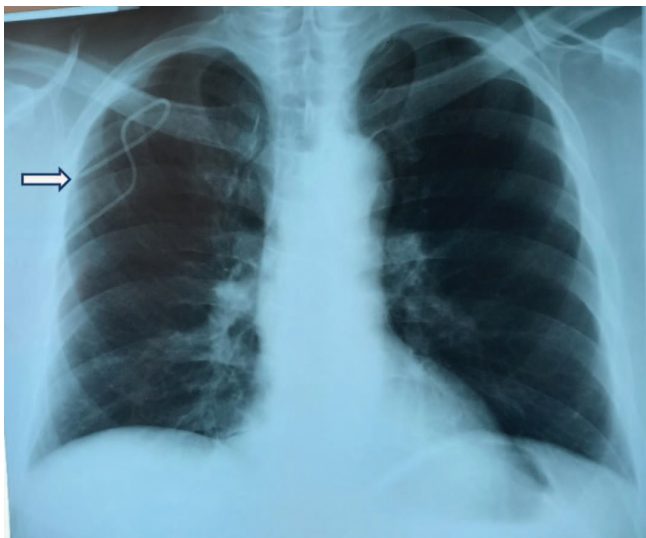


Рисунок подготовлен автором по собственным данным

Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки: экстравазация центрального венозного катетера вне подключичной вены (катетер локализован вне подключичной вены)



Рисунок подготовлен автором по собственным данным

Рис. 4. Рентгенограмма шеи и верхнего отдела грудной клетки больного после постановки ЦБК из правого подключичного доступа — вертикальное расположение катетера во внутренней яремной вене (стрелкой показан дистальный сегмент катетера)

Для идентификации возбудителя и определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам биоматериал переносился на дифференцирующие среды. Кроме того, исследовался уровень прокальцитонина в крови, позволяющий в кратчайшие сроки обнаружить развитие бактериального сепсиса и дифференцировать инфекционный процесс в зависимости от состава анаэробной и аэробной микрофлоры. При выявлении инфекции, ассоциированной с ЦВК, катетер удался и проводилась антибактериальная терапия.

Все осложнения, ассоциированные с ЦВК, разделены на непосредственно связанные с процедурой постановки катетера и отсроченные, т.е. связанные с уходом за катетером, а также с нарушениями в системе гемостаза, иммунитета.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и SPSS Statistic 22 в среде Windows 2016. Выборки проверялись на нормальность распределения с помощью критерия согласия типа Колмогорова — Смирнова, достоверным считался уровень статистической значимости $p > 0,2$. Вычислялись среднее значение (M), стандартное отклонение (m), медиана (Me). Сравнение долей проводилось с использованием углового преобразования Фишера (ϕ). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 46 здоровых доноров костного мозга клинически значимых осложнений, связанных с катетеризацией центральных вен, не задокументировано ни в одном случае. Лишь у одной пациентки была отмечена слабость на введение анестетика (лидокаина); данный симптом купирования самостоятельно через 15 мин после катетеризации. У 46 здоровых доноров костного мозга длительность нахождения ЦВК в вене составляла $1,2 \pm 0,1$ дня (1–3 дня).

У пациентов с заболеваниями системы крови ($n = 3115$) отмечались осложнения, непосредственно связанные с техникой постановки (в основном механического характера) или нарушением гемостаза (кровотечения, гематомы, тромбозы); отсроченные осложнения, связанные с присоединением вторичной инфекции, обусловленные дефектами ухода за ЦВК и/или иммунной системы у пациентов. Среди осложнений, зарегистрированных на этапе установки ЦВК или после него, наблюдались проколы (пункции) артерии, гематомы, кровотечение из катетерного хода, пневмоторакс, пневмомедиастинум, кровохарканье, неправильное расположение катетера (экстравазация), лимфорея, боль, парестезии на стороне катетеризации, сосудистая (общая слабость, коллапс) и аллергическая реакция (крапивница, отек Квинке) на анестетик, а также инфекционно-воспалительные осложнения (инфильтрат, флебит, тромбофлебит, бактериемия и сепсис). К нежелательным также отнесены загиб катетера (образование узла), нарушение целостности катетера и обструкция (тромбирование) катетера. Последние не являются осложнениями для больного, но проведение дальнейшей инфузии через такой катетер невозможно и требуется удаление ЦВК. Кроме того, 16 (0,5%) пациентам не удалось поставить катетер по причине анатомических особенностей расположения сосудов.

Характер и частота осложнений, ассоциированных с постановкой ЦВК, зависели от анатомических особенностей строения сосудов у пациента, техники постановки

ЦВК, сосудистого доступа, опыта врача, особенностей течения самого заболевания (цитопения, коагулопатия) и ухода за катетером. В целом было отмечено 702 нежелательных явления, что составило 22,5%. Данные об осложнениях, ассоциированных с постановкой ЦВК и уходом за ним, представлены в таблице 1.

Данные таблицы свидетельствуют о невысокой частоте осложнений у пациентов. Обращает на себя внимание частое развитие гематом — в 4,0% случаев ($p < 0,01$), кровотечений из места катетера, непосредственных и отсроченных кровотечений — 2,3% ($p < 0,05$) и 0,4% соответственно, пункции подключичной артерии в 2,7% случаев ($p < 0,01$), развития инфильтрата, флебита, тромбофлебита в 2,7% случаев ($p < 0,01$) и бактериемии или сепсиса у 2,4% пациентов ($p < 0,01$). Остальные осложнения констатированы значительно реже. Такие опасные осложнения, как пневмоторакс и пневмомедиастинум, выявлены лишь у 6 (0,2%) и у 1 (0,03%) больных. При диагностировании напряженного пневмоторакса необходимо дренировать плевральную полость для эвакуации из нее воздуха.

Для иллюстрации одного из редких, но потенциально опасных осложнений представлена рентгенограмма 52-летнего пациента с двусторонним напряженным пневмотораксом: в верхних отделах с обеих сторон грудной клетки легочный рисунок не прослеживается (рис. 5). Больному проведено дренирование плевральной полости в 6 межреберье по среднеподмышечной линии с обеих

Таблица 1. Осложнения, ассоциированные с постановкой ЦВК и уходом за ним ($n = 3115$)

Вид осложнения	Количество осложнений ($n = 702$)	Частота осложнений (%)
Прокол (пункция) подключичной артерии	85	2,7*
Гематома	124	4,0*
Кровотечение, возникшее сразу после постановки ЦВК	71	2,3*
Отсроченное кровотечение (через 2 ч и более)	12	0,4
Пневмоторакс	6	0,2
Пневмомедиастинум	1	0,03
Кровохарканье	2	0,06
Экстравазация ЦВК	35	1,1
Лимфорея	43	1,4
Боль, парестезия в верхней конечности	53	1,7
Слабость, коллапс (реакция на анестетик)	38	1,2
Аллергическая реакция на анестетик	3	0,1
Инфильтрат, флебит, тромбофлебит	83	2,7*
Бактериемия, сепсис	76	2,4*
Загиб ЦВК	6	0,2
Нарушение целостности катетера (трещина, излом ЦВК)	14	0,4
Обструкция (тромбоз) катетера	34	1,1
Невозможность постановки ЦВК (анатомические особенности)	16	0,5

Таблица подготовлена автором по собственным данным

Примечание: ♦ — различия, статистически значимые при $p < 0,01$, * — различия, статистически значимые при $p < 0,05$.



Рисунок подготовлен автором по собственным данным

Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки пациента — двусторонний напряженный пневмоторакс

сторон для декомпрессии. Полное восстановление наступило на 2-е сут. Частота таких осложнений при постановке ЦВК составляет менее 1%.

Проявление осложнений в виде инфекционного процесса отмечалось в месте входа катетера по наличию инфильтрации с гиперемией, иногда с экссудатом, отделяемым из раны, болезненностью в месте установки ЦВК, появлением уплотнения или отека в месте входа ЦВК и/или по его протяжению с усилением болезненности. При глубоком распространении инфекционного процесса регистрировался флебит, проявляющийся эритемой, уплотнением, болями по ходу вены, где был расположен ЦВК, повышением температуры тела у пациента. У части пациентов флебит переходил в инфекцию кровотока с развитием bacteriemia или сепсиса.

В ходе исследования выявлено, что инфекции кровотока у больных развивались спустя 3–7 дней после катетеризации и чаще были обусловлены грамположительной микрофлорой — коагулазонегативным эпидермальным стафилококком (*Staphylococcus epidermidis*), вероятно,

по причине дефекта в уходе за ЦВК, а в более поздние сроки — чаще грамположительным коагулазопозитивным стафилококком (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательными возбудителями и грибами (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. и др.), вероятно, обусловленными попаданием в организм при эксплуатации катетера во время инфузий, а также гематогенным путем (не связанным с установкой ЦВК). У 76 пациентов удалось идентифицировать возбудитель при бактериологическом исследовании крови (соответствующие данные представлены в таблице 2). При этом у 13 больных бактериологическое исследование позволило выделить одновременно 2–3 патогена, что в сумме составило 94 случая положительной идентификации микробной культуры.

Среди инфекционных патогенов, выделенных из гемокультуры у пациентов с осложнениями, в 61,8% случаев регистрировались грамположительные микроорганизмы (*Staph. Epidermidis* и *Staph. Aureus* и др.), в 29,7% случаев ($p < 0,01$) — грамотрицательные (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. и др.), в 8,5% случаев ($p < 0,001$) инфицирование вызывали грибковые возбудители (*Candida albicans* и др.). Для наглядности основной спектр выявленных микроорганизмов представлен на диаграмме (рис. 6).

Таким образом, среди непосредственных осложнений, возникших после постановки ЦВК, в ходе исследования чаще всего констатировались гематомы, кровотечения, puncture подключичной артерии, среди отсроченных (спустя 3–7 дней) — инфильтрат, флебит, тромбофлебит и инфекции кровотока.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наличие центрального венозного доступа для назначения адекватной терапии у онкогематологического больного имеет большое значение, позволяя врачу проводить суточную инфузионную терапию, вводить большие объемы инфузионных сред, проводить высокодозную химиотерапию, парентеральное питание. Однако, несмотря на значимость центрального сосудистого доступа, облегчающего введение лекарственных препаратов, существует риск осложнений, который может возникнуть во время процедуры катетеризации и при длительном нахождении катетера в вене. Частота тех или иных

Таблица 2. Спектр возбудителей, идентифицированных у больных заболеваниями системы крови ($n = 76$)

Возбудитель		Количество положительных проб, n	Доля выделенных положительных проб, %
Грамположительные	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	47	50,0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	8	8,5
	<i>Streptococcus viridance</i>	1	1,1
	<i>Enterococcus</i> spp.	1	1,1
	<i>Micrococcus</i> spp.	1	1,1
Грамотрицательные	<i>Escherichia coli</i>	14	14,9
	<i>Enterobacter</i> spp.	9	9,5
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1,1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2,1
	<i>Neisseria</i> spp.	2	2,1
Грибковые инфекции	<i>Candida albicans</i>	5	5,3
	<i>Candida crusei</i>	1	1,1
	<i>Rhodotorula</i> spp.	1	1,1
	<i>Aspergillus</i> spp.	1	1,1

Таблица подготовлена автором по собственным данным

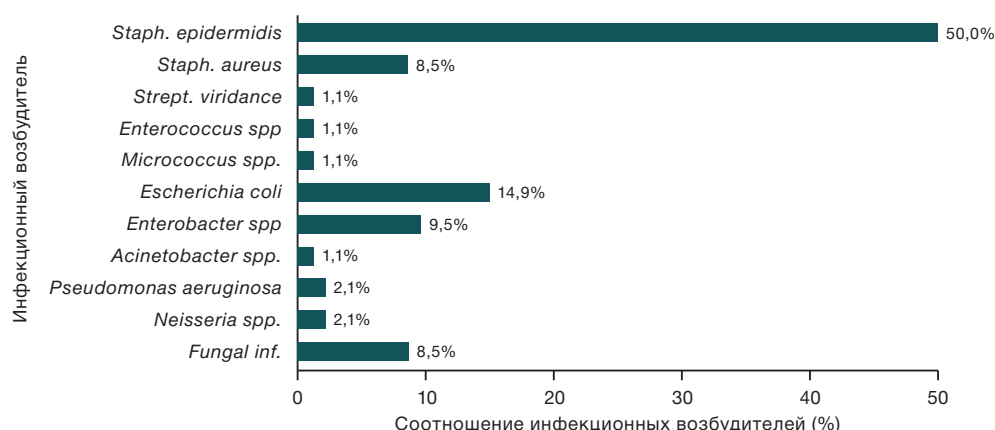


Рисунок подготовлен автором по собственным данным

Рис. 6. Возбудители инфекций, ассоциированные с центральным венозным катетером

осложнений при постановке ЦВК очень вариабельна и колеблется от 2,7 до 8% (в среднем — 4,5%), но в сумме может достигать даже 15–25% [2, 3, 7–9]. На частоту осложнений влияют такие факторы, как тип ЦВК (порт или с наружным сегментом), пункционный доступ (реже возникает при катетеризации подключичной или яремной вены), предшествующие постановки катетера, патофизиологические состояния (иммунодефицит, цитопения, коагулопатия) и анатомо-топографические особенности строения у больного, опыт анестезиолога или хирурга, добросовестность в выявлении и документировании факта возникновения осложнения [2, 8, 9]. Так, при использовании порт-системы суммарная частота ранних осложнений достигает 3,28% [11]. Кроме того, отмечаются случаи невозможности катетеризации центральной вены, частота которых возрастает при каждой повторной неудачной попытке: после первой — на 1,6%, после второй — на 10,2%, после третьей и более — на 43,2% [12]. В ходе исследования у 16 (0,5% больных от общего числа обследованных) не удалось катетеризировать ни одну подключичную вену, в результате чего инфузионная терапия данным пациентам осуществлялась через периферические вены.

При анализе частоты осложнений, ассоциированных непосредственно с процедурой постановки катетера, статистически значимо чаще регистрировалось появление гематом — у 4% пациентов, несколько реже — кровотечение из места катетеризации ЦВК — у 2,7% пациентов (у 2,3% — непосредственно после процедуры, у 0,4% — спустя 2 и более часа после катетеризации), пункции подключичной артерии — у 2,7% пациентов. Важно подчеркнуть, что возникновение гематом и кровотечений у больных с заболеваниями системы крови чаще обусловлено нарушениями в системе гемостаза: данным пациентам катетеризация проводилась на фоне глубокой тромбоцитопении (в основном IV или III степени) и реже — коагулопатии. Пункция артерии как осложнение была обусловлена преимущественно анатомическими особенностями у пациентов: «килевидная грудь», выраженный отечный синдром, ожирение, переломы ключицы (в прошлом), наличие опухолей / увеличенных лимфатических узлов в подключичной и/или надключичной области или в области шеи. Эти осложнения, как правило, были устранены без дополнительных хирургических вмешательств. При тяжелой тромбоцитопении проводилась гемостатическая терапия и трансфузия концентратом тромбоцитов в лечебной дозе из расчета $(200-250) \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела (обычно 200–300 мл концентрата тромбоцитов на введение).

В большинстве случаев коллапс, лимфоррея, боль, парестезии не требовали дополнительных медицинских вмешательств и купировались самостоятельно. При выявлении у больного массивной лимфорреи, продолжающейся более суток, ЦВК удалялся с последующим наложением стерильной повязки. При нарушении проходимости (тромбировании), целостности, загибе, а также экстравазации катетер удалялся, при необходимости проводилась его повторная постановка, чаще с противоположной стороны или яремным доступом.

По данным некоторых авторов, частота выявления такого грозного осложнения, как пневмоторакс, может достигать 0,3–1,0% случаев [3, 13]. В нашем исследовании пневмоторакс и пневмомедиастинум диагностированы в 0,2 и 0,06% случаев соответственно, что требовало проведения дополнительных медицинских манипуляций, в частности дренирования плевральной полости.

Осложнения, ассоциированные с постановкой ЦВК, проявляющиеся развитием воспалительного процесса, зависят не только от соблюдения правил асептики, но и от иммунного статуса больного (наличие тяжелой нейтропении) и типа венозного катетера. Так, по данным D.G. Makі и соавторов, при использовании центральных венозных катетеров с открытым сегментом инфекционно-воспалительные осложнения составляли 2,7 на 1000 катетеро-дней, в то время как при применении порт-систем — не более 0,1 на 1000 катетеро-дней [14]. У обследованных нами пациентов осложнения, ассоциированные с инфекционно-воспалительной реакцией в виде инфильтрата, флебита, тромбофлебита, диагностированы в 2,7% случаев, инфекция кровотока — в 2,4%, что составило 3,1 на 1000 катетеро-дней. Это выше, чем у онкологических пациентов. Однако обследованная нами когорта больных — это пациенты с онкогематологическими заболеваниями и апластической анемией. У них часто фиксируется дефект гемопоэза, проявляющийся постцитостатической иммуносупрессией и нейтропенией III–IV степени, и риск возникновения инфекционных осложнений выше. Поэтому при подозрении на развитие инфекционного процесса необходимо провести микробиологическое обследование и назначить эмпирическую антибактериальную терапию, а при положительном результате бактериологического анализа и его идентификации — удалить катетер, так как он может быть источником инфекции. При необходимости произвести смену антибактериального препарата, чувствительного к идентифицированному возбудителю [1].

ВЫВОДЫ

1. Анализ катетеризаций магистральных вен позволил констатировать большую частоту таких ранних осложнений, как гематомы, кровотечения, обусловленные нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, коагулопатии) у онкогематологических пациентов, а также проколы (пункции) подключичной артерии, связанные с анатомическими особенностями магистральных сосудов вследствие сдавления и смещения опухолевой массой лимфатических узлов и изменениями стенок подключичных вен из-за частых повторных катетеризаций и возникающих рубцов.

2. Из отсроченных осложнений чаще констатируются инфильтраты, флебиты, бактериемия или сепсис.

Среди инфекционных патогенов, выделенных при бактериологическом исследовании гемокультур, существенно преобладали грамположительные, что могло быть обусловлено не только нейтропенией у исследуемых лиц, но и контаминацией инфекций из окружающей среды во время эксплуатации венозного катетера и ухода за ним.

3. Учитывая высокий риск осложнений, ассоциированных с ЦВК, в категории больных онкогематологическим заболеваниями с нейтропенией, иммунодефицитом требуется строгое соблюдение условий асептики и проведение мероприятий по профилактике катетер-ассоциированных инфекций на всех этапах его эксплуатации.

Литература / References

1. Абдулкадыров КМ, Шмидт АВ. Центральные венозные катетеры в гематологии: приоритеты и проблемы. В кн.: *Гематология: Новейший справочник*. М.: Изд-во Сова. 2004:851–89. Abdulkadyrov KM, Shmidt AV. Central venous catheters in hematology: priorities and problems. In the book *Hematology: The Newest Handbook*. M.: Publishing House Owl. 2004:851–89 (In Russ.). EDN: [YLYRBH](#)
2. Романенко НА. Центральный венозный катетер в онкогематологической практике (Лекция и собственные данные). *Медицина: теория и практика*. 2024;9(1):58–73. Romanenko NA. Central venous catheter in oncohematological practice (Lecture and own data). *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(1):58–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.70.59.009>
3. Сугак АБ, Щукин ВВ, Константинова АН, Феоктистова ЕВ. Осложнения при постановке и эксплуатации центральных венозных катетеров. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(1):127–39. Sugak AB, Shchukin VV, Konstantinova AN, Feoktistova EV. Complications of central venous catheters insertion and exploitation// *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2019;18(1):127–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-1-127-139>
4. Сумин СА, Кузьков ВВ, Горбачев ВИ, Шаповалов К. Г. Рекомендации по проведению катетеризации подключичной и других центральных вен. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;1:7–18. Sumin SA, Kuzkov VV, Gorbachev VI, Shapovalov KG. Catheterization of the subclavian and other central veins. Guidelines. *Bulletin of Intensive Care named after. AI Saltanova*. 2020;1:7–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-1-7-18>
5. Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 914–7. Klinicheskie rekomendacii. Anesteziologiya-reanimatologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:914–7 (In Russ.). EDN: [XGHDJL](#)
6. Ольхова ЛВ, Попов ВЕ. Случай спонтанного отрыва катетера имплантированного венозного порта и его миграции в правые отделы сердца. *Онкопедиатрия*. 2018;5(2):127–32. Olkhova IV, Popov VE. Spontaneous Catheter Separation from the Implanted Venous Port and Its Migration to the Venous Heart: Clinical Case. *Onkopediatriya*. 2018;5(2):127–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/onco.v5i2.1915>
7. Орлова ОА, Семенов ТА, Акимкин ВГ, Юмиунова НА. Клинико-эпидемиологическая характеристика ассоциированных инфекций кровотока у пациентов онкогематологического профиля. *Медицинский алфавит*. 2020;(34):9–12. Orlova OA, Semenenko TA, Akimkin VG, Yumtsunova NA. Clinical and epidemiological characteristics of catheter-associated bloodstream infections in patients with hematological profile. *Medicinskiy Alfabit*. 2020;(34):9–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-9-12>
8. Greene ES. Challenges in reducing the risk of infection when accessing vascular catheters. *J Hosp Infect*. 2021;113:130–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.005>
9. Rickard CM, Flynn J, Larsen E, Mihala G, Playford G, Shaw J, et al. Needleless connector decontamination for prevention of central venous access device infection: a pilot randomized controlled trial. *Am J Infect Control*. 2021;49:269–73. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.026>
10. Rowley S, Clare S. Standardizing the critical clinical competency of aseptic, sterile, and clean technique with a single international standard. Aseptic Non Touch Technique (ANTT). *J Assoc Vasc Access*. 2019;24(4):12–7. <https://doi.org/10.2309/j.java.2019.004.003>
11. Смоляр АН, Гинзбург ЛМ, Смирнов МА. Анализ осложнений и их профилактика при имплантации центральной порт-системы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; (12):13–7. Smolyar AN, Ginzburg LM, Smirnov MA. Totally implantable central venous port: analysis of complications and their prevention. *Pirogov Journal of Surgery*. 2019;(12):13–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201912113>
12. Di Carlo I, Pulvireni E, Mannino M, Toro A. Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. *Ann. Surg. Oncol*. 2010;17(6):1649–56. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1005-4>
13. Романенко НА. Central vein catheterization in oncohematology patients: complication, associated with procedure and care. *HemaSphere*. 2022;6(3):1487–8. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000849280.98974.58>
14. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic Proc*. 2006;81(9):1159–71. <https://doi.org/10.4065/81.9.1159>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад автора заключается в следующем: Н.А. Романенко — концепция, дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, интерпретация результатов, написание текста, редактирование.

ОБ АВТОРЕ

Романенко Николай Александрович, д-р. мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0002-7602-9382>
rom-nik@yandex.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-113-121>

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ЛЕТАЛЬНОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ПО ПРИЧИНЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ЗА 2016–2021 гг. И COVID-19 ЗА 2020–2021 гг.

Т.Н. Биличенко[✉], Е.В. Быстрицкая, В.М. Мишарин

Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Влияние эпидемической циркуляции новой респираторной коронавирусной инфекции на заболеваемость и смертность населения России от болезней органов дыхания (БОД) в связи с нанесенным социальным ущербом нуждается в углубленном изучении.

Цель. Изучить динамику показателей заболеваемости, летальности и смертности всего населения Российской Федерации по причине БОД за 2016–2021 гг. и COVID-19 за 2020–2021 гг.

Материалы и методы. Использована официальная статистическая информация Минздрава России, Росстата и Роспотребнадзора о заболеваемости и смертности населения по причине БОД (коды J00–J98 в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10)). Данные за 2020–2021 гг. сопоставлены со средними показателями заболеваемости и смертности населения России за 2016–2019 гг. Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica, версия 10; Epi5 (WHO), версия 7. При сравнении показателей рассчитывали относительный риск, 95% доверительный интервал, Мэтел-Хэнсзел χ^2 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Первичная и общая заболеваемость и смертность от БОД населения России в 2020–2021 гг. превышала средние уровни аналогичных показателей за 2016–2019 гг. Прирост показателей был связан с увеличением числа пациентов с пневмонией, а также с интерстициальными и нагноительными болезнями легких. Это сопровождалось увеличением госпитальной летальности и смертности по причине БОД и COVID-19 в 2020–2021 гг.

Выводы. Эпидемическая циркуляция новой коронавирусной инфекции сопровождалась значительным приростом заболеваемости и смертности населения от БОД.

Ключевые слова: болезни органов дыхания; COVID-19; заболеваемость; летальность; смертность

Для цитирования: Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Мишарин В.М. Заболеваемость, летальность и смертность населения России по причине болезней органов дыхания за 2016–2021 гг. и COVID-19 за 2020–2021 гг. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(3):113–121. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-113-121>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Биличенко Татьяна Николаевна tbilichenko@yandex.ru

Статья поступила: 28.06.2024 **После доработки:** 08.10.2024 **Принята к публикации:** 11.10.2024

MORBIDITY, MORTALITY, AND LETHALITY OF THE RUSSIAN POPULATION DUE TO RESPIRATORY DISEASES FOR 2016–2021 AND COVID-19 FOR 2020–2021

Tatiana N. Bilichenko[✉], Elena V. Bystritskaya, Viktor M. Misharin

Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

Introduction. The impact of the epidemic circulation of the novel coronavirus respiratory infection on the Russian population in terms of morbidity, mortality and lethality from respiratory diseases (RD) and consequent social damage requires an in-depth study.

Objective. The study set out to compare the morbidity, mortality and lethality dynamics of the total population of the Russian Federation due to respiratory diseases (RD) in 2016–2021 and COVID-19 in 2020–2021.

Materials and methods. The study was based on official statistical information provided by the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federal State Statistics Service and Russian Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare on the morbidity and mortality of the population due to RD (codes J00–J98 in accordance with the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition (ICD-10)). The data for 2020–2021 are compared with the average morbidity and mortality rates of the Russian population for 2016–2019. Statistical data processing was carried out using Statistica software, version 10, and Epi5 (WHO), version 7. When comparing the indicators, the relative risk, 95% confidence interval, and Matel-Hansel2 were calculated. The differences were considered to be significant at $p < 0.05$.

Results. The primary and general morbidity and mortality from RD in the Russian population in 2020–2021 exceeded the average levels of similar indicators for 2016–2019. The increase in indicators was associated with a larger number of patients presenting with pneumonia, as well as interstitial and suppurative lung diseases. This was accompanied by an increase in hospital mortality and lethality due to RD and COVID-19 in 2020–2021.

Conclusions. The epidemic circulation of the new coronavirus infection was accompanied by a significant increase in the morbidity and mortality of the population from RD.

Keywords: respiratory diseases; COVID-19; morbidity; mortality; lethality

For citation: Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Misharin V.M. Morbidity, mortality, and lethality of the Russian population due to respiratory diseases for 2016–2021 and COVID-19 for 2020–2021. *Extreme Medicine*. 2024;26(3):113–121. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-113-121>

Financing: the study was carried out without sponsorship.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Bilichenko Tatyana N., tbilichenko@yandex.ru

Received: 28 June 2024 **Revised:** 8 Oct. 2024 **Accepted:** 11 Oct. 2024

© Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая, В.М. Мишарин, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания (БОД) являются широко распространенной группой болезней населения России, заболеваемость которыми имеет тенденцию к росту и существенно отличается на территориях холодной и южной климатических зон с различной половозрастной структурой и плотностью населения [1]. Большое влияние на заболеваемость и смертность населения России БОД в 2020–2021 гг. оказала эпидемическая циркуляция новой коронавирусной инфекции COVID-19, значимость которой требует углубленного изучения [2].

ЦЕЛЬ

Изучить динамику показателей заболеваемости, летальности и смертности всего населения Российской Федерации по причине БОД в 2016–2021 гг. и COVID-19 в 2020–2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ статистических данных Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) и Росстата о первичной и общей заболеваемости и смертности всего населения Российской Федерации по причине БОД (класс X J00–J99 согласно Международной статистической классификацией болезней) и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) за 2016–2021 гг. и заболеваемости COVID-19 (код U07.1, U07.2) [3–6]. Для анализа использованы формы государственной статистической отчетности № 12 и 14 за 2019–2021 гг. Анализ данных проведен с помощью статистических программ Statistica, версия 10, и Epi5 (WHO), версия 7. Рассчитывали средние показатели общей заболеваемости за 2016–2019 гг. и показатель относительного риска (ОР) в 2020 и 2021 гг. по сравнению со средним значением за предшествующие годы. При сопоставлении показателей значимым считали различие $p < 0,05$. Анализ данных проводили по федеральным округам (ФО) России: Центральный (ЦФО), Северо-Западный (СЗФО), Южный (ЮФО), Северо-Кавказский (СКФО), Приволжский (ПФО), Уральский (УФО), Сибирский (СФО), Дальневосточный (ДФО), Крымский (КФО) (существовал в 2014–2016 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с данными Минздрава России в 2019 г. всего было зарегистрировано 59 731 931 случаев БОД, в том числе впервые — 52 277 647 случаев (87,5% всех БОД) и пневмоний — 769 691 случаев (1,47% всех БОД). По сравнению с 2019 г. в 2020 г. эти показатели увеличились и составили: всего БОД — 61 312 356 (+2,65%) и впервые — 54 273 331 случаев (+3,82%), включая 1 989 498 случаев пневмоний (+158,48%), а в 2021 г., соответственно, всего БОД — 66 596 584 случаев (+11,49%), впервые — 59 381 887 случаев (13,59%), в том числе пневмоний 1 997 536 случаев (+159,52%).

Показатель ОЗ БОД всего населения в 2021 г. составил 45 560,7 случая на 100 тыс. всего населения, опережая болезни системы кровообращения (24 792,3 случая), костно-мышечной системы (12 087,0 случаев), мочеполовой системы (10 591,0 случаев), органов пищеварения (10 332,9 случая).

С 2016 г. ОЗ БОД всего населения РФ имела тенденцию к росту со значительным приростом случаев заболеваний в 2021 г. В динамике по годам с 2016 г. показатель ОЗ БОД увеличился на 1% в 2017 г. (ОР = 1,01; 95% ДИ 1,01–1,02; $p < 0,001$), в 2018 г. — на 3% (ОР = 1,03; 95% ДИ 1,02–1,03; $p < 0,001$), в 2019 г. — на 2% (ОР = 1,02; 95% ДИ 1,01–1,02; $p < 0,001$). Средний уровень показателя ОЗ всего населения БОД за 2016–2019 гг. составил 40 516,5 на 100 тыс. всего населения. В 2020 г. показатель ОЗ БОД всего населения превысил средний 4-летний уровень и достиг 41 862,9 и ОР = 1,03; 95% ДИ 1,03–1,04; $p < 0,001$, а в 2021 г. — 45 560,7 на 100 тыс. всего населения и ОР = 1,12; 95% ДИ 1,12–1,13; $p < 0,001$ (рис. 1). Показатели ОЗ БОД всего населения в 2021 г. увеличились во всех ФО по сравнению с уровнями 2016–2019 гг. с максимальным значением в СЗФО (табл. 1). Превышение среднего уровня ОЗ БОД по России в 2021 г. отмечалось в 4-х ФО: СФО — 48 059,9 (ОР = 1,05; 95% ДИ 1,05–1,06; $p < 0,001$), ПФО — 49 837,3 (ОР = 1,09; 95% ДИ 1,09–1,10; $p < 0,001$), УФО — 51 497,4 (ОР = 1,13; 95% ДИ 1,13–1,13; $p < 0,001$) и СЗФО — 55 680,9 (ОР = 1,22; 95% ДИ 1,22–1,23; $p < 0,001$).

Среди субъектов РФ в 2021 г. самые высокие показатели ОЗ БОД отмечались в Ненецком автономном округе СЗФО (68 330,0 на 100 тыс. всего населения), Чукотском

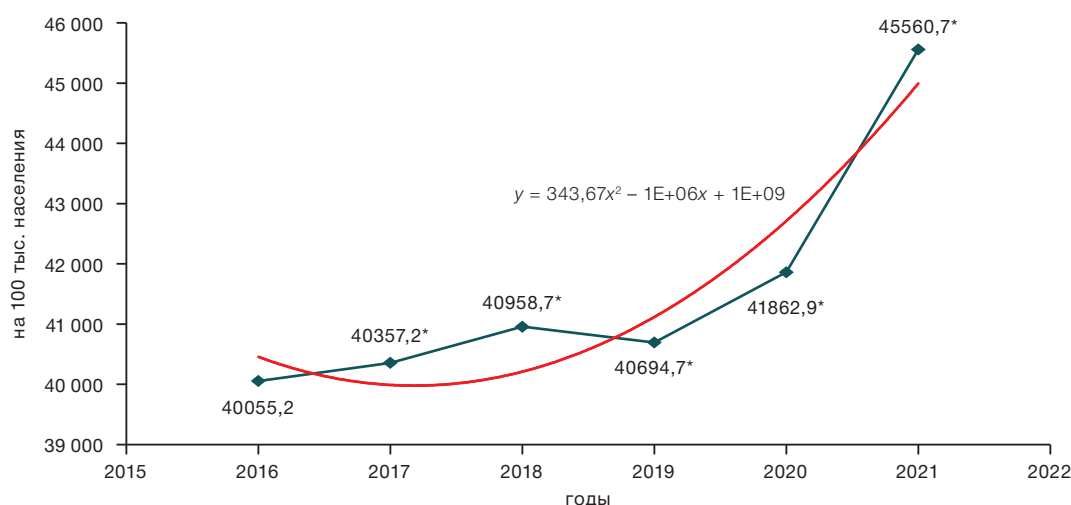


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Динамика общей заболеваемости болезнями органов дыхания всего населения в 2016–2021 гг. (Полиномиальная линия тренда. * $p < 0,05$.)

Таблица 1. Общая заболеваемость болезнями органов дыхания всего населения Российской Федерации в 2016–2021 гг.

Территория	Общая заболеваемость болезнями органов дыхания (на 100 тыс. всего населения)					
	Годы					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
РФ	40 055,2	40 357,2	40 958,7	40 694,7	41 862,9	45 560,7
ЦФО	37 784,6	37 658,0	38 352,1	38 142,3	38 836,9	42 282,2
СЗФО	50 180,9	50 547,9	51 659,9	50 224,1	49 599,5	55 680,9
ЮФО	33 226,2	33 260,5	33 611,4	34 363,1	34 518,4	37 185,5
СКФО	30 420,8	30 699,6	29 334,1	30 423,9	32 300,6	33 292,3
ПФО	43 762,0	43 968,1	44 783,2	43 866,8	46 756,2	49 837,3
УФО	41 861,3	42 623,3	44 326,8	44 460,8	46 504,5	51 497,4
СФО	40 086,0	41 222,4	41 866,4	41 434,4	42 976,2	48 059,9
ДВФО	41 285,9	41 930,9	41 527,1	41 586,9	41 299,0	44 988,8

Таблица составлена авторами

автономном округе ДВФО (67 133,1), Орловской области ЦФО (63 035,6), Алтайском крае СФО (64 924,9), Владимирской области ЦФО (62 978,7), Республике Саха (Якутия) ДВФО (62 861,4).

Ниже среднего показателя по России в 2021 г. отмечена ОЗ БОД в СКФО (33 292,3), ЮФО (37 185,5), ЦФО (42 282,2), ДВФО (44 988,8). Самый низкий показатель ОЗ БОД в субъектах РФ по СКФО — в Чеченской Республике (21 600,4 случая на 100 тыс. всего населения), Кабардино-Балкарской Республике (24 874,5), Республике Ингушетия (28 692,5).

Показатель первичной заболеваемости (ПЗ) БОД всего населения в 2016–2019 гг. имел тенденцию к росту: 2016 г. — 35 161,2; 2017 г. — 35 356,6 (ОР = 1,01; 95% ДИ 1,00–1,01; $p = 0,004$); в 2018 г. — 35 982,0 (ОР = 1,02; 95% ДИ 1,02–1,03; $p < 0,001$); в 2019 г. — 35 616,2 на 100 тыс. всего населения (ОР = 1,01; 95% ДИ 1,01–1,02; $p < 0,001$). Средний 4-летний показатель ПЗ БОД составил 35 529,0 на 100 тыс. всего населения. В 2020 г. показатель ПЗ БОД увеличился до 37 056,8 (ОР = 1,04; 95% ДИ 1,04–1,05; $p < 0,001$), а в 2021 г. — 40 624,9 на 100 тыс. всего населения (ОР = 1,14; 95% ДИ 1,14–1,15; $p < 0,001$). В 2021 г. выше среднероссийского показателя ПЗ БОД всего населения (40 624,9 на 100 тыс. всего населения) зарегистрирована в СЗФО — 49 744,0 (ОР = 1,22; 95% ДИ 1,21–1,24; $p < 0,001$), УФО — 46 756,1 (ОР = 1,15; 95% ДИ 1,14–1,16; $p < 0,001$), ПФО — 44 786,8 (ОР = 1,10; 95% ДИ 1,09–1,11; $p < 0,001$), СФО — 41 831,9 (ОР = 1,03; 95% ДИ 1,02–1,04; $p < 0,001$). В 2021 г. самые высокие показатели ПЗ БОД зафиксированы в Ненецком автономном округе СЗФО (65 189,6), Чукотском автономном округе ДВФО (63 589,6), Владимирской области ЦФО (59 023,3), Орловской области ЦФО (59 010,5 на 100 тыс. всего населения). Самые низкие показатели ПЗ БОД были зарегистрированы в Кабардино-Балкарской Республике (21 714,9 на 100 тыс. всего населения), Республике Ингушетия СКФО (20 131,4), Чеченской Республике СКФО (16 528,7).

В 2020 г. в России ПЗ COVID-19 всего населения по обращаемости в лечебные учреждения была зарегистрирована на уровне 3391,1 случая на 100 тыс. всего населения (4 966 644 чел.) с ростом ПЗ в 2021 г. в 2,4 раза — 8 085,7 случая на 100 тыс. всего населения (11 818 983 чел.). В 2021 г. самые высокие показатели ПЗ COVID-19 выявлены в СЗФО (10 625,6), УФО (9 684,2), ЦФО (8 969,4 случая на 100 тыс. всего населения). В ЮФО заболеваемость COVID-19 выросла в 3,5 раза: с 1835,3 в 2020 г. до 6386,3

случая на 100 тыс. всего населения в 2021 г. Самый высокий показатель заболеваемости COVID-19 в 2021 г. зарегистрирован в г. Санкт-Петербурге СЗФО — 13814,5 на 100 тыс. всего населения (74 3820 чел.), он вырос в 2,4 раза по сравнению с 2020 г. (5856,8 на 100 тыс. всего населения — 315 751 чел.). В Москве ЦФО заболеваемость COVID-19 была выше среднероссийского показателя, но ниже, чем в г. Санкт-Петербурге: 2020 г. — 6191,0 (784 192 чел.) и 2021 г. — 8976,0 случая на 100 тыс. всего населения (1 135 919 чел.) соответственно.

Показатели ПЗ COVID-19 всего населения ниже среднероссийского уровня в 2021 г. зарегистрированы в СКФО (3975,9), ЮФО (6386,3), ДВФО (7295,3), ПФО (7635,8), СФО (7913,3 случая на 100 тыс. всего населения). По субъектам РФ самые низкие показатели ПЗ COVID-19 выявлены в 2021 г. в Чеченской Республике СКФО — 1170,1 случая на 100 тыс. всего населения.

В структуре заболеваемости всего населения отдельными БОД в 2021 г. ведущее место занимали острый ларингит и трахеит, а также пневмония. По сравнению со средним уровнем за 2016–2019 гг. (2387,6 на 100 тыс. всего населения) показатель заболеваемости острым ларингитом и трахеитом всего населения в 2020 г. снизился до 2309,2 (ОР = 0,97; 95% ДИ 0,95–0,98; $p < 0,001$) и в 2021 г. — 2215,2 (ОР = 0,93; 95% ДИ 0,91–0,94; $p < 0,001$).

Показатели заболеваемости пневмонией всего населения в 2016 и 2017 гг. не различались, а в 2018 и 2019 гг. имели тенденцию к росту по сравнению с 2016 г.: 2016 г. — 462,5 на 100 тысяч всего населения; 2017 г. — 457,7 ($p = 0,49$); 2018 г. — 514,6 (ОР = 1,11; 95% ДИ 1,08–1,14; $p < 0,001$); 2019 г. — 524,4 (ОР = 1,13; 95% ДИ 1,10–1,17; $p < 0,001$) (табл. 2). По сравнению со средним уровнем за 2016–2019 гг. (489,7 на 100 тыс. всего населения) показатели заболеваемости пневмонией в 2020 и 2021 гг. увеличились в 2,8 раза: 1358,4 (ОР = 2,77; 95% ДИ 2,69–2,86; $p < 0,001$) и 1366,6 (ОР = 2,79; 95% ДИ 2,70–2,88; $p < 0,001$) соответственно. Повышение показателя заболеваемости населения пневмониями в 2020–2021 гг. отмечено на всех территориях РФ с максимальным подъемом ПЗ пневмониями в 2021 г. в ЮФО, СКФО, ПФО, ДВФО.

В 2020 и 2021 гг. по сравнению со средним уровнем за 2016–2019 гг. (1156,6 на 100 тысяч населения) отмечалось снижение ОЗ хроническим и неуточненным бронхитом (ХБ) и эмфиземой легких (ЭЛ) всего населения (1092,1; ОР = 0,74; 95% ДИ 0,72–0,75; $p < 0,001$)

Таблица 2. Заболеваемость пневмонией всего населения Российской Федерации в 2016–2021 гг.

Территория	Общая заболеваемость пневмониями (на 100 тыс. всего населения)					
	Годы					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
РФ	462,5	457,7	514,6	524,4	1358,4	1366,6
ЦФО	375,7	382,1	430,8	414,2	1190,0	1336,8
СЗФО	470,7	471,9	514,9	452,7	1071,2	1358,4
ЮФО	483,3	448,6	492,5	479,5	1119,7	1551,9
СКФО	380,0	423,4	419,2	465,2	1535,2	1377,8
ПФО	509,3	529,7	579,7	575,2	1829,2	1391,8
УФО	503,7	459,8	567,9	660,1	1178,2	1130,6
СФО	520,4	484,4	557,8	609,6	1447,6	1336,9
ДВФО	558,4	526,3	647,7	749,2	1286,1	1418,9

Таблица составлена авторами

и 1055,3 случая ($OR = 0,97$; 95% ДИ 0,94–0,99; $p = 0,008$) соответственно.

Средний уровень показателя ОЗ всего населения за 2016–2019 гг. бронхиальной астмой (БА) составил 1058,3 и достоверно не изменился в 2020 г. (1059,4; $p = 0,936$) и в 2021 г. (1073,1; $p = 0,320$).

По сравнению со средним уровнем ОЗ хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) всего населения за 2016–2019 гг. (562,3 на 100 тыс. всего населения) в 2020 г. показатель ОЗ снизился до 542,3 ($OR = 0,96$; 95% ДИ 0,94–0,99; $p = 0,004$) и не изменился в 2021 г. — 529,3 ($p = 0,065$).

Средний уровень показателя ОЗ всего населения за 2016–2019 гг. другими интерстициальными легочными болезнями, гнойными и некротическими состояниями нижних дыхательных путей, других болезней плевры (ИГНЛБ и БП) составил 24,7 и в 2020 г. не изменился (27,7 случая; $p = 0,127$), но увеличился в 2021 г. — 39,5 соответственно ($OR = 1,43$; 95% ДИ 1,26–1,62; $p < 0,001$).

В соответствии с данными статистических форм № 14 в 2019 г. стационарное лечение по поводу БОД (J00–J98 МКБ-10) было проведено всего 1 541 339 взрослым пациентам 18 лет и более, среди которых умерли 24 816 чел. (1,6 %). По поводу острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей (ВДП) (J00–J06 МКБ-10) лечились в стационаре 252 105 чел., среди них умерли 38 чел. (0,02%); нижних дыхательных путей (НДП) (J20–J22 МКБ-10) — 63 829 чел., умерли 7 чел. (0,1%); пневмонии (J12–J18 МКБ-10) — 439 901 чел., умерли 10 510 чел. (2,39%).

В 2020 г. количество пациентов 18 лет и более, получивших лечение в стационарах по поводу БОД, уменьшилось, но летальность увеличилась в 3 раза. Из стационаров всего были выписаны 1 348 122 взрослых пациента, среди которых умерли 65 997 чел. (4,9%; $p < 0,001$): ОРИ ВДП — 172 366 чел., умерли 28 чел. (0,02%) и ОРИ НДП — 45 333 чел., умерли 205 чел. (0,45%; $p < 0,001$), пневмонии — 646 444 чел., умерли 47 939 чел. (7,42%; $p < 0,001$).

В 2021 году число пациентов в возрасте 18 лет и более, получивших лечение в стационарах по поводу БОД, продолжало уменьшаться, но летальность среди них увеличилась преимущественно в связи с пневмониями. Выписаны из стационаров всего 1 008 875 взрослых пациентов, умерли 64 909 чел. (6,43 %; $p < 0,001$), среди которых ОРИ ВДП — 128 922 случая, умерли 40 чел. (0,03 %) и НДП — 45 333 случая, умерли 205 чел. (0,45 %;

$p < 0,001$); пневмонии — 378 715 случаев, умерли 48 711 чел. (12,86 %; $p < 0,001$).

В связи с COVID-19 (U07.1–U07.2 МКБ-10) в 2020 г. в возрасте 18 лет и более выписано из стационаров 1 902 903 чел., среди которых умерли 115 477 чел. (6,07 %), в 2021 году выписано 358 8017 чел., умерли 458 529 чел. (12,78 %; $p < 0,001$).

Среди детей 0–17 лет в 2019 г. из стационаров в связи с БОД выписано всего 1 800 098 чел., умерли 334 чел. (0,02 %), в том числе с ОРИ ВДП — 779 103 чел., умерли 12 чел. (0,002%) и НДП — 492 981 чел., умерли 10 чел. (0,002%); с пневмонией — 272 339 чел., умерли 226 чел. (0,080%).

В 2020 г. в стационарах по поводу БОД находилось всего 1 095 976 детей 0–17 лет, умерли 313 чел. (0,029%), среди которых ОРИ ВДП — 469 594 чел., умерли 13 чел. (0,003%) и НДП — 314 116 чел., умерли 5 чел. (0,002%); с пневмонией — 143 627 чел., умерли 213 чел. (0,148%; $p < 0,001$).

В 2021 г. среди детей 0–17 лет из стационаров по поводу БОД выписано всего 1 170 033 человека, умерли 339 чел. (0,029%), среди которых ОРИ ВДП — 508 705 чел., умерли 10 чел. (0,002%) и НДП — 333 031 чел., умерли 16 чел. (0,005%; $p < 0,001$), с пневмонией — 139 279 чел., умерли 239 чел. (0,171%; $p < 0,001$).

В связи с COVID-19 (U07.1–U07.2 МКБ-10) в 2020 г. выписано из стационаров 44 964 ребенка, умерли 40 чел. — 0,090%. В 2021 г. было выписано 85 838 детей, то есть в 1,9 раза больше, умерли 164 чел. (0,191%; $p < 0,001$).

Таким образом, общая численность пациентов, выписанных из стационаров по поводу БОД в 2019 г., составила всего 3 341 437, умерли 25150 чел. (0,75%), в 2020 г. — всего 2 444 098 чел., умерли 66 310 чел. (2,71%; $p < 0,001$), в 2021 г. — всего 2 178 908 чел., умерли 65 248 чел. (2,99%; $p < 0,001$).

В 2020 г. с COVID-19 выписано из стационаров всего 1 947 867 чел., в том числе умерли 115 517 чел. (5,93%), в 2021 году — всего 3 673 855 чел., умерли 458 693 чел. (12,48%; $p < 0,001$).

По данным Росстата в структуре показателей смертности (ПС) от всех причин в расчете на 100 тыс. населения в 2021 г. (1 673,9 случая) БОД занимали 5-е место (78,7 случая — 4,7% всех случаев) после болезней системы кровообращения (640,3 случая — 38,3% всех случаев), смертности от COVID-19 (319,1 случая — 19,1% всех случаев), новообразований (194,1 случая — 11,6% всех

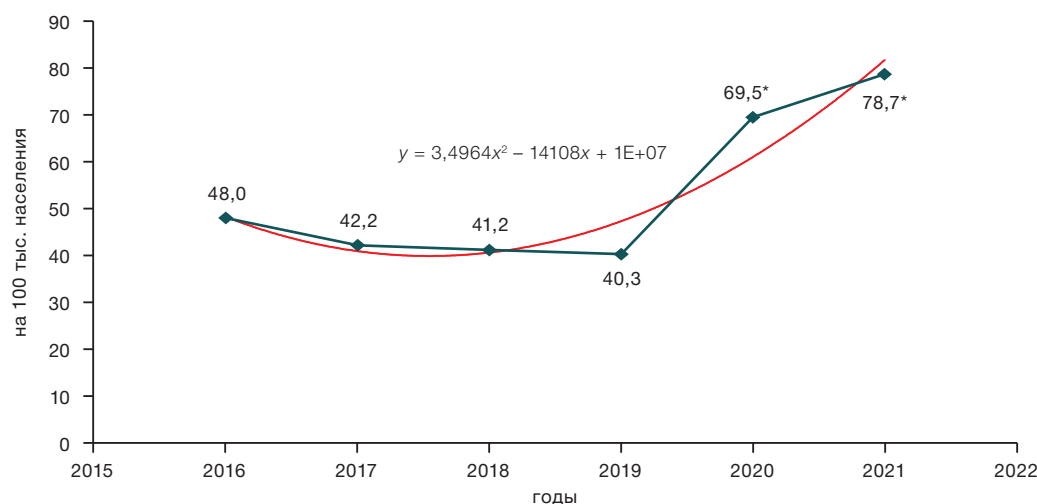


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Динамика показателей смертности от болезней органов дыхания всего населения Российской Федерации в 2016–2021 гг. (Полиномиальная линия тренда. * достоверность отличий показателей ($p < 0,001$)).

случаев), внешних причин (95,1 случая — 5,7% всех случаев) [7].

Если в период 2016–2019 гг. отмечалось снижение ПС от БОД от 48,0 до 40,3 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$), то в период 2020–2021 гг. имел место рост ПС от БОД всего населения РФ (рис. 2) [7–9].

Прирост ПС по причине БОД в 2020 г. по сравнению с 2019 г. (40,3 случая на 100 тыс. всего населения) составил 72,46% (69,5 случая; $p < 0,001$), а в 2021 г. — 95,3% (78,7 случая; $p < 0,001$). Повышение ПС населения от БОД в 2020 и 2021 гг. отмечено на всех территориях России, но выше среднероссийского уровня в 2021 г. регистрировались ПС в ПФО (102,7 на 100 тыс. населения), ДВФО (111,0), СФО (93,1), ЮФО (88,4 случая) (табл. 3).

Ниже среднероссийского уровня ПС от БОД регистрировались в УФО (49,1), СЗФО (55,8), ЦФО (64,5), СКФО (65,9 на 100 тыс. населения). Среди субъектов РФ самый высокий ПС от БОД в 2021 г. зафиксирован у населения Брянской области ЦФО (261,7 на 100 тыс. населения). Высокие ПС в 2021 г. зарегистрированы в субъектах ПФО: Кировской области (256,3 на 100 тыс. населения), Республике Марий Эл (231,8), Республике Башкортостан (222,1), в Республике Мордовия (114,5 на 100 тыс. населения). Самые низкие ПС по причине БОД зарегистрированы

в 2021 г. в г. Москве ЦФО (21,7), г. Санкт-Петербурге СЗФО (23,9), Ямало-Ненецком автономном округе УФО (24,2 на 100 тыс. населения).

Показатели смертности по причине БОД имели прямую связь с возрастом. В 2021 г. ПС всего населения РФ от БОД в возрасте 0–17 лет составляла 2,2, трудоспособного населения — 27,2, старше трудоспособного возраста — 254,7 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Самые высокие ПС от БОД зарегистрированы в возрастной группе 85 лет и старше: в 2020 г. — 561,1, в 2021 г. — 713,0 на 100 тыс. населения (соотношение уровня 2021 г. к 2020 г. составило 127,1%).

Среди отдельных ФО самые высокие ПС от БОД в 2021 г. зафиксированы в ДФО: в возрасте 0–17 лет — 4,5, трудоспособного населения — 41,3, старше трудоспособного возраста — 407,4 на 100 тыс. населения соответствующего возраста.

Среди субъектов РФ самые высокие ПС от БОД зарегистрированы в Республике Башкортостан ПФО: 0–17 лет — 5,6; трудоспособного населения — 56,0, старше трудоспособного возраста — 800,1 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Самые низкие ПС были зарегистрированы в г. Москве ЦФО: среди всего трудоспособного населения 6,4, старше трудоспособного возраста 66,6.

Таблица 3. Показатели смертности всего населения по причине болезней органов дыхания по федеральным округам Российской Федерации в 2016–2021 гг.

Территория	Показатели смертности от болезней органов дыхания (на 100 тысяч всего населения)					
	годы					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
РФ	48,0	42,2	41,6	40,3	65,9	78,7
ЦФО	50,5	42,1	41,3	37,7	55,5	64,5
СЗФО	46,5	42,0	37,8	36,3	45,5	55,8
ЮФО	36,6	32,0	33,6	35,7	59,1	88,4
СКФО	32,5	30,7	27,7	28,0	72,9	65,9
ПФО	49,3	44,0	44,7	43,7	84,1	102,7
УФО	44,7	39,8	34,8	30,2	52,2	49,1
СФО	59,7	55,6	55,4	54,7	81,9	93,1
ДВФО	52,7	44,0	53,2	57,0	78,8	111,0

Таблица составлена авторами

Среди всех мужчин в 2020 г. ПС от БОД составил 84,5 на 100 тыс. мужского населения (58 968 чел.), в 2021 г. он увеличился до 91,4 (64 155 чел. — +8,2%); $p < 0,001$. Среди всех женщин ПС от БОД в 2020 г. был в 2,83 раза ниже, чем у мужчин, и составил 29,9 (37 571 чел.), $p < 0,001$, а в 2021 г. в 2,36 раза ниже — 38,8 на 100 тыс. женского населения (50 572 чел. — +29,8%), $p < 0,001$. В 2021 г. среди мужчин трудоспособного возраста ПС от БОД был в 3,2 раза выше, чем среди женщин (40,6 и 12,7 соответственно на 100 тыс. населения соответствующего возраста и пола; $p < 0,001$), а у мужчин старше трудоспособного возраста — в 2,4 раза выше (431,2 и 179,4 соответственно; $p < 0,001$). В 2021 г. ПС от БОД мужчин трудоспособного возраста выше среднероссийского уровня были в ДВФО (59,5), СФО (50,0), ПФО (49,9), ЮФО (43,4 на 100 тыс. населения соответствующего возраста), а ниже среднероссийского ПС — в СЗФО (35,3), ЦФО (34,0), УФО (27,8), СКФО (26,5 на 100 тыс. населения соответствующего возраста). В 2021 г. ПС от БОД женщин трудоспособного возраста выше среднероссийского уровня были также зарегистрированы в ДВФО (20,4), СФО (16,6), ПФО (15,1), ЮФО (15,1 на 100 тыс. населения соответствующего возраста), а ниже среднероссийского ПС — в СЗФО (10,5), ЦФО (9,8), СКФО (9,4), УФО (8,3).

В структуре смертности от всех БОД доля ПС от пневмонии (J12–J16, J18) в 2021 г. составила 65,3%. Уровни ПС от пневмонии в 2021 г. всего населения выросли в 3,2 раза по сравнению с 2019 г. (16,3 на 100 тыс. населения): 2020 г. — 39,8 ($p < 0,001$); 2021 г. — 51,3 ($p < 0,001$) (табл. 4). Прирост ПС от пневмонии в 2021 г. по сравнению с 2020 г. составил 28%. ПС от пневмонии выше среднероссийского уровня в 2021 г. регистрировались в ДВФО (81,9 на 100 тыс. населения), СФО (63,9), ПФО (66,5), ЮФО (66,7 на 100 тыс. населения), а самые низкие ПС — в УФО (21,7), ЦФО (37,9), СКФО (38,6), СЗФО (41,8). Среди населения трудоспособного возраста в 2021 г. ПС от пневмонии составляли 20,3 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Самые высокие ПС от пневмонии в этой возрастной группе зафиксированы в ДВФО (33,9 на 100 тыс. населения соответствующего возраста), СФО (25,6), ПФО (24,5), ЮФО (23,0), а самые низкие — в УФО (11,3), СКФО (12,6), ЦФО (15,8), СЗФО (19,8).

ПС от ХОБЛ (J41, J42, J44) всего населения РФ колебались с 22,5 в 2016 г. до 21,4 на 100 тыс. населения в 2021 г. ($p > 0,05$). В структуре смертности от всех БОД ПС от ХОБЛ составила 26,0%.

ПС от бронхиальной астмы (J45, J46) всего населения РФ в 2021 г. не изменился и колебался от 1,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 0,8 в 2021 г. ($p > 0,05$).

В 2021 г. вклад в структуру общей смертности COVID-19 составил 19,1%. По сравнению с 2020 г. отмечен рост в 2021 г. уровня ПС по причине COVID-19 в 3,2 раза — с 98,8 (144 691 чел.) до 319,1 случаев смерти (465 525 чел.) на 100 тысяч населения ($p < 0,001$). Рост ПС от COVID-19 в 2021 г. отмечен во всех восьми ФО в 85 субъектах Российской Федерации. Выше среднероссийского уровня ПС от COVID-19 в 2021 г. регистрировались в СЗФО (370,5), ЦФО (367,7), УФО (355,1 случая смерти на 100 тыс. населения). Среди субъектов РФ наиболее высокие значения ПС от COVID-19 в 2021 г. в Оренбургской области ПФО — 472,6; Курской области ЦФО — 465,7; Орловской области ЦФО — 460,9; Воронежской области ЦФО — 460,4; Омской области СФО — 448,1 на 100 тыс. населения. Ниже среднего уровня по России ПС от COVID-19 в 2021 г. отмечались в СКФО (156,1), ДВФО (228,0), СФО (294,0), ПФО (312,2), ЮФО (314,9 случая смерти на 100 тыс. населения). Среди субъектов РФ самые низкие ПС от COVID-19 отмечены в Кировской области ПФО — 65,2, Чукотском автономном округе ДВФО — 76,3, Республике Тыва СФО — 99,6, Чеченской Республике СКФО — 103,2, Сахалинской области ДВФО — 106,4 на 100 тыс. населения.

По сравнению с 2020-м в 2021 г. отмечен прирост ПС от COVID-19 во всех возрастных группах как среди мужчин, так и среди женщин. Самые высокие ПС от COVID-19 зарегистрированы в возрастной группе от 85 и старше — 867,1 (2020 г.) и 3052,93 случая смерти (2021 г.) на 100 тыс. населения соответственно.

По сравнению с 2020 г. ПС от COVID-19 увеличился в 2021 г. среди мужчин в 2,7 раза (от 107,3 до 286,1 случая смерти на 100 тыс. населения соответственно; $p < 0,001$) и среди женщин — в 3,8 раза (от 91,4 до 347,8 случая смерти на 100 тыс. населения соответственно; $p < 0,001$). Причем если в 2020 г. ПС был выше у мужчин, то в 2021 г. более высокий ПС зафиксирован у женщин.

Среди мужчин в 2021 г. ПС по причине COVID-19 выше среднероссийского уровня (286,1 случая смерти на 100 тыс. населения) были зафиксированы в СЗФО (344,0), ЦФО (328,0), УФО (320,0), ЮФО (287,9). Самый высокий ПС от COVID-19 у мужчин был в Воронежской области ЦФО (404,0 случая смерти на 100 тыс. населения). Ниже среднероссийского уровня ПС по причине COVID-19 у мужчин зарегистрированы в СКФО (146,4), ДВФО (203,5), СФО (263,0), ПФО (273,5 случая смерти

Таблица 4. Показатели смертности всего населения от пневмонии по федеральным округам Российской Федерации в 2016–2021 гг.

Территория	Показатели смертности от пневмонии (на 100 тысяч всего населения)					
	годы					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
РФ	21,3	17,8	17,5	16,3	39,8	51,3
ЦФО	22,2	17,0	16,9	14,8	31,2	37,9
СЗФО	30,9	27,0	23,2	21,5	31,2	41,8
ЮФО	19,3	15,5	16,1	18,1	41,0	66,7
СКФО	6,4	4,7	4,9	5,6	45,9	38,6
ПФО	17,2	15,1	15,6	12,7	48,8	66,5
УФО	16,6	13,9	10,5	8,3	25,6	21,7
СФО	26,8	24,4	26,5	25,4	52,0	63,9
ДВФО	34,6	28,3	26,1	29,5	49,5	81,9

Таблица составлена авторами

на 100 тыс. населения) и наименьший ПС — в Кировской области ПФО (61,5).

Среди женщин в 2021 г. ПС от COVID-19 был выше среднего уровня по России (347,8 случая смерти на 100 тыс. населения) в УФО (385,8), СЗФО (393,2), ЦФО (401,6), а ниже ПС РФ — в СКФО (164,9), ДВФО (251,1), СФО (321,1), ЮФО (338,3), ПФО (345,5). Самый высокий ПС по причине COVID-19 среди женщин зарегистрирован в Оренбургской области ПФО (533,2 случая смерти на 100 тыс. населения), Ивановской области ЦФО (507,0), а самый низкий ПС от COVID-19 — в Чукотском автономном округе ДВФО (53,1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных официальной статистики Минздрава России и Росстата показал, что в период эпидемической циркуляции вирусной инфекции COVID-19 в 2020–2021 гг. имел место значительный подъем заболеваемости, госпитальной летальности и смертности всего населения России по причине БОД, в структуре которых лидирующее место занимали пневмонии. По сравнению с 2019 г. в 2021 г. ПЗ БОД всего населения увеличилась на 13,59%, пневмониями — на 159,52%, а ОЗ БОД — на 11,49%. В связи с перепрофилированием стационаров для лечения пациентов с COVID-19 численность пациентов, госпитализированных по причине БОД, в 2020 и 2021 гг. уменьшилась, но степень тяжести увеличилась, что привело к росту в 3,97 раза летальности от этих болезней. Так, численность пациентов, выписанных из стационаров по поводу БОД в 2019 г., составила 3 341 437 чел. (летальность — 0,75%), в 2020 г. — 2 444 098 чел. (летальность — 2,71%), в 2021 г. — 2 178 908 чел. (летальность — 2,99%). Основной вклад в показатель летальности населения 18 лет и старше внесла пневмония (J12–J18 МКБ-10): 2019 г. — 439 901 чел. (умерли 10 510 чел. — 2,39%); 2020 г. — 646 444 чел. (умерли 47 939 чел. — 7,42%); 2021 г. — 378 715 случаев (умерли 48 711 чел. — 12,86%). Аналогичная ситуация роста летальности от пневмонии отмечена и среди детей 0–17 лет: 2019 г. — 272 339 чел. (умерли 226 чел. — 0,08%); 2020 г. — 143 627 чел. (умерли 213 чел. — 0,148%); 2021 г. — 139 279 чел. (умерли 239 чел. — 0,171%).

В 2020 г. в России заболеваемость COVID-19 всего населения по обращаемости в лечебные учреждения была зарегистрирована на уровне 3391,1 случая на 100 тыс. всего населения (4 966 644 чел.) с ростом в 2021 г. в 2,4 раза — 8 085,7 случая на 100 тыс. всего населения (11 818 983 чел.). В 2020 г. с COVID-19 было выписано из стационаров 1 947 867 чел., что составило 39,22% всех пациентов с COVID-19 (летальность — 5,93%), а в 2021 г. в 1,89 раза больше — 3 673 855 чел., то есть 31,08% всех пациентов с COVID-19 (летальность — 12,48%).

Имелись значительные колебания в уровнях ПЗ, ОЗ и ПС от БОД у населения разных территорий Российской Федерации и возрастных групп. Как и в предшествующий период, в 2020–2021 гг. наиболее высокие уровни заболеваемости БОД у населения регистрировались на территориях холодной климатической зоны в СЗФО, ПФО, УФО, СФО. Заболеваемость населения пневмонией выше среднероссийского уровня в 2021 г. зарегистрирована в ЮФО, СКФО, ПФО и ДВФО.

В период эпидемии COVID-19 в 2020–2021 гг. отмечен рост ПС от БОД по сравнению с 2019 г. (40,3 случая) на 72,46% в 2020 г. (69,5 случая), а в 2021 г. — на 95,3%

(78,7 случая на 100 тыс. всего населения). Выше среднероссийского уровня ПС от БОД в 2021 г. регистрировались в ДВФО (111,0), ПФО (102,7), СФО (93,1), ЮФО (88,4 случая на 100 тыс. населения). ПС от БОД увеличивались с возрастом и среди мужчин были выше, чем среди женщин. В структуре смертности от всех БОД доля ПС от пневмонии (J12–J16, J18) в 2021 г. составила 65,3%. Уровни ПС от пневмонии всего населения выросли в 3,2 раза с 2019 г. (16,3) к 2021 г. (51,3 на 100 тыс. населения). Этиологическая верификация пневмонии 2020–2021 гг. имеет практические сложности, но, учитывая данные о циркуляции новой коронавирусной инфекции, можно предположить, что значительная часть ее связана с перенесенной вирусной инфекцией.

В 2021 г. самые высокие показатели заболеваемости COVID-19 выявлены в СЗФО (10 625,6), УФО (9684,2), ЦФО (8969,4 случая на 100 тыс. всего населения) и ПС от COVID-19 в 2021 г. были также зарегистрированы у населения этих же территорий СЗФО, ЦФО, УФО.

Проблема эпидемической циркуляции нового коронавируса и длительного течения последствий COVID-19 поставила новые задачи, которые сохраняют свою актуальность для системы здравоохранения и медицинского сообщества и в настоящее время. Тяжелое течение COVID-19 сопровождается многочисленными проявлениями заболевания с увеличением смертности [2]. В связи с этим совершенствование методов первичной профилактики и эффективного лечения COVID-19 и других респираторных инфекций имеют большую значимость для здравоохранения. Разработка и широкое внедрение отечественной вакцины против нового коронавируса с января 2021 г. позволила остановить эпидемию и снизить смертность от COVID-19 в 2022 г. В то же время циркуляция нового коронавируса SARS-CoV-2 продолжается наряду с другими респираторными инфекциями. Изучение данных о вакцинации России против гриппа и пневмококковой инфекции в г. Москве подтверждают необходимость более широкого охвата этими методами профилактики населения с высоким риском заболеваемости и смертности от респираторных инфекций [10]. Изучение факторов риска летальных исходов у взрослого населения при COVID-19 на основании представленных данных показало, что наиболее высокий риск имели пациенты пожилого возраста мужского пола. Это согласуется с результатами зарубежных исследований, проведенных на больших группах пациентов. Проанализированы данные о первичной медицинской помощи электронной платформы здравоохранения Англии (OpenSAFELY), которая охватывала 40% всех пациентов. Данные 17 278 392 взрослых лиц сопоставлены с данными 10 926 пациентов, умерших от COVID-19. Они подтвердили, что пожилой возраст увеличивает ОР = 1,59 на 10 лет (95% ДИ 1,19–2,13), так же как и мужской пол — ОР = 1,59 (95% ДИ 1,53–1,65), принадлежность к чернокожим народам — ОР = 1,48 (95% ДИ 1,30–1,69) и южноазиатским народам — ОР = 1,44 (95% ДИ 1,32–1,58) [11]. У пациентов старшего возраста чаще встречаются хронические заболевания, повышающие риск летального исхода: ИБС — ОР = 5,16 (95% ДИ 5,16–8,49), хроническая почечная недостаточность — ОР = 3,69 (95% ДИ 3,09–4,39), ХОБЛ — ОР = 3,55 (95% ДИ 1,88–6,79), ожирение с ИМТ 40 и выше — ОР = 1,92 (95% ДИ 1,72–2,13), сахарный диабет — ОР = 1,92 (95% ДИ 1,48–2,48), артериальная гипертензия — ОР = 1,09 (95% ДИ 1,05–1,14) и другие заболевания [12]. По результатам сравнительного анализа данных 12 007 пациентов

(10 761 — с благоприятным и 1246 — с неблагоприятным исходами COVID-19) 66 больниц Московской области установлено, что при отсутствии коморбидных состояний частота летального исхода составила 9,4%, при одном коморбидном состоянии — 13,9% ($p < 0,001$), при мультиморбидности — 24,8% ($p < 0,001$) [13].

Курение на момент заболевания также повышало частоту неблагоприятного исхода (ОР = 1,07; 95% ДИ 0,98–1,18) [12]. Взрослое население России отличается высокой распространенностью курения как среди мужчин, так и среди женщин [14]. За исключением СКФО, показатель распространенности курения среди мужчин других федеральных округов России в 2021 г. превышал 35,8%. Среди женщин распространенность курения выше среднероссийского показателя (9,2%) зарегистрирована в СЗФО (12,6%), УФО (11,4%), СФО (12,7%) и ДВФО (18,9%), население которых отличается высокими уровнями заболеваемости острыми и хроническими БОД.

Пульмонология является одним из стратегических направлений медицинской науки, активно применяющей инновационные методы диагностики и лечения с целью сохранения здоровья населения России [13]. Разработка и внедрение научно обоснованных мер профилактики БОД будет способствовать снижению заболеваемости и смертности населения, увеличению продолжительности социально активной жизни и снижению экономической нагрузки на государство в связи с БОД.

ВЫВОДЫ

1. По сравнению с 2019 г. ОЗ БОД всего населения России в 2021 г. увеличилась на 11,49%, а ПЗ БОД всего населения — на 13,59% преимущественно за счет заболеваемости пневмониями. Превышение среднего уровня ОЗ БОД по России в 2021 г. отмечалось в 4-х ФО: СФО, ПФО, УФО и СЗФО.

2. В связи с увеличением численности пациентов с COVID-19 госпитализация по причине БОД в 2020

и 2021 гг. уменьшилась, но степень тяжести пациентов увеличилась, что привело к росту в 3,97 раза летальности от БОД, прежде всего от пневмоний.

3. В период 2020–2021 гг. отмечен рост ПС по причине БОД по сравнению с 2019 г. на 72,46% в 2020 г. (69,5 случая), а в 2021 г. — на 95,3% (78,7 случая на 100 тыс. всего населения). Превышение среднероссийского уровня ПС от БОД в 2021 г. регистрировалось в ДВФО, ПФО, СФО, ЮФО.

4. ПС от БОД увеличивались с возрастом и среди мужчин были выше, чем среди женщин; однако в 2021 г. были зарегистрированы более высокие ПС среди женщин. В структуре смертности от всех БОД доля ПС от пневмонии (J12–J16, J18) в 2021 г. составила 65,3%. Уровни ПС от пневмонии всего населения выросли в 3,2 раза с 2019 г. (16,3) по 2021 г. (51,3 на 100 тыс. населения).

5. Эпидемия COVID-19 в 2020–2021 гг., вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, оказала значительное влияние на заболеваемость и смертность населения РФ от БОД.

6. Заболеваемость COVID-19 увеличилась от 3391,1 случая на 100 тысяч всего населения (4 966 644 человека) в 2020 г. до 8085,7 случая (11 818 983 человека) в 2021 г. с превышением среднероссийского уровня в УФО, ЦФО, СЗФО.

7. Рост ПС от COVID-19 в 2020–2021 гг. зарегистрирован во всех ФО РФ, причем если в 2020 г. уровень ПС мужчин был выше, то в 2021 г. уровень ПС был выше у женщин. Превышение среднероссийского уровня ПС от COVID-19 в 2021 г. регистрировалось в СЗФО, ЦФО, УФО.

8. Рост ПС от COVID-19 в 2021 г. отмечен во всех возрастных группах с максимально высокими уровнями в возрасте старше 85 лет, среди мужчин — в 2,7 раза, среди женщин — в 3,8 раза.

9. Ввиду сохраняющейся среди населения России циркуляции новой коронавирусной инфекции одновременно с другими респираторными заболеваниями необходима разработка программы профилактики БОД.

Литература / References

- Быстрицкая ЕВ, Биличенко ТН. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2015–2019 годы. *Пульмонология*. 2021;31(5):551–61.
Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The morbidity, disability and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation in 2015–2019. *Pulmonology*. 2021;31(5):551–61 (In Russ.).
<https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2875>
- Биличенко ТН. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор данных. *Академия медицины и спорта*. 2020;1(2):14–20.
Bilichenko TN. Epidemiology of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Academy of medicine and sports*. 2020;1(2):14–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-15>
- Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: Статистические материалы. М.; 2022. Ч. I.
The incidence of the entire population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Moscow; 2022. Part I.
- Заболеваемость всего населения России в 2016, 2017, 2018, 2019 году: Статистические материалы. М.; 2017, 2018, 2019, 2020. Ч. II.
The incidence of the entire population of Russia in 2016, 2017, 2018, 2019: Statistical materials. Moscow; 2017, 2018, 2019, 2020. Part II.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году: Статистические материалы. М.; 2022. Ч. IV.
Total morbidity of the adult population of Russia in 2021: Statistical materials. Moscow; 2022. Part IV.
- Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2021 год: Статистические материалы. М.; 2022.
Medical and demographic indicators of the Russian Federation. 2021: Statistical materials. Moscow; 2022.
- Федеральная служба государственной статистики. Сборник Российский статистический ежегодник 2022.
https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf
Federal State Statistics Service. Demographic yearbook of Russia. 2022; Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2017.pdf
- Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. 2017.
https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2017.pdf
Federal State Statistics Service. Demographic yearbook of Russia. 2019; Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2019.pdf
- Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. 2019.
https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2019.pdf
Federal State Statistics Service. Demographic yearbook of Russia. 2022; Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf
- Груздева ОА, Биличенко ТН, Барышев МА, Жукова АВ.

Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость населения острыми респираторными вирусными инфекциями и внебольничными пневмониями в Центральном административном округе Москвы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(2):28–41.

Gruzdeva OA, Bilichenko TN, MA Baryshev, AV Zhukova. The impact of vaccination against influenza and pneumococcal infection on the incidence of acute respiratory viral infections and community-acquired pneumonia in the Central Administrative District of Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2021; 20(2):28–41.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41>

11. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Open SAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020;584:430–6.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

12. Молочков АВ, Каратеев ДЕ, Огнева ЕЮ и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):S1–10.

Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EYu, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYU. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S1–10 (In Russ.).

<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>

13. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Выборочное наблюдение состояния здоровья населения. 07.07.2022.

https://rosstat.gov.ru/itog_inspect

Federal'naya sluzhby gosudarstvennoj statistiki Rossijskoj Federacii. Vyborochnoe nablyudenie sostoyaniya zdorov'ya naseleniya. Accessed July 07, 2022 (In Russ.).

14. Биличенко ТН, Шутов АА. Достижения в области пульмонологии и основные направления дальнейшего совершенствования медицинской помощи населению Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021;31(6):782–91.

Bilichenko TN, Shutov AA. The achievements of pulmonology and the main directions of further improvement of medical care to the population of the Russian Federation. *Pulmonology*. 2021;31(6):782–91 (In Russ.).

<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-782-791>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Биличенко Т.Н. — сбор, подготовка и систематизация материалов, анализ и обсуждение полученных результатов, написание и редактирование статьи; Быстрицкая Е.В. — анализ материалов и обсуждение полученных результатов, редактирование статьи, утверждение финальной версии статьи. Мишарин В.М. — формулировка цели и задач исследования, анализ материалов и обсуждение полученных результатов, утверждение финальной версии статьи.

ОБ АВТОРАХ

Биличенко Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>

tbilichenko@yandex.ru

Быстрицкая Елена Венедиктовна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>

bystritskaia@yandex.ru

Мишарин Виктор Михайлович, канд. мед. наук

secretary@pulmonology-russia.ru



Научно-практический рецензируемый журнал
ФМБА России
extrememedicine.ru