

МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Том 27 № 2 / 2025

EXTREMEMEDICINE.RU



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ**



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.

ПЕРЕВОДЧИК 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)
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. Хаитов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
С. М. Юдин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. В. Аклеев, 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@cspfmbaru.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: 16.06.2025

Дата выхода в свет: 23.06.2025

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство 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. ИФ 2021: 0,450

Журнал включен в Перечень 08.10.2024 (№ 1668)

Здесь находится открытый архив журнала

Scopus®

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

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

TRANSLATOR Alexander Biryuzov

COVER DESIGN Elena Kondrateva

EDITORIAL BOARD

Bogomolov AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Boyko AN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bolekhhan 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)
Sidorenko SV, member of the RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Sidorkevich 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)
Baklaushv VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Efimenko NV, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia)
Kazakevich EV, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia)
Katuntsev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Kliimanov 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)
Shandalina 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: 16 Jun. 2025

Date of publication: 23 Jun. 2025

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

Scopus®

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

© FMBA of Russia, 2025

© Centre for Strategic Planning, of the Federal medical and biological agency, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 27, № 2, 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Оценка биомаркеров в биологических жидкостях и нейровизуализационных изменений у пациентов с болезнью Альцгеймера и глаукомой

А.Н. Боголепова, Е.В. Махнович, Е.А. Коваленко,
Н.А. Осиновская, М.М. Берегов, О.В. Лянг

Особенности дифференциального диагноза быстро прогрессирующей болезни Альцгеймера

М.Ю. Мартынов, А.Н. Боголепова, Е.В. Махнович,
Е.А. Коваленко

Выявление синдрома неглекта у лиц, перенесших церебральный инсульт, с использованием традиционных тестов и метода айтрекинга

А.Д. Айзенштейн, М.А. Шурупова, С.А. Энеева, Г.Е. Иванова

Роль изменений системы фибринолиза в развитии постинсультных когнитивных нарушений

И.А. Кольцов, И.А. Щукин, М.С. Фидлер, Н.С. Карпова,
О.С. Брусов, Ю.Е. Шилов, Е.А. Коваленко, А.Н. Бойко

Гибридные методы лучевой диагностики в оценке эпилептогенных очагов: разбор диагностического случая

Р.В. Наделяев, М.Б. Долгушин, Т.М. Ростовцева, Е.А. Баранова,
Ю.А. Воронкова, Э.Ю. Гаврилова, Ю.В. Рублева

Роль регуляторных Т-лимфоцитов в формировании иммуносупрессивного микроокружения при глиобластоме

Э.П. Янышева, В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева

КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Перспективы применения анализа слезной жидкости в космической медицине

М.О. Сенчилов, О.М. Манько, Г.Ю. Васильева

Новые подходы к организации локомоторных тренировок в длительных космических полетах

Н.Ю. Лысова, О.А. Савенко, О.В. Котов

Признаки развития окислительного стресса при анализе протеома крови женщин-добровольцев в эксперименте с 5-суточной «сухой» иммерсией

Д.Н. Каширина, Л.Х. Пастушкова, А.Г. Бржозовский,
А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, И.М. Ларина

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Возможности переключения биологического препарата при лечении бронхиальной астмы у детей. Клиническое наблюдение

П.А. Пыжьянова, С.В. Зайцева, А.Ю. Томилова, А.А. Ибрагимова

РАДИОБИОЛОГИЯ

Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга для взрослых мужчины и женщины

П.А. Шарагин, Е.И. Толстых, Е.А. Шишкина

CONTENTS

VOL. 27, NO. 2, 2025

MAIN TOPIC: TOPICAL ISSUES OF CLINICAL NEUROLOGY & NEUROLOGICAL DISORDER INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS

143 Assessment of biomarkers in biological fluids and neuroimaging changes in patients with Alzheimer's disease and glaucoma

A.N. Bogolepova, E.V. Makhnovich, E.A. Kovalenko,
N.A. Osinovskaya, M.M. Beregov, O.V. Lyang

152 Differential diagnosis features of rapidly progressive Alzheimer's disease

M.Yu. Martynov, A.N. Bogolepova, E.V. Makhnovich, E.A. Kovalenko

161 Identification of neglect syndrome in cerebral stroke patients using standard tests and eye tracking method

A.D. Aizenshtein, M.A. Shurupova, S.A. Eneeva, G.E. Ivanova

169 The role of the fibrinolytic system changes in the development of post-stroke cognitive impairment

I.A. Koltsov, I.A. Shchukin, M.S. Fidler, N.S. Karpova, O.S. Brusov,
Yu.E. Shilov, E.A. Kovalenko, A.N. Boyko

176 Hybrid imaging techniques in the assessment of epileptic foci: A clinical case

R.V. Nadelyaev, M.B. Dolgushin, T.M. Rostovtseva, E.A. Baranova,
Yu.A. Voronkova, E.Yu. Gavrilova, Yu.V. Rubleva

183 Role of regulatory T lymphocytes in the formation of immunosuppressive microenvironment in glioblastoma

E.P. Yanyшева, V.P. Baklaushev, G.M. Yusubalievа

SPACE MEDICINE

191 Prospects of application of tear fluid analysis in aerospace medicine

M.O. Senchilov, O.M. Manko, G.U. Vasilieva

197 New approaches to the organization of locomotor training during long-term spaceflight

N.Yu. Lysova, O.A. Savenko, O.V. Kotov

205 Oxidative stress signs in blood proteome analysis of female volunteers in five-day dry immersion test

D.N. Kashirina, L.Kh. Pastushkova, A.G. Brzhozovskiy,
A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, I.M. Larina

PULMONOLOGY

213 Possibility of switching of a biological drug when treating childhood asthma (A clinical case)

P.A. Pyzhanova, S.V. Zaytseva, A.U. Tomilova, A.A. Ibragimova

RADIOBIOLOGY

220 Computational phantom for red bone marrow dosimetry in adult males and females

P.A. Sharagin, E.I. Tolstykh, E.A. Shishkina

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 27, № 2, 2025

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Альгинатные гели, модифицированные природными аминокислотами, для регенеративной медицины

В.А. Консон, И.А. Барсук, Ю.А. Нащечкина

ХИРУРГИЯ

Применение альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля при продолжающемся артериальном кровотечении из пептической язвы гастроэнтероанастомоза (клинический случай)

С.В. Баранников, Е.Ф. Чередников, Г.В. Полубкова, И.Н. Банин, А.Е. Болховитинов, С.И. Бережной, Е.Е. Слюсарева

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Потенциально значимые маркеры резидуальных нарушений системы иммунитета и свертывания крови у спортсменов, переболевших COVID-19

П.В. Ефимов, М.С. Тарасова, А.В. Жолинский, С.А. Парастаев

Возможности применения отдельных метаболитов цикла трикарбоновых кислот у спортсменов (обзор литературы)

Т.А. Яшин, Ж.В. Гришина, С.А. Парастаев, А.В. Жолинский

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оценка устойчивости *Acinetobacter baumannii in vitro* к тигециклину в Иране: систематический обзор и метаанализ

М. Рахманян, М.Н. Варжови, Н. Дерави, З. Нариман, А. Голамзад, К. Кайлани, А. Ализаде, С.Р. Мусави-ан-фард

CONTENTS

VOL. 27, NO. 2, 2025

REGENERATIVE MEDICINE

229 Alginate gels modified with natural amino acids for regenerative medicine

V.A. Konson, I.A. Barsuk, Yu.A. Nashchekina

SURGERY

235 Application of alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel for ongoing arterial bleeding from peptic ulcer of gastroenteroanastomosis (A clinical case)

S.V. Barannikov, E.F. Cherednikov, G.V. Polubkova, I.N. Banin, A.E. Bolkhovitinov, S.I. Berezhnoy, E.E. Slyusareva

SPORTS MEDICINE

243 Potentially significant markers of immune system and blood clotting residual disorders in athletes with a history of COVID-19

P.V. Efimov, M.S. Tarasova, A.V. Zholinsky, S.A. Parastaev

249 Applicability of individual metabolites of the tricarboxylic acid cycle in athletes (A literature review)

T.A. Yashin, Zh.V. Grishina, S.A. Parastaev, A.V. Zholinsky

CLINICAL PHARMACOLOGY

257 *In vitro* evaluation of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline in Iran: a systematic review and meta-analysis

M. Rahmadian, M.N. Varjovi, N. Deravi, Z. Nariman, A. Gholamzad, K. Keylani, A. Iizadeh, S.R. Moosavianfard

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-285>

УДК 616.8



ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ГЛАУКОМОЙ

А.Н. Боголепова^{1,2}, Е.В. Махнович^{1,2}, Е.А. Коваленко^{1,2}, Н.А. Осиновская¹, М.М. Берегов¹, О.В. Лянг¹¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относятся к постепенно прогрессирующим нейродегенеративным инвазивным заболеваниям. В научной литературе отмечено, что ПОУГ может быть предиктором развития БА. Необходима ранняя диагностика данных заболеваний, которая будет способствовать своевременному назначению лечения и, как следствие, позволит снизить инвалидизацию пациентов.

Цель. Изучить биомаркеры ранней диагностики в биологических жидкостях и нейровизуализационные изменения по результатам МР-морфометрии у пациентов с БА и ПОУГ и провести их сравнительный анализ.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов с установленным диагнозом БА и ПОУГ. Участники исследования были разделены на 2 группы в соответствии с диагнозом: группа 1 — 45 пациентов (из них 9 (20%) мужчин и 36 (80%) женщин) с БА; группа 2 — 45 человек (из них 17 (37,8%) мужчин и 28 (62,2%) женщин) с ПОУГ. Проведено нейропсихологическое тестирование: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест запоминания 10 слов. Всем пациентам определяли соотношение бета-амилоидов (A β) крови A β 42/A β 40, в слюне — сиртуин Sirt-1,3,5,6 с проведением иммуноферментного анализа (ИФА), а также выполнялась МР-морфометрия головного мозга.

Результаты. В группе 1 были выявлены когнитивные нарушения (КН), достигающие степени деменции; в группе 2 — додементные КН ($p < 0,001$). По результатам проведенных нейропсихологических методик в двух группах были отмечены схожие изменения, в особенности нарушение памяти по гиппокампальному типу. Результаты проведенных ИФА крови и слюны с определением биомаркеров в двух сравниваемых группах не показали статистически значимых различий. При этом показатели как объемов, так и толщин по данным МР-морфометрии были ниже в группе 1 ($p < 0,05$), что может быть отражением прогрессирования нейродегенеративного процесса. В группе 1 выявлена прямая корреляционная связь снижения уровня Sirt3 в слюне с ухудшением непосредственного воспроизведения (5 воспроизведение) по тесту запоминания 10 слов ($R = 0,43$; $p = 0,003$). В обеих группах отмечены корреляционные связи между изменением нейропсихологических показателей и данными МР-морфометрии, в том числе уменьшением объема энторинальной коры. Как в группе 1, так и в группе 2 выявлено, что снижение соотношения A β 42/A β 40 в крови ассоциировалось с уменьшением толщины или объема энторинальной коры, что является общим для обеих групп с разной выраженностью КН. Учитывая наличие ассоциации с нейропсихологическими показателями и данными лабораторного анализа крови, в том числе и у пациентов с додементными КН из группы ПОУГ, определение объема и толщины энторинальной коры может быть расценено как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса.

Выводы. Выявлено наличие ассоциации с нейропсихологическими показателями и данными лабораторного анализа крови, в том числе и у пациентов с додементными КН из группы ПОУГ, в связи с чем определение объема и толщины энторинальной коры может быть расценено как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса. Комплексная оценка нейропсихологических, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики, а также поиск заболеваний, ассоциированных с развитием БА, таких как ПОУГ, является актуальным направлением, в связи с чем требуется дальнейшее проведение более крупных когортных исследований.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные нарушения; первичная открытоугольная глаукома; МР-морфометрия; биомаркеры крови; биомаркеры слюны; сиртуины; соотношение A β 42/A β 40

Для цитирования: Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Коваленко Е.А., Осиновская Н.А., Берегов М.М., Лянг О.В. Оценка биомаркеров в биологических жидкостях и нейровизуализационных изменений у пациентов с болезнью Альцгеймера и глаукомой. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):143–151. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-285>

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР «Взаимосвязь нейропсихологических изменений, биомаркеров в биологических средах и структурных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и первичной открытоугольной глаукомой» Пер. № ЕГИСУ НИОКТР 122022100108-3.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 07/25-07-22 от 25.07.2022). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Махнович Екатерина Владимировна Ekaterinamakhnovich@mail.ru

Статья поступила: 01.11.2024 После доработки: 22.01.2025 Принята к публикации: 21.02.2025 Online first: 30.03.2025

ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN BIOLOGICAL FLUIDS AND NEUROIMAGING CHANGES IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND GLAUCOMA

Anna N. Bogolepova^{1,2}, Ekaterina V. Makhnovich^{1,2}, Ekaterina A. Kovalenko^{1,2}, Nina A. Osinovskaya¹, Mikhail M. Beregov¹, Olga V. Lyang¹¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Alzheimer's disease (AD) and primary open-angle glaucoma (POAG) are gradually progressive neurodegenerative diseases leading to disability. According to literature data, POAG can be a predictor of AD development. Early diagnosis of these diseases contributes to a timely initiation of treatment and, as a result, a reduction in the disability of patients.

© А.Н. Боголепова, Е.В. Махнович, Е.А. Коваленко, Н.А. Осиновская, М.М. Берегов, О.В. Лянг, 2025

Objective. To study biomarkers of early diagnosis in biological fluids and neuroimaging changes based on the results of MR morphometry in patients with AD and POAG and to conduct their comparative analysis.

Materials and methods. In total, 90 patients with proven diagnosis of AD (group 1) and POAG (group 2) were examined. The study participants were divided into two groups according to their diagnosis: group 1 — 45 patients (9 (20%) men and 36 (80%) women) with AD; group 2 — 45 people (17 (37.8%) men and 28 (62.2%) women) with POAG. Neuropsychological testing included Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and a ten-words recall test. The beta-amyloid (A β) A β 42/A β 40 ratio in the blood and sirtuin Sirt1, 3, 5, and 6 in saliva were assessed by enzyme immunoassay (ELISA). In addition, MR morphometry of the brain was performed.

Results. In group 1, cognitive impairments (CI) reaching the degree of dementia were detected; in group 2, pre-demential CI were observed ($p < 0.001$). According to the neuropsychological examination, similar changes were noted in both groups, in particular, memory impairment of the hippocampal type. The results of the blood and saliva ELISA with the determination of biomarkers in the groups under comparison did not reveal statistically significant differences. At the same time, the parameters of both volumes and thicknesses according to MR morphometry were lower in group 1 ($p < 0.05$), which may reflect neurodegenerative progression. In group 1, a direct correlation was found between a decrease in the saliva level of Sirt3 and a deterioration in direct reproduction (fifth reproduction) according to the ten-words recall test ($R = 0.43$; $p = 0.003$). Correlations between changes in neuropsychological parameters and MR morphometry data, including a decrease in the volume of the entorhinal cortex, were noted in both groups. In groups 1 and 2, a decrease in the A β 42/A β 40 ratio in blood plasma was associated with a decrease in the thickness or volume of the entorhinal cortex, which is common for both groups with different CI severity. Taking into account the association with neuropsychological and blood parameters, including in patients with pre-demential CI from the POAG group, the determination of the volume and thickness of the entorhinal cortex can be regarded as a significant early marker of the neurodegenerative process.

Conclusions. The established association between the volume and thickness of the entorhinal cortex with neuropsychological and blood parameters, including in patients with pre-demential CI from the POAG group, makes the determination of the volume and thickness of the entorhinal cortex a significant early marker of the neurodegenerative process. A comprehensive assessment of the results obtained by neuropsychological, laboratory, and neuroimaging diagnostic methods, as well as the search for diseases associated with the development of AD, such as POAG, are promising research areas, requiring larger cohort studies.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; primary open-angle glaucoma; MR morphometry; blood biomarkers; saliva biomarkers; sirtuins; A β 42/A β 40 ratio

For citation: Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Kovalenko E.A., Osinovskaya N.A., Beregov M.M., Lyang O.V. Assessment of biomarkers in biological fluids and neuroimaging changes in patients with Alzheimer's disease and glaucoma. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):143–151. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-285>

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment R&D No. 122022100108-3.

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki; the protocol was approved by the Ethics Committee of Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (Protocol No. 07/25-07-22 of 25 July 2022). All subjects gave their informed consent prior to their inclusion into the study.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Ekaterina Vladimirovna Makhnovich Ekaterinamakhnovich@mail.ru

Received: 1 Nov. 2024 **Revised:** 22 Jan. 2025 **Accepted:** 21 Feb. 2025 **Online first:** 30 Mar. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — это постепенно прогрессирующее нейродегенеративное инвалидизирующее заболевание, которое является наиболее распространенной причиной деменции в мире. При этом по данным статистики число больных с деменцией неуклонно растет, что привлекает внимание международного медицинского сообщества к поиску путей решения этой проблемы [1].

В настоящее время отсутствуют доступные для широкого использования малоинвазивные и неинвазивные биомаркеры БА, что приводит к поздней диагностике заболевания. Часто при установлении диагноза БА в рутинной практике у пациента уже имеются клинические симптомы деменции, что свидетельствует о необратимой утрате от 30 до 60% нейронов височных отделов коры головного мозга, в частности гиппокампов [2]. Данное положение не позволяет коренным образом повлиять на течение заболевания и снижает терапевтические возможности врача-клинициста, так как приводит к несвоевременному назначению лечения — на стадии уже развившихся необратимых изменений. Кроме того, многие авторы связывают сложности создания патогенетически обоснованной эффективной терапии БА с назначением лечения пациентам только на стадии клинических проявлений, в то время как накопление патологических белков,

в частности бета-амилоида (A β), запускающего континуум БА, начинается задолго до появления первых клинических симптомов заболевания [1]. Это еще раз подчеркивает актуальность диагностики БА на ранних стадиях. Поэтому в настоящее время интерес научного сообщества направлен на изучение биомаркеров ранней диагностики заболевания, а также поиск других патологий и состояний, которые могут служить триггером или ассоциироваться с развитием БА.

Во многих исследованиях получены данные о том, что БА часто взаимосвязана с наличием глаукомы — еще одним распространенным среди населения прогрессирующим нейродегенеративным инвалидизирующим заболеванием. При этом около 74% пациентов имеют первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ), которая характеризуется истончением слоя нервных волокон сетчатки и потерей периферического зрения, вплоть до полной слепоты [3]. Некоторыми учеными выдвигается гипотеза о том, что глаукому следует рассматривать как заболевание, которое возникает в головном мозге, но клинически проявляется как офтальмологическая патология. Это подтверждается растущим количеством сведений о повреждении сетчатки в результате ретроградной трансинаптической дегенерации, вызванной нейродегенеративными процессами [4]. На основании современных обсервационных когортных исследований

получены данные, подтверждающие, что глаукома является фактором риска развития деменции у взрослого населения [5].

Оба заболевания имеют достаточно много общих черт как в клинических, так и патофизиологических аспектах. Так, при БА и ПОУГ регистрируются когнитивные нарушения (КН) нейродегенеративного характера с поражением одного из самых важных когнитивных доменов — памяти [6].

В настоящее время проведено достаточное количество исследований, подтверждающих наличие сходных звеньев в патогенезе БА и ПОУГ. Кардинальными признаками в патогенезе БА являются внеклеточное накопление А β и внутриклеточные отложения гиперфосфорилированного тау-протеина (p-tau), что приводит к прогрессирующей гибели нейронов. Накопление А β и p-tau в основном типе клеток сетчатки — ганглиозных клетках (ГКС), поражающихся при ПОУГ, и сопутствующее воспаление указывают на совпадающие патологические процессы при БА и ПОУГ [3]. В связи с чем сегодня для ранней диагностики этих двух заболеваний активно продолжают изучаться такие биомаркеры, как А β и p-tau.

Следует отметить, что «золотой стандарт» прижизненной диагностики БА существует: это определение маркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга. Однако эти методы не отвечают критериям широкодоступности и малоинвазивности. Именно поэтому активно ведется поиск других биомаркеров ранней диагностики БА. Необходимо подчеркнуть, что в пересмотренные критерии БА Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (National Institute on Aging, NIA-AA) с 2023 года уже вошли более широкодоступные и менее инвазивные точные анализы крови. Так, в качестве основных биомаркеров БА в плазме крови указаны следующие: p-tau 217, соотношение p-tau217/np-tau 217 [7].

В то же время в плазме крови изучался такой важный диагностический индикатор, как соотношение А β 42/А β 40. Проведенные исследования показали, что меньшее значение соотношения А β 42/А β 40 в плазме крови соответствовало более высокому уровню амилоидной кортикальной нагрузки, при этом клинически и по данным нейropsychологического тестирования наблюдалась более выраженная когнитивная дисфункция с последующим повышенным риском развития деменции [8, 9]. Однако исследование диагностической точности этого биомаркера пока продолжается. Требуется изучение соотношения А β 42/А β 40 в крови и у пациентов с ПОУГ.

Помимо рассмотрения классической амилоидной теории патогенеза, объясняющей развитие БА и в меньшей степени ПОУГ, актуальным является изучение и иных патогенетических звеньев. Последние исследования процессов, лежащих в основе нейродегенеративных заболеваний, показали, что на гибель нейронов влияет целый ряд факторов, включая эксайтотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, воспаление и апоптоз. В различных клеточных группах организма, в том числе в ЦНС, существует семейство белков-сиртуинов (Sirt), которые участвуют практически во всех вышеописанных звеньях; нарушение работы Sirt способствует развитию дегенеративных процессов.

Существует семь сиртуинов млекопитающих Sirt 1–7, которые участвуют в регуляции метаболизма во многих тканях, а также предположительно могут играть важную

роль в патологии БА и ПОУГ [10]. Так, например, считается, что индукция экспрессии Sirt1 ослабляет дегенерацию и гибель нейронов в животных моделях БА. По данным авторов, занимающихся изучением офтальмологической патологии, выяснено, что повышенная экспрессия Sirt1 защищает от заболеваний, связанных с повреждением глаз на фоне окислительного стресса, в том числе и от дегенерации зрительного нерва у пациентов с глаукомой [11]. Sirt3 играет защитную роль при БА и офтальмологической патологии, участвуя в обеспечении нормального функционирования митохондрий [12]. Кроме того, известно, что Sirt6 изменяет нейрогенез в гиппокампе у взрослых, влияя на количество глиальных и нейронных клеток, и тем самым также может вносить свой вклад в развитие БА. При исследовании Sirt в патогенезе глаукомы выяснилось, что Sirt6 высоко экспрессируется в ГКС. Удаление Sirt6 в ГКС приводит к прогрессирующей потере этих клеток и дегенерации зрительного нерва [13]. Учитывая вышесказанное, изучение Sirt в биологических жидкостях в качестве биомаркеров ранней диагностики БА и ПОУГ может рассматриваться как важное исследовательское направление.

Еще одним значимым звеном ранней диагностики БА является использование нейровизуализации, в частности МР-морфометрии. Интересно, что и в этом случае также выявлены схожие изменения при БА и глаукоме. Так, по данным ряда авторов [14, 15], при глаукоме наблюдается поражение не только центральных зрительных зон коры, но и других областей головного мозга (например, височных долей), которые пересекаются с зонами, затронутыми у пациентов с БА, что также позволяет предположить взаимосвязь между двумя заболеваниями.

Цель исследования — изучить биомаркеры ранней диагностики в биологических жидкостях и нейровизуализационные изменения по результатам МР-морфометрии у пациентов с БА и ПОУГ и провести их сравнительный анализ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование в рамках научно-исследовательской работы было выполнено 90 пациентам. В исследование были включены пациенты с подтвержденными диагнозами БА или ПОУГ в возрасте от 40 до 90 лет, являющиеся носителями родного языка (русского), находящиеся в ясном сознании, без выраженных нарушений: двигательных (по шкале мышечной силы — MRC не менее 4-х баллов в ведущей руке) и речевых функций; без декомпенсации хронических заболеваний и других клинически значимых неврологических патологий, психических расстройств в анамнезе, с отсутствием абсолютных противопоказаний к проведению МРТ головного мозга и тревожно-депрессивных расстройств по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [16, 17].

Участники исследования были разделены на 2 группы в соответствии с диагнозом: группа 1 — 45 пациентов (из них 9 (20%) мужчин и 36 (80%) женщин) с БА; группа 2 — 45 человек (из них 17 (37,8%) мужчин и 28 (62,2%) женщин) с ПОУГ. Возрастных статистически значимых различий при сравнении двух групп не было: в группе 1 средний возраст составил 71 [66; 77] год; в группе 2 — 66 [61; 71] лет.

У всех пациентов была проведена оценка неврологического статуса. Состояние когнитивных функций

оценивалось с применением набора стандартных нейропсихологических методик. Для интегративной оценки когнитивных функций использовались: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). В шкалу MMSE включена оценка следующих показателей: ориентировка в месте и времени, восприятие, внимание, память, речевые функции, конструктивный праксис. Максимальное количество баллов по шкале MMSE — 30. Шкала использовалась для установления наличия и тяжести КН: 28–30 баллов — норма, 25–27 баллов — умеренные КН, 24 и менее баллов — выраженные КН (деменция). Шкала MoCA более чувствительна для диагностики нарушений на стадии умеренных КН. По шкале MoCA оценивались: исполнительные (регуляторные) и зрительно-пространственные функции (включая тест рисования часов), называние, внимание, речь, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение и ориентация. Максимальная оценка по шкале MoCA — 30 баллов; общий балл менее 26 расценивался как КН [18, 19]. Оценка слухоречевой памяти проводилась с помощью теста запоминания 10 слов (А.Р. Лурия). В норме после первого заучивания пациент должен воспроизвести не менее 5 слов, после 5-го — не менее 9 слов. Разница между последним непосредственным и отсроченным воспроизведением у здоровых лиц, как правило, составляет не более одного слова [20]. С целью невключения в исследование пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами при первоначальном скрининге была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

У всех пациентов выполнен забор биологического материала: крови и слюны. Для изучения биомаркеров соотношения A β 42/A β 40 в плазме крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) определения бета-амилоидного пептида 1–40 (CEA864Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Amyloid Beta Peptide 1–40 (Ab1–40) Cloud-Clone Corp), определения бета-амилоидного пептида 1–42 (CEA946Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Amyloid Beta Peptide 1–42 (Ab1–42)).

Для анализа биомаркеров слюны использовались наборы ИФА Sirt1 (SEE912Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 1 (Sirt1)), Sirt3 (SEE913Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 3 (Sirt3)), Sirt5 (SEE915Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 5 (Sirt5)), Sirt6 (SEE916Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 6 (Sirt6)).

Для выполнения лабораторного анализа забор крови осуществляли из периферической вены с помощью вакуумной системы в вакуумные пробирки Vacutest с антикоагулянтом КЗЭДТА (4 мл) утром на голодный желудок. Пробирки с образцом крови (не позднее чем через 30 мин) подвергали центрифугированию. Кровь для получения плазмы центрифугировали на центрифуге Awel CF108-R в течение 15 мин при 4000 об/мин при температуре 2–8 °С. После центрифугирования выполняли аликвотирование в пробирки типа Эппендорф 1 мл, после чего их помещали в криостатив для последующей заморозки и хранения образца при температуре –80 °С до проведения лабораторного анализа.

Слюну собирали на голодный желудок после чистки зубов в пластиковую центрифужную пробирку (2–3 мл). Для получения надосадочной жидкости пробирку с биоматериалом центрифугировали в течение 20 мин при 4000 об/мин. С помощью пастеровской пипетки отбирали

надосадочную жидкость и переносили в пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл. До момента выполнения лабораторного исследования образцы хранили в криостативе в замороженном состоянии при температуре –80 °С.

Всем испытуемым была проведена MPT головного мозга с последующей морфометрической обработкой. Исследования выполняли на томографе 3.0 Tl Discovery MR750w (GE Healthcare, США) с использованием 32-канальной головной катушки. Сканирование проходило по единому протоколу для всех участников. Для оценки структуры мозга и отбора в исследование использовали T1-, T2-взвешенные изображения, SWI, DWI и T2-FLAIR. T1-взвешенные снимки (при включении пациента) применялись для морфометрического анализа. Использовалась последовательность IR-FSPGR с изотропным вокселем 1×1×1 мм. Параметры: TR 7,7 с, TE с оптимизацией «Min Full», угол отклонения 11°, полоса пропускания 31,25 Гц. Обработка проведена автоматически в программе FreeSurfer, генерировавшей карты серого и белого вещества по атласам Desikan-Killiany и Destrieux [21–24]. Также проведена волкуметрическая оценка областей мозга и измерение толщины различных регионов коры.

Статистический анализ проведен с использованием среды разработки RStudio версии 2023.09.1 Build 494 и языка программирования R версии 4.3.2. Для количественных переменных были рассчитаны следующие статистические показатели: средние арифметические, стандартные отклонения ($M \pm SD$), медиана и квартили ($Me [Q1; Q3]$). При анализе различий между двумя группами для количественных переменных применялся параметрический критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна — Уитни. В зависимости от нормальности распределения данных для изучения зависимостей между двумя количественными переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона или коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение качественных переменных между группами выполнялось с применением критерия χ^2 (хи-квадрат) или точного критерия Фишера, если ожидаемые частоты были менее 5. Все различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния когнитивных функций выявила статистически значимое наличие КН различной степени выраженности у пациентов обеих групп, а именно: по шкале MMSE в 1-й группе показатель составлял $18,6 \pm 4,8$ балла, что соответствует выраженным КН (деменция); в группе 2 — $27,8 \pm 2,1$ балла, что соответствует умеренным КН ($p < 0,001$). Общий балл по данным шкалы MoCA в группе 1 был также ниже и составил $15,1 \pm 4,4$, что соответствует выраженным когнитивным нарушениям (деменция), при этом в группе 2 были также отмечены умеренные КН — $24,6 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$). Для обеих групп пациентов было характерно наличие нарушений в таком когнитивном домене, как память, при этом выявлялись трудности при воспроизведении (особенно отсроченном) и при узнавании ранее предъявленного материала, что отражает дефект запечатления, консолидации и извлечения информации.

В тесте запоминания 10 слов были получены следующие результаты: в группе 1 при непосредственном воспроизведении (1-е и 5-е воспроизведение) — $2,6 \pm 0,9$ и $4,4 \pm 1,4$ слова соответственно; в группе 2 при непосредственном воспроизведении (1-е и 5-е воспроизведение) — $5,0 \pm 1,2$

и $8,0 \pm 1,6$ слова соответственно. В обеих группах было отмечено снижение непосредственного воспроизведения слов, при этом в группе 1 снижение было более значимым как при 1-м, так и 5-м воспроизведении ($p < 0,001$). При отсроченном воспроизведении в тесте запоминания 10 слов в 1-й группе также было зарегистрировано более выраженное снижение уровня запоминания в сравнении с пациентами из группы 2: $1,3 \pm 1,5$ и $6,4 \pm 2,0$ слова соответственно ($p < 0,001$).

В таблице 1 представлены результаты проведенных ИФА крови и слюны с определением биомаркеров в двух сравниваемых группах. По данным выполненного сравнительного анализа не было получено статистически значимых различий биомаркеров в биологических жидкостях. При этом следует отметить более низкий показатель соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в плазме крови пациентов из группы 1 по сравнению с больными из группы 2.

В таблице 2 представлены результаты МР-морфометрии в двух сравниваемых группах. По всем изученным показателям МР-морфометрии определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$); при этом как показатели объемов, так и показатели толщины структур головного мозга были ниже в группе 1.

В ходе исследования была выполнена оценка корреляционных взаимосвязей. В группе 1 снижение уровня Sirt3 в слюне коррелировало с ухудшением непосредственного воспроизведения (5-е воспроизведение) по тесту запоминания 10 слов ($R = 0,43$; $p = 0,003$). В группе 2 корреляций между изученными нейропсихологическими показателями и биомаркерами в биологических жидкостях получено не было ($p > 0,05$).

В отличие от биомаркеров в биологических жидкостях анализ взаимосвязи показателей когнитивной сферы с результатами МР-морфометрии выявил наличие значительно большего числа корреляций.

В группе 1 снижение общего балла по шкале MMSE ассоциировалось с уменьшением объема правого ($R = 0,31$; $p = 0,038$) и левого гиппокампа; правой ($R = 0,41$; $p = 0,006$) и левой энторинальной коры ($R = 0,34$; $p = 0,022$); толщиной левой поясной извилины ($R = 0,36$; $p = 0,017$) по данным МР-морфометрии. С двумя из этих нейровизуализационных параметров была выявлена взаимосвязь и со шкалой MoCA: объемом левого гиппокампа ($R = 0,31$; $p = 0,04$), толщиной левой поясной извилины ($R = 0,36$; $p = 0,016$).

В группе 2 снижение общего балла по шкале MMSE коррелировало с объемом правой энторинальной коры ($R = 0,39$; $p = 0,007$); по шкале MoCA — с объемом правой энторинальной коры ($R = 0,34$; $p = 0,024$), объемом левой ($R = 0,44$; $p = 0,003$) и правой поясной извилины ($R = 0,37$; $p = 0,012$).

У пациентов с БА (группа 1) результаты теста запоминания 10 слов (снижение непосредственного воспроизведения) были взаимосвязаны с уменьшением объема левой энторинальной коры ($R = 0,31$; $p = 0,04$), а в группе 2 — с уменьшением объема правой энторинальной коры ($R = 0,48$; $p < 0,001$). Снижение отсроченного воспроизведения по тесту запоминания 10 слов у пациентов из группы 1 с БА ассоциировалось с уменьшением объема правого гиппокампа ($R = 0,34$; $p = 0,021$), объема левого гиппокампа ($R = 0,5$; $p < 0,001$), объема левой энторинальной коры ($R = 0,32$; $p = 0,035$), толщиной левой энторинальной коры ($R = 0,43$; $p = 0,003$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика биомаркеров в биологических жидкостях в двух группах

| Показатель | Группа 1, n = 45 | Группа 2, n = 45 | p |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ | $0,129 \pm 0,097$ | $0,164 \pm 0,106$ | 0,104 |
| Sirt1, нг/мл | $0,22727 \pm 0,1649$ | $0,21932 \pm 0,18647$ | 0,648 |
| Sirt3, нг/мл | $0,064 \pm 0,022$ | $0,086 \pm 0,127$ | 0,601 |
| Sirt5, нг/мл | $0,0191 \pm 0,0151$ | $0,0192 \pm 0,017$ | 0,886 |
| Sirt6, нг/мл | $0,1342 \pm 0,0694$ | $0,1182 \pm 0,0586$ | 0,398 |

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \delta$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов МР-морфометрии в двух группах

| Показатель | Группа 1, n = 45 | Группа 2, n = 45 | p |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Объем, мм³ | | | |
| Правый гиппокамп | $3208,2 \pm 486,3$ | $3862,4 \pm 630,2$ | <0,001 |
| Левый гиппокамп | $3100,2 \pm 523,8$ | $3824,5 \pm 610,6$ | <0,001 |
| Правая энторинальная кора | $1284,6 \pm 545,4$ | $1633,4 \pm 379,1$ | <0,001 |
| Левая энторинальная кора | $1238,4 \pm 477$ | $1778 \pm 389,7$ | <0,001 |
| Правая поясная извилина | $1972 \pm 331,3$ | $2194,2 \pm 359,8$ | <0,001 |
| Левая поясная извилина | $2170,9 \pm 283,5$ | $2344,8 \pm 361,5$ | 0,002 |
| Толщина, мм | | | |
| Правая энторинальная кора | $2,7011 \pm 0,5304$ | $3,2073 \pm 0,3903$ | <0,001 |
| Левая энторинальная кора | $2,4711 \pm 0,5169$ | $3,1506 \pm 0,3561$ | <0,001 |
| Правая поясная извилина | $2,0273 \pm 0,188$ | $2,2267 \pm 0,2379$ | <0,001 |
| Левая поясная извилина | $2170,9 \pm 283,5$ | $2344,8 \pm 361,5$ | <0,001 |

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \delta$).

Для двух обследованных групп проводился корреляционный анализ изученных в биологических жидкостях показателей и полученных данных МР-морфометрии. В группе 1 была выявлена корреляционная связь между уменьшением соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в крови и снижением следующих показателей по результатам МР-морфометрии головного мозга: объема правого гиппокампа ($R = 0,33$; $p = 0,028$), толщины правой ($R = 0,37$; $p = 0,012$) и левой энторинальной коры ($R = 0,38$; $p = 0,01$), толщины правой поясной извилины ($R = 0,3$; $p = 0,042$). В группе 2 была выявлена корреляционная связь между уменьшением соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в крови и снижением объема правой энторинальной коры ($R = 0,31$; $p = 0,037$). Наличия корреляционных связей между уровнем Sirt-1,-3,-5,-6 в слюне и результатами МР-морфометрии получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ряда научных исследований взаимосвязь между возникновением БА и ПОУГ прослеживается достаточно давно. Исследователи отмечают, что изменения глаза отражают патологические процессы в головном мозге, в том числе связанные с такой нейродегенеративной патологией, как БА. Высказываются предположения, что БА и глаукома — это проявления одного патологического процесса с гетерогенными проявлениями, поскольку имеются несколько общих характеристик: частота и тяжесть обоих состояний увеличиваются с возрастом, а распространенность глаукомы выше у пациентов с БА, чем в общей популяции [5, 6]. Вышесказанное подчеркивает актуальность изучения взаимосвязи этих двух заболеваний, в том числе в контексте поиска общих биомаркеров, что нашло отражение и в нашем исследовании.

В проведенной нами работе результаты оценки состояния когнитивной сферы в двух исследуемых группах подтвердили данные о том, что для больных с ПОУГ, как и для пациентов с БА, также характерно наличие КН. При этом у пациентов с ПОУГ когнитивные нарушения были менее выражены. Однако, несмотря на значимые статистические различия между группами 1 и 2 по тяжести выраженности когнитивной дисфункции, по результатам проведенных нейропсихологических методик были отмечены схожие ошибки, в особенности нарушение памяти по гиппокампальному типу, что демонстрирует нейродегенеративный характер КН для обоих заболеваний [6].

В нашем исследовании с помощью ИФА в плазме крови определяли соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$; статистических различий между двумя группами выявлено не было. Однако в 1-й группе у пациентов с БА отмечен более низкий уровень плазменного соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Наши результаты вполне объяснимы, так как в настоящее время большинство исследователей рассматривают ПОУГ как нейродегенеративное офтальмологическое заболевание, которое может быть предиктором развития БА [25–27]. Полученные нами данные согласуются с большинством проведенных исследований, которые постулируют, что более низкое соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в плазме крови связано с более высокой амилоидной кортикальной нагрузкой по данным ПЭТ и повышенным риском развития деменции при БА [9]. В то же время более высокий показатель соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ у пациентов с ПОУГ можно объяснить разницей в тяжести когнитивного дефицита.

Исследование биомаркеров БА в крови все еще уступает по диагностической точности биомаркерам в ЦСЖ и обладает рядом недостатков, что требует дальнейшего

проведения работы в этом направлении. Однако появление точных анализов плазмы в пересмотренных критериях БА NIA-AA 2023 года [7] дает надежду на то, что в скором времени биомаркеры крови могут стать перспективным скрининговым методом определения риска развития БА, а также, возможно, инструментом ранней постановки диагноза.

Следует подчеркнуть, что еще одним потенциальным биологическим субстратом, применяемым в диагностике нейродегенеративных заболеваний, является слюна. В настоящее время изучению в ней различных биомаркеров нейродегенеративных патологий посвящено много работ, в том числе и при БА. Как и в нашем исследовании, в работе А.Е. Pukhalskaia et al. [28] изучали уровень Sirt в слюне. Было выявлено, что уровни Sirt1, Sirt3 и Sirt6 были значительно ниже в группе больных БА по сравнению с группой здоровых лиц, в то время как уровень Sirt5 существенно не отличался. В наше исследование были включены пациенты с диагнозом как БА, так и ПОУГ, то есть двумя нейродегенеративными заболеваниями; вероятно, в связи с этим статистических различий в данных группах по концентрации Sirt выявлено не было. Стоит отметить, что слюна также обладает рядом недостатков для оценки в ней биомаркеров, которые в будущем еще требуется преодолеть для того, чтобы появилась возможность рассмотрения биомаркеров в слюне как потенциальных инструментов в постановке диагноза. В настоящее время литературные данные по описанному направлению остаются противоречивыми.

Интересные результаты были получены в нашей работе относительно корреляции между Sirt 3 и тестом запоминания 10 слов, оценивающим слухоречевую память — одну из самых важных когнитивных функций, нарушение которой наблюдается при БА. Некоторые авторы считают, что Sirt3 играет одну из ключевых ролей в патогенезе БА [29]. Современные механизмы действия Sirt3 при БА в основном включают повышение уровня АТФ в митохондриях и стимулирование митохондриального биосинтеза, активацию и усиление динамики митохондрий, противодействие окислительному стрессу и регулирование возбудимости нейронов. Sirt3 играет защитную роль при БА. Исследования с участием животных продемонстрировали наличие корреляционной взаимосвязи снижения концентрации уровня Sirt3 в плазме крови с уровнем снижения когнитивных функций у мышей [30, 31].

Анализ данных проведенной МР-морфометрии в 1-й группе пациентов показал статистически значимое снижение объемов правого и левого гиппокампов, правой и левой энторинальной коры и поясной извилины, а также толщин правой и левой энторинальной коры и поясной извилины относительно 2-й группы. Полученные результаты объяснимы, так как данные структуры имеют ключевое значение в реализации когнитивных функций, нарушение которых является патогномичным признаком БА. Некоторыми научными источниками представлены данные о том, что в последние десятилетия приняты нейровизуализационные биомаркеры диагностики и прогрессирования БА — медиальные височные структуры головного мозга. Однако наиболее уязвимыми отделами медиальных височных структур головного мозга, которые ответственны за прогрессирование нейродегенеративного процесса, от стадии умеренной КН до деменции при БА, являются атрофия гиппокампов, энторинальной коры и поясной извилины [32]. Это согласуется с результатами нашего исследования. Необходимо отметить,

что полученные нами данные статистически значимых различий между 1-й и 2-й группой по показателям МР-морфометрии могут демонстрировать прогрессирование нейродегенеративного процесса и зависеть от тяжести когнитивных нарушений.

В нашей работе были выявлены корреляционные связи между нейропсихологическими тестами и данными МР-морфометрии: у пациентов с БА снижение общего балла по интегративным шкалам (MMSE, MoCA) коррелировало с уменьшением объема правого и левого гиппокампа, объемом правой и левой энторинальной коры, толщиной левой поясной извилины; у пациентов с ПОУГ снижение общего балла по интегративным шкалам (MMSE, MoCA) коррелировало с уменьшением объема правой энторинальной коры, объемом левой и правой поясной извилины. При обоих заболеваниях было обнаружено, что уменьшение названия количества слов по тесту запоминания 10 слов ассоциировалось с уменьшением объемов энторинальной коры. При этом как в группе 1 (пациенты с БА), так и в группе 2 (пациенты с ПОУГ) отмечено, что снижение соотношения A β 42/A β 40 в крови ассоциировано с уменьшением объема левой энторинальной коры и объема правой энторинальной коры соответственно.

Энторинальная кора находится в кортикальной области, прилегающей к гиппокамп, занимая большую часть парагиппокампальной извилины. Она играет роль связующего звена при обмене информацией между ассоциативными областями неокортекса и гиппокампом. Необходимо отметить, что энторинальная кора образует связи не только с гиппокампом, но и с поясной извилиной. Энторинальная кора, в свою очередь, получает высоко обработанную информацию от всех сенсорных модальностей, внося свой вклад в когнитивные процессы, особенно память. Недавние исследования, проведенные с помощью МРТ, выявили, что в первую очередь при БА поражается энторинальная кора [33, 34]. Учитывая, что в нашей работе уменьшение объема энторинальной коры ассоциировано как со снижением соотношения A β 42/A β 40, так и с нейропсихологическими показателями в двух группах, данный нейровизуализационный параметр можно расценивать как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашей исследовательской работы можно предполагать схожий характер нейродегенеративного

процесса как при БА, так и при ПОУГ. Наши результаты дают возможность рассматривать ПОУГ как предиктор развития БА. Учитывая вышеизложенное, всем пациентам с ПОУГ может быть рекомендовано прохождение нейропсихологического обследования с целью ранней диагностики когнитивных расстройств и назначения своевременной терапии.

В то же время результаты лабораторного анализа, вероятно, также демонстрируют взаимосвязь двух нейродегенеративных патологий. При этом изучение соотношения A β 42/A β 40 в крови является наиболее перспективным, так как оно, в отличие от Sirt, по нашим данным, может отражать прогрессирование нейродегенеративного процесса. Необходимо продолжение исследований в направлении поиска биомаркеров БА в биологических жидкостях и уточнения их диагностической точности.

В комплексе с нейропсихологическим тестированием важно выполнение МР-морфометрии, которая позволяет проводить количественный анализ объемов и толщин структур головного мозга, тем самым повышая диагностический потенциал МРТ на ранних стадиях БА и ПОУГ. Следует отметить, что статистические различия между группами БА и ПОУГ по результатам МР-морфометрии могут быть связаны со стадиями нейродегенеративного процесса и зависеть от стадии КН. При данных заболеваниях метод МР-морфометрии можно использовать в качестве диагностического скрининга прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Выявленные корреляционные связи между нейропсихологическими параметрами и данными МР-морфометрии у пациентов с БА и ПОУГ еще раз подчеркивают, что изученные структуры головного мозга отвечают за реализацию когнитивных процессов. При этом важным является то, что нейродегенеративные изменения по результатам МР-морфометрии могут быть зарегистрированы на более ранних стадиях заболевания, когда КН минимально отличаются от нормы при нейропсихологическом тестировании, как было показано в нашем исследовании у пациентов с ПОУГ. Снижение объема и толщины энторинальной коры можно расценивать как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса.

Таким образом, комплексная оценка состояния когнитивных функций, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики, а также заболеваний, ассоциированных с развитием БА, таких как ПОУГ, является важным научным направлением. Поэтому требуется проведение исследований в более крупных выборках.

Литература / References

- Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):175. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>
- Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58(9):1395–402. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.9.1395>
- Ashok A, Singh N, Chaudhary S, Bellamkonda V, Kritikos AE, Wise AS, Rana N, McDonald D, Ayyagari R. Retinal Degeneration and Alzheimer's Disease: An Evolving Link. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7290. <https://doi.org/10.3390/ijms21197290>
- Dinkin M. Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(2):16. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0725-2>
- Huh MG, Kim YK, Lee J, Shin YI, Lee YJ, Choe S, Kim DW, Jeong Y, Jeoung JW, Park KH. Relative Risks for Dementia among Individuals with Glaucoma: A Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *Korean J Ophthalmol.* 2023;37(6):490–500. <https://doi.org/10.3341/kjo.2023.0059>
- Martucci A, Di Giuliano F, Minosse S, Pocobelli G, Nucci C, Garaci F. MRI and Clinical Biomarkers Overlap between Glaucoma and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14932. <https://doi.org/10.3390/ijms241914932>
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143–69. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>

8. Shahpasand-Kroner H, Klafki HW, Bauer C, et al. A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy*. 2018;10:121. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0448-x>
9. Janelidze S, Palmqvist S, Leuzy A, et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau. *Alzheimer's Dement*. 2022;18:283–93. <https://doi.org/10.1002/alz.12395>
10. Hung-Chun Chang, Leonard Guarente. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014;25(3):138–45. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.001>
11. Luo H, Zhou M, Ji K, Zhuang J, Dang W, Fu S, Sun T, Zhang X. Expression of Sirtuins in the Retinal Neurons of Mice, Rats, and Humans. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:366. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00366>
12. Zhang H, Dai S, Yang Y, Wei J, Li X, Luo P, Jiang X. Role of Sirtuin 3 in Degenerative Diseases of the Central Nervous System. *Biomolecules*. 2023;13:735. <https://doi.org/10.3390/biom13050735>
13. Xia F, Shi S, Palacios E, Liu W, Buscho SE, Li J, Huang S, Vizzeri G, Dong XC, Motamedi M, Zhang W, Liu H. Sirt6 protects retinal ganglion cells and optic nerve from degeneration during aging and glaucoma. *Mol Ther*. 2024;32(6):1760–78. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.04.030>
14. Sivak JM. The aging eye: Common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Investig Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:871–80. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10827>
15. Hanafiah M, Johari B, Mummin N, Musa AA, Hanafiah H. MRI findings suggestive of Alzheimer's disease in patients with primary open angle glaucoma—a single sequence analysis using rapid 3D T1 spoiled gradient echo. *Br. J. Radiol*. 2022;95:20210857. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210857>
16. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino E V, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(5):359–70. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00014-5)
17. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, Ananthakrishnan AN, Jess T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2022;9(11):717–26. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
18. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;7:7. <https://doi.org/10.1002/14651858>
19. Pinto TC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MG, Ximenes RC, Sougey EB. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*. 2019;31(4):491–504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>
20. Айзенштейн АД, Трофимова АК, Микадзе ЮВ, Иванова ГЕ. Методологические проблемы использования психометрических тестов в практике клинических исследований когнитивных расстройств у пациентов с сосудистыми поражениями мозга. *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(1):46–59. Aisenshtein AD, Trofimova AK, Mikadze YuV, Ivanova GE. Methodological problems of psychometric tests in clinical studies of cognitive disorders in patients with cerebral vascular lesions: a review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023;22(1):46–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-46-59>
21. Sala A, Lizarraga A, Caminiti SP, Calhoun VD, Eickhoff SB, Habeck C, Yakushev I. Brain connectomics: time for a molecular imaging perspective? *Trends in Cognitive Sciences*. 2023;27(4):353–66. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.015>
22. Hänisch B, Hansen JY, Bernhardt BC, Eickhoff SB, Dukart J, Misisic B, Valk SL. Cerebral chemoarchitecture shares organizational traits with brain structure and function. *Elife*. 2023;12:83843. <https://doi.org/10.7554/elife.83843>
23. Siddiqi SH, Kording KP, Parvizi J, Fox MD. Causal mapping of human brain function. *Nature reviews neuroscience*. 2022;23(6):361–75. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00583-8>
24. Siddiqi SH, Khosravani S, Rolston JD, Fox MD. The future of brain circuit-targeted therapeutics. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):179–188. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01670-9>
25. Zhang J, Shi L, Shen Y. The retina: A window in which to view the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 2022;77:101590. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101590>
26. Anand A, Khurana N, Kumar R, Sharma N. Food for the mind: The journey of probiotics from foods to ANTI-Alzheimer's disease therapeutics. *Food Bioscience*. 2022:102323. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102323>
27. Garcia-Bermúdez MY, Vohra R, Freude K, Wijngaarden PV, Martin K, Thomsen MS, KolkóM. Potential Retinal Biomarkers in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15834. <https://doi.org/10.3390/ijms242115834>
28. Линькова НС, Пухальская АЭ, Ильницкий АН, Новак-Бобарькина УА, Осипова ОА, Рождественская ОА, Козлов КЛ. Концентрация сиртуинов в слюне: перспективы применения для диагностики ишемической болезни сердца и темпа старения организма. *Молекулярная медицина*. 2021;19(6):37–42. Linkova NS, Puhalskaya A E, Ilnitsky AN, Novak-Bobarykina U A, Osipova O A, Rozhdestvenskaya O A, Kozlov K L. Concentration of sirtuins in saliva: prospects of application for the diagnosis of coronary heart disease and the rate of aging of the body. *Molecular Medicine*. 2021;19(6):37–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-06>
29. Tyagi A, Pugazhenth S. A promising strategy to treat neurodegenerative diseases by SIRT3 activation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1615. <https://doi.org/10.3390/ijms24021615>
30. Su S, Chen G, Gao M, et al. Kai-Xin-San protects against mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease through SIRT3/NLRP3 pathway. *Chin Med*. 2023;18(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00722-y>
31. Perone I, Ghena N, Wang J, et al. Mitochondrial SIRT3 Deficiency Results in Neuronal Network Hyperexcitability, Accelerates Age-Related A β Pathology, and Renders Neurons Vulnerable to A β Toxicity. *Neuromol Med*. 2023;25:27–39. <https://doi.org/10.1007/s12017-022-08713-2>
32. Bachmann T, Schroeter ML, Chen K, Reiman EM, Weise C M. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). Longitudinal changes in surface-based brain morphometry measures in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *NeuroImage: Clinical*. 2023;38:103371. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103371>
33. Hassouneh A, Bazuin B, Danna-dos-Santos A, Ilgin Acar, Abdel-Qader I, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Feature Importance Analysis and Machine Learning for Alzheimer's Disease Early Detection: Feature Fusion of the Hippocampus, Entorhinal Cortex, and Standardized Uptake Value Ratio. *Digital Biomarkers*. 2024;8(1):59–74. <https://doi.org/10.1159/000538486>
34. Zhang Y, Yang YS, Wang CM, Chen WC, Chen XL, Wu F, He HF. Copper metabolism-related Genes in entorhinal cortex for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17458. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44656-9>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Н. Боголепова — дизайн исследования, редактирование статьи, утверждение итогового варианта рукописи, общее руководство проектом; Е.В. Махнович — идея исследования, выполнение научно-исследовательских работ, написание статьи; Е.А. Коваленко — разработка протокола исследования, статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи, редактирование статьи; Н.А. Осиновская — сбор материала для исследования, оформление списка литературы; М.М. Берегов — консультирование по результатам проведения магнитно-резонансной томографии, написание статьи; О.В. Лянг — консультирование по лабораторным показателям, интерпретация результатов лабораторных показателей.

ОБ АВТОРАХ

Боголепова Анна Николаевна, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
annabogolepova@yandex.ru

Махнович Екатерина Владимировна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>
Ekaterinamakhnovich@mail.ru

Коваленко Екатерина Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>
ekaterinakov90@mail.ru

Осиновская Нина Алексеевна
<https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>
4246290@mail.ru

Берегов Михаил Михайлович
<https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>
mik.beregov@gmail.com

Лянг Ольга Викторовна, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-1023-5490>
lyang@fccps.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-310>

УДК 616.8



ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

М.Ю. Мартынов^{1,2}, А.Н. Боголепова^{1,2}, Е.В. Махнович^{1,2,✉}, Е.А. Коваленко^{1,2}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение. Спектр патологий и состояний, которые могут приводить к развитию быстро прогрессирующей деменции (БПД), достаточно обширен. Наиболее распространенной причиной развития деменции является болезнь Альцгеймера (БА), однако существуют и другие патологии, которые, в отличие от БА, являются излечимыми, и при верной постановке диагноза возможно достижение полного регресса патологической симптоматики. Вышесказанное повышает значимость дифференциальной диагностики быстро прогрессирующей БА с другими причинами БПД.

Цель. Определить дифференциальные особенности быстро прогрессирующей БА и изучить основные причины, предрасполагающие к развитию БПД и не связанные с нейродегенеративной патологией.

Обсуждение. Быстро прогрессирующая БА отличается от типичной БА скоростью когнитивного снижения: в среднем при быстро прогрессирующей БА отмечается потеря 3-х баллов или более по Краткой шкале оценки психического статуса в течение шести месяцев и более быстрое (за 2–3 года) достижение терминальной стадии заболевания, в то время как при типичной БА этот период длительнее и составляет порядка 8–10 лет. К другим основным причинам БПД относятся прионные заболевания, нейродегенеративные заболевания неприонной этиологии (в том числе быстро прогрессирующая БА), сосудистые, инфекционные, воспалительные и аутоиммунные, онкологические заболевания, метаболические и дефицитарные нарушения, эндокринные расстройства, токсические и ятрогенные нарушения, психические заболевания, цереброваскулярная патология.

Выводы. Выявление причины БПД требует детального и всестороннего осмотра пациента с проведением различных лабораторных и инструментальных методов исследования, что является залогом верной постановки диагноза и дальнейшей успешной медикаментозной коррекции курабельных заболеваний. Основную роль в постановке диагноза быстро прогрессирующей БА и дифференциальной диагностике с другими причинами БПД играет позитронно-эмиссионная томография головного мозга и уровень биомаркеров, таких как бета-амилоид и гиперфосфорилированный тау-протеин, в цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: быстро прогрессирующая болезнь Альцгеймера; быстро прогрессирующая деменция; когнитивные нарушения; дифференциальная диагностика; цереброваскулярные заболевания; аутоиммунный энцефалит

Для цитирования: Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Коваленко Е.А. Особенности дифференциального диагноза быстро прогрессирующей болезни Альцгеймера. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):152–160. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-310>

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Махнович Екатерина Владимировна Ekaterinamakhnovich@mail.ru

Статья поступила: 07.11.2024 **После доработки:** 10.03.2025 **Принята к публикации:** 17.03.2025 **Online first:** 15.05.2025

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS FEATURES OF RAPIDLY PROGRESSIVE ALZHEIMER'S DISEASE

Mikhail Yu. Martynov^{1,2}, Anna N. Bogolepova^{1,2}, Ekaterina V. Makhnovich^{1,2,✉}, Ekaterina A. Kovalenko^{1,2}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. The range of pathologies and conditions that can lead to the development of rapidly progressive dementia (RPD) is rather extensive. Alzheimer's disease (AD) is considered the most common cause of dementia. However, there are other pathologies that, unlike AD, are curable, and, given accurate diagnosis, allow a complete regression of pathological symptoms to be achieved. This highlights the importance of differential diagnosis of rapidly progressing AD from other causes of RPD.

Objective. To determine the differential features of rapidly progressing AD and to study the main causes predisposing to the development of RPD but not related to neurodegenerative pathology.

Discussion. Rapidly progressing AD differs from typical AD in the rate of cognitive decline. On average, rapidly progressing AD is associated with a loss of three points or more scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE) test within six months and a faster (in 2–3 years) achievement of the terminal stage of the disease. In case of typical AD, this period is longer, lasting for about 8–10 years. Other major causes of RPD include prion diseases, neurodegenerative diseases of non-prion etiology (including rapidly progressing AD), vascular diseases, infectious diseases, inflammatory and autoimmune diseases, oncological diseases, metabolic and deficiency disorders, endocrine disorders, toxic and iatrogenic disorders, mental diseases, and cerebrovascular pathology.

Conclusions. Identification of the RPD cause requires a detailed and comprehensive examination of the patient using various laboratory and instrumental research methods, which is the key to accurate diagnosis and further successful drug correction of terminal diseases. Positron emission tomography of the brain and such biomarkers as beta-amyloid and hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid play a major role in the diagnosis of rapidly progressive AD and differential diagnosis from other RPD causes.

Keywords: rapidly progressing Alzheimer's disease; rapidly progressive dementia; cognitive impairment; differential diagnosis; cerebrovascular diseases; autoimmune encephalitis

For citation: Martynov M.Yu., Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Kovalenko E.A. Differential diagnosis features of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Extreme Medicine.* 2025;27(2):152–160. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-310>

Funding: the study was performed without external funding.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Ekaterina V. Makhnovich Ekaterinamakhnovich@mail.ru

Received: 7 Nov. 2024 **Revised:** 10 Mar. 2025 **Accepted:** 17 Mar. 2025 **Online first:** 15 May 2025

© М.Ю. Мартынов, А.Н. Боголепова, Е.В. Махнович, Е.А. Коваленко, 2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из глобальных проблем здравоохранения является деменция. Деменция — это нейropsychиатрический синдром, характеризующийся выраженным снижением когнитивных функций и развитием профессиональной, бытовой и социальной дезадаптации пациента [1]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) деменция признана одним из самых инвалидизирующих заболеваний, распространенность которого в последнее время возрастает во всем мире [2].

Литературные и статистические данные подтверждают, что наиболее распространенной причиной развития деменции является болезнь Альцгеймера (БА). Однако типичная БА относится к заболеваниям, для которых характерно постепенное прогрессирование когнитивного дефицита. В то время как все чаще появляются сложные диагностические случаи, при которых отмечается быстрое прогрессирование когнитивного снижения до степени деменции. Среди этих случаев встречаются и пациенты с БА, при этом доля таких пациентов достаточно велика [3].

Несмотря на то что многие авторы выделяют прионные заболевания, в частности болезнь Крейтцфельдта — Якоба (БКЯ), как наиболее частую этиологию быстро прогрессирующей деменции (БПД) [4, 5], в литературе представлены результаты исследований, в которых на первый план среди причин развития БПД выступают другие нейродегенеративные заболевания (неприонные), в том числе БА. Так, пятилетнее сравнительное исследование P. Stamatielos et al. показало, что нейродегенеративные заболевания (неприонной этиологии) были наиболее частыми причинами развития БПД в 38% случаев, в то время как прионные заболевания встречались лишь в 19% случаев [6].

Кроме БКЯ и БА спектр патологий и состояний, которые могут приводить к развитию БПД, достаточно обширен (табл.).

При этом важность своевременной диагностики и установления верного диагноза подчеркивается тем, что при части патологий, которые могут вызывать развитие БПД, когнитивные нарушения (КН) и другие неврологические симптомы являются частично или полностью обратимыми. В ходе проведенного в Китае двухлетнего ретроспективного когортного исследования Y. Zhang et al. продемонстрировано, что из 310 пациентов, госпитализированных с диагнозом БПД, у большинства пациентов (68 (21,9%)) был выявлен вирусный энцефалит, за которым по частоте встречаемости следовали БА — 45 (14,5%) и аутоиммунный энцефалит — 28 (9,0%) пациентов. Болезнь Крейтцфельдта — Якоба была выявлена всего у 22 (7,1%) пациентов [7].

Авторами N. Satyadev et al. опубликованы данные проспективного наблюдательного исследования, в котором у 86 (55,5%) из 155 пациентов с БПД были выявлены причины, потенциально поддающиеся лечению: аутоиммунные энцефалиты ($n = 52$), сосудистые заболевания ($n = 14$), неопластический синдром ($n = 7$), токсические/метаболические нарушения ($n = 7$), психиатрические заболевания ($n = 4$), другие заболевания ($n = 12$). Медиана возраста начала симптомов в данном исследовании у пациентов с БПД составила 68,9 года (диапазон 22,0–90,7 года). При этом возраст начала симптомов <50 лет относился к параметрам, которые были наиболее характерны для пациентов с курабельными причинами БПД [8]. Это свидетельствует о том, что часть случаев с быстрым прогрессированием когнитивного дефицита наблюдается у лиц молодого трудоспособного возраста и при отсутствии своевременного лечения может приводить к профессиональной непригодности.

Учитывая вышесказанное, особую важность приобретает изучение причин развития БПД.

Цель исследования — определить дифференциальные особенности быстро прогрессирующей БА и изучить основные причины, предрасполагающие к развитию БПД, не связанные с нейродегенеративной патологией.

Таблица. Причины развития быстро прогрессирующей деменции

| Группа | Патология |
|---|---|
| Нейродегенеративные заболевания* | Прионные заболевания, быстро прогрессирующая БА, быстро прогрессирующая деменция с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височная дегенерация (ЛВД), прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, мультисистемная атрофия, болезнь Гентингтона |
| Цереброваскулярная патология | Мультиинфарктное поражение головного мозга, инсульт в стратегической для когнитивных функций зоне, церебральная амилоидная ангиопатия, митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS), церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (синдром CADASIL), васкулит с поражением центральной нервной системы (ЦНС), цереброретинальная микроангиопатия с кальцификациями и кистами, синдром задней обратимой энцефалопатии, венозный тромбоз |
| Инфекционные заболевания | Менингиты и энцефалиты различной этиологии (например, туберкулезный, вызванный вирусом простого герпеса, грибковый), нейросифилис, нейроборрелиоз, ВИЧ-инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, токсоплазмоз ЦНС, болезнь Уиппла |
| Воспалительные и аутоиммунные заболевания | Аутоиммунные энцефалиты, энцефалопатия Хашимото, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, нейросаркоидоз, целиакия, аутоиммунная GFAP-астроцитопатия |
| Онкологические заболевания | Первичные опухоли ЦНС, лимфома ЦНС, метастатическая солидная опухоль, менингеальный карциноматоз, паранеопластический синдром |
| Метаболические и эндокринные нарушения | Печеночная энцефалопатия, уремическая энцефалопатия, патология щитовидных желез, связанная с изменением уровня тиреотропных гормонов, повышение или уменьшение эндокринной активности паращитовидных желез, надпочечниковая недостаточность |
| Дефицитарные расстройства | Дефицит витаминов группы В (В ₁ , В ₃ , В ₉ , В ₁₂), электролитные нарушения, пеллагра |
| Токсические и ятрогенные нарушения | Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем; отравления висмутом, ртутью, литием, мышьяком, свинцом; злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром |
| Психические заболевания | Психотические расстройства, депрессия, биполярное расстройство, симулятивное расстройство, конверсионное расстройство |

Таблица составлена авторами по данным источников [5–11]

Примечание: * в группу включены прионные и неприонные нейродегенеративные заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках.

Поисковые запросы включали в себя слова или их комбинации: быстро прогрессирующая деменция; быстро прогрессирующая болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; дифференциальная диагностика; rapidly progressive Alzheimer's disease; rapidly progressive dementia; cognitive impairment; differential diagnosis. Глубина поиска составила 10 лет.

Критериями включения публикаций для анализа были литературные систематические обзоры и метаанализы с информацией о причинах БПД, быстро прогрессирующей БА и диагностических методах, используемых для установления заболевания или состояния, вызвавшего развитие БПД; оригинальные данные (статьи) с результатами исследования причин развития БПД. Критериями не включения: опубликованные теоретические модели, тезисы, материалы конференций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика БПД и основные причины ее развития

Большинство исследователей подразумевает под БПД развитие когнитивного снижения и его быстрое прогрессирование до степени деменции в течение относительно короткого времени: не более 2 лет, а в большинстве случаев — несколько недель или месяцев [8–10]. Однако следует подчеркнуть, что единые критерии БПД отсутствуют, поэтому сведения о частоте встречаемости БПД и основной ее этиологии достаточно вариабельны.

Так, среди причин развития БПД выделяют прионные заболевания, нейродегенеративные заболевания не прионной этиологии (в том числе быстро прогрессирующую БА), сосудистые, инфекционные, воспалительные и аутоиммунные, онкологические заболевания, метаболические и дефицитарные нарушения, эндокринные расстройства, токсические и ятрогенные нарушения, психические заболевания. В таблице представлены заболевания и патологические состояния, приводящие к БПД, что не исключает наличие других, более редких патологий, которые могут быть причиной ее развития [8–11].

Наличие широкого спектра патологий, способных вызывать развитие БПД, диктует необходимость дифференцировать быстро прогрессирующую БА не только с БКЯ и нейродегенеративными заболеваниями (деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височной дегенерацией (ЛВД), кортикобазальной дегенерацией), но и со многими другими заболеваниями. В связи с чем возрастает потребность в совершенствовании знаний медицинских специалистов о быстро прогрессирующей БА и ее дифференциальной диагностике с другой значимой этиологией БПД: цереброваскулярной патологией, инфекционными, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

БА как причина развития БПД

Учитывая, что БА является распространенным нейродегенеративным заболеванием и считается одной

из основных причин развития деменции, ее часто рассматривают при дифференциальной диагностике БПД [12].

Следует отметить, что клинические проявления БА могут быть различны и зависят от времени дебюта заболевания и формы БА. Выделяют дебют БА с ранним (до 65 лет) и поздним началом (после 65 лет). Согласно критериям Международной рабочей группы 2014 года среди форм БА представлены следующие: типичная, атипичная (лобный вариант БА, логопенический вариант синдрома первично-прогрессирующей афазии, задняя корковая атрофия) и смешанная [13].

Типичный вариант течения БА, который можно назвать классическим, характеризуется медленным прогрессированием; оценка динамики изменений когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования демонстрирует снижение баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination (MMSE)); норма — 28–30 баллов) в среднем от 2 до 4 и более в год, что через 8–10 лет приводит к терминальной стадии заболевания — тяжелой деменции (10 и менее баллов по MMSE) [14, 15]. Однако существует и другой вариант течения БА — быстро прогрессирующий. Так, группа экспертов, M.E. Soto et al., на основании проведенного систематического обзора данных, в который была включена 61 статья, опубликовала консенсусный документ, согласно которому предлагается потерю 3-х баллов или более по MMSE в течение шести месяцев использовать в качестве эмпирического определения быстрого снижения когнитивных функций и применять в рутинной медицинской практике для принятия клинических решений у пациентов с легкой и умеренно тяжелой формой БА. При этом достижение терминальной стадии (тяжелой деменции) и инвалидизации пациента с утратой самостоятельности при БПД происходит значительно быстрее, в среднем за 2–3 года [16].

По данным C. Schmidt et al., у значительной доли пациентов может наблюдаться быстрое прогрессирование БА. Так, в продольном двухлетнем исследовании наблюдали 686 пациентов с легкой и умеренной стадией БА, при этом у 30% пациентов отмечали снижение когнитивных функций по MMSE, превышающее 3 балла в год, что было в два раза быстрее, чем средний показатель всей когорты. Это демонстрирует высокую распространенность данного типа течения заболевания [17].

В целом влияние на темп прогрессирования БА могут оказывать такие факторы, как медицинская и социальная поддержка пациента, генетическая предрасположенность, а также сопутствующая цереброваскулярная и другая коморбидная патология, особенно в стадии декомпенсации. Так, например, наличие инсультов в анамнезе и/или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) может значительно усугублять клинические проявления БА и приводить к более быстрой утрате самостоятельности больного; безусловно, что в данном случае темп прогрессирования заболевания будет выше [17, 18].

Однако следует подчеркнуть, что в большинстве случаев быстро прогрессирующая БА встречается у пациентов до 65 лет, то есть при раннем дебюте заболевания. БА является заболеванием, которое передается по наследству. Так, наследственные формы составляют 10% от общего количества пациентов с БА (остальные случаи — спорадические).

Соответственно, можно предположить, что одну из основных ролей в развитии быстро прогрессирующей БА играют генетически детерминированные нарушения,

которые приводят к раннему нейрональному повреждению и синаптической дисфункции. Авторами C. Schmidt, S. Naik в проведенном исследовании установлено, что в изученной когорте пациентов с быстро прогрессирующей БА частота аллеля гена Аполипротеина Е (*ApoE ε4*) составила 23,1% [18]. *ApoE* является наиболее важным генетическим фактором риска спорадической формы БА. Генотип *ApoE* влияет на сроки начала развития заболевания; предполагается, что ген *ApoE* аллель $\epsilon 4$ мало распространен среди пациентов с быстро прогрессирующей формой БА. Тем не менее вопрос о том, связан ли генотип *ApoE* с прогрессированием БА, все еще остается предметом дискуссий [16].

Большинство исследователей отмечают, что причиной, лежащей в основе быстрого прогрессирования БА, является наличие тяжелой амилоидной ангиопатии, которая способствует более быстрому повреждению нейронов головного мозга, что клинически проявляется стремительным снижением когнитивных функций [19, 20] по сравнению с классическим вариантом развития БА.

Следует отметить, что для быстро прогрессирующей БА характерно диффузное поражение головного мозга, которое в первую очередь затрагивает корковые отделы [21]. В связи с чем клиническая картина, кроме наличия быстро прогрессирующих когнитивных нарушений (КН), характеризуется присоединением других неврологических симптомов, среди которых могут быть двигательные расстройства с поражением пирамидной и экстрапирамидной системы (в большей степени), эмоционально-волевые нарушения [22]. По данным D.A. Loeffler et al., у пациентов с быстро прогрессирующей БА могут наблюдаться более ранние поведенческие и психотические нарушения, при этом клинические проявления быстро прогрессирующей БА могут имитировать БКЯ, что вызывает диагностические сложности [23].

В установлении диагноза быстро прогрессирующей БА сложно опираться на клиническую картину, которая может быть разнообразной. По этой причине отличительными дифференциальными особенностями быстро прогрессирующей БА от БПД другой этиологии можно назвать изменение как нейровизуализационных, так и лабораторных биомаркеров. Среди наиболее точных методов нейровизуализационной диагностики выделяют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с лигандами бета-амилоида (A β) или тау-протеином (tau), ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ); в то время как МРТ головного мозга при быстро прогрессирующей БА не обладает четкими специфическими признаками. Учитывая характер поражения при быстро прогрессирующей БА, по данным нейровизуализации (МРТ головного мозга) отмечается наличие диффузных атрофических изменений, которые быстро нарастают при динамическом наблюдении. В РФ ПЭТ с лигандами бета-амилоида (A β) или тау-протеином (tau) остается, к сожалению, недоступным методом диагностики, в отличие от ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, которая также чувствительна к изменениям при БА. M. Ba, X. Li et al. было установлено, что при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) отмечен регионально-специфический гипометаболизм в левой угловой извилине и левой височной коре головного мозга [24].

В настоящее время ведущую роль в постановке диагноза БА, в том числе быстро прогрессирующей БА, играют лабораторные биомаркеры, а именно биомаркеры в биологических жидкостях, среди которых наиболее

точные диагностические показатели зарегистрированы для цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): A β 42, p-tau217, p-tau181, p-tau231, соотношения p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/A β 40. При этом отмечено, что заниженные концентрации A β 42 в ЦСЖ, более низкий уровень соотношения A β 42/A β 40, а также повышенные показатели соотношения p-tau181/A β 42 могут быть связаны с более быстрым снижением когнитивных функций. Кроме того, у пациентов с быстро прогрессирующей БА были показаны более высокие уровни p-tau, чем у пациентов с типичной БА [22].

Также активно изучаются показатели плазмы крови в диагностике БА, в том числе и быстро прогрессирующей. Так, в продольном исследовании M.E. Soto et al., в которое были включены 122 пациента с БА, наблюдавшихся в среднем в течение 4,2 (2,6) года, была обнаружена связь между биомаркерами плазмы крови и скоростью прогрессирования заболевания. Было отмечено, что более низкие уровни A β 40, A β 42 были связаны со значительно более быстрым снижением когнитивных функций [16].

В настоящий момент патогенетического лечения для быстро прогрессирующей БА, как и для типичного варианта БА, не существует, поэтому используется стандартная антидементная терапия, направленная на замедление прогрессирования заболевания. Отметим, что при быстро прогрессирующей БА рекомендован более ранний переход на комбинированную терапию — сочетание ингибитора холинэстеразы и мемантина [25, 26].

Цереброваскулярная патология как причина развития БПД

Цереброваскулярная патология, наряду с нейродегенеративными заболеваниями, является частой причиной развития выраженной когнитивной дисфункции (деменции). Большинство сосудистых заболеваний головного мозга, включая такие, как мультиинфарктное поражение головного мозга, инсульты в стратегической для когнитивных функций зоне, церебральная аутосомная доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и васкулиты ЦНС, могут вызывать развитие БПД [26].

Следует отметить, что в первый год после инсульта более чем у половины пациентов отмечается наличие КН. Однако при отсутствии другой сопутствующей сосудистой, нейродегенеративной или соматической патологии прогрессирование КН, как правило, не происходит, и даже, напротив, может отмечаться положительная динамика на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. В то же время при наличии повторных инсультов или коморбидной патологии может наблюдаться быстрое снижение когнитивных функций [27]. Также вторичные постинсультные осложнения, такие как судороги, могут способствовать ускорению темпа прогрессирования КН.

Важную роль в развитии БПД играет наличие инсульта в стратегических для когнитивных функций зонах, к которым относятся таламус, угловая извилина, хвостатое ядро, лимбическая система, префронтальная кора и медиальные отделы височных долей. Так, при поражении таламуса, в зависимости от нарушения кровообращения определенной артерии, а также стороны поражения, могут наблюдаться: снижение памяти на текущие события (как слухоречевой, так и зрительной), нарушение ориентировки во времени, афазия, акинетический мутизм, нарушение счета, нарушение регуляторных функций, синдром игнорирования, нарушение конструктивного

праксиса, нейропсихиатрические симптомы и другие неврологические симптомы (например, глазодвигательные нарушения) [28].

Лечение инсульта зависит от его типа и включает в себя не только специфическую терапию, но и вторичную профилактику инсульта (коррекцию основных факторов риска), реабилитационные мероприятия. Следует отметить, что возможный полный или частичный регресс симптоматики будет зависеть от тяжести инсульта, локализации очага поражения, адекватной терапии, должной профилактики постинсультных осложнений и реабилитации пациента [27, 28].

Синдром церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — CADASIL) также может вызывать развитие БПД. CADASIL — наиболее распространенное наследственное заболевание мелких сосудов головного мозга, характеризующееся неатеросклеротической и неамилоидной диффузной ангиопатией с преимущественным поражением мелких и средних пенетрирующих и лептоменингеальных артерий [29]. Клинически данная артериопатия проявляется мигренью с аурой, повторяющимися субкортикальными ишемическими инсультами и/или инсультоподобными эпизодами, аффективными нарушениями и КН. Когнитивная дисфункция при этом заболевании определяется примерно у 50% пациентов. Она представляет собой прогрессирующую деменцию подкоркового типа. Умеренные КН, включающие ухудшение исполнительных функций, памяти и внимания, возникают у пациентов задолго до появления субкортикальных ишемических событий [29, 30].

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с CADASIL обычно выявляется двусторонний симметричный диффузный лейкоареоз, сопровождающийся множественными лакунарными инфарктами в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе, базальных ганглиях с двух сторон. Характерным проявлением CADASIL является гиперинтенсивность в режиме T2/FLAIR в полюсе височной доли, наружной капсуле и мозолистом теле [30].

В настоящее время генетическое тестирование считается ведущим методом диагностики и подтверждения CADASIL. Мутации гена *NOTCH3*, а также в более редких случаях — гена *Arg332Cys* обуславливают развитие заболевания [30].

На современном этапе для заболевания не разработано лечения с доказанной эффективностью. Используется симптоматическая терапия и стратегия управления сосудистыми факторами риска. В отдельных исследованиях [31] были отмечены улучшения показателей исполнительной функции при приеме донепезила, однако клиническая значимость этих результатов не ясна и требует дальнейших подтверждений.

При первичном васкулите ЦНС у большинства пациентов наблюдается остро возникшие КН, которые быстро прогрессируют от 2 нед. до 12 мес. и часто сочетаются с головной болью, двигательным дефицитом (гемипарез), нарушениями речи (афазия), судорогами, нарушениями зрения и симптомами, связанными с поражением спинного мозга. Инсульты, в случае их развития, обычно множественные и двусторонние. В зависимости от клинической картины можно косвенно судить о том, какие сосуды поражены. В случае поражения сосудов крупного

калибра преобладают симптомы, схожие с инсультом и очаговыми неврологическими симптомами, а в случае поражения мелких кровеносных сосудов чаще встречаются симптомы, связанные с нарушением когнитивных функций и эпилептическими припадками. При деменции, обусловленной наличием васкулита, несколько чаще, чем при других типах деменции, встречается цефалгический синдром. Еще одной особенностью является более быстрое прогрессирование когнитивных расстройств (БПД): не годы, как это бывает при деменциях первично-дегенеративного генеза, а месяцы или даже недели. При этом характер неврологических расстройств зависит от той области, которая поражена, а признаки системного заболевания могут отсутствовать [32].

При дифференциальной диагностике первичного васкулита необходимо исключить инфекционные, злокачественные или системные воспалительные заболевания, а также синдром обратимой церебральной вазоконстрикции.

Типичными МР-признаками заболевания являются мультифокальные двусторонние очаги в режиме T2 или FLAIR в корковой и подкорковой областях, а также в глубоком белом и сером веществе (базальных ганглиях). Для уточнения визуализационной картины используется КТ- или МР-ангиография. Этот метод позволяет выявить изменения в основном в крупных кровеносных сосудах в виде утолщения стенок и внутривенного постконтрастного отека как признака активного васкулита. При локализации поражения преимущественно в дистальных отделах (мелкие сосуды) и в системе задних мозговых артерий более чувствительным методом является церебральная ангиография. При этом «золотым стандартом» для установления диагноза является биопсия головного мозга с гистологической верификацией образцов ткани [33].

Наличие возможности наступления ремиссии при первичном васкулите подчеркивает значимость проведения дифференциальной диагностики БПД. Лечение включает кортикостероиды и/или цитостатики (обычно циклофосфамид); терапию продолжают в течение 6–12 мес. после достижения ремиссии [34, 35].

Инфекционные заболевания как этиологические факторы развития БПД

Инфекционные заболевания являются одной из частых причин развития БПД, а в ряде исследований они преобладают над остальными причинами развития быстро прогрессирующего когнитивного дефицита [7]. Вероятно, это связано с тем, что группы пациентов, включенные в данные исследования, в большей степени представлены людьми более молодого возраста, среди которых инфекционные и воспалительные заболевания встречаются значительно чаще, чем нейродегенеративная патология.

Бактериальные, вирусные, грибковые и вызванные простейшими инфекции головного мозга, приводящие к развитию деменции, хорошо известны; соответствующие данные представлены в таблице. В большинстве случаев инфекции с поражением ЦНС характеризуются острым началом, но встречаются варианты подострого и хронического течения [36].

Постановка диагноза энцефалита, вызванного инфекционным заболеванием, в остром периоде может вызвать затруднения, так как клинические симптомы неспецифичны и могут включать различные неврологические

проявления или даже не включать их вообще (при abortивной форме). Следует отметить, что для пациентов с инфекционными заболеваниями характерно не только наличие неврологической симптоматики (менингеальные общемозговые и очаговые неврологические симптомы), но и общеинфекционного синдрома (гипертермия, изменения в периферической крови, кожные высыпания, тахикардия, тахипноэ и другие проявления) [37]. Также может отмечаться поражение других органов и систем. Так, например, при болезни Уиппла, которая относится к редким инфекционным заболеваниям и может являться причиной развития БПД, отмечается наличие поражения нескольких систем: желудочно-кишечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, а также глаз и суставов. При этом основными неврологическими проявлениями являются: деменция, супрануклеарная офтальмоплегия и миоклония [37].

Следует отметить, что инфекционное заболевание в качестве первичной причины деменции обычно рассматривается как диагноз исключения. Снижение когнитивных функций при инфекционных заболеваниях, как правило, не является единственным неврологическим симптомом и не развивается остро, но может быстро прогрессировать, что позволяет заподозрить инфекционное поражение ЦНС и требует проведения люмбальной пункции с последующим исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и исключением потенциально обратимого инфекционного процесса. Однако на ранних стадиях инфекционных заболеваний одного анализа ЦСЖ часто бывает недостаточно для постановки диагноза, что диктует необходимость проведения дополнительных методов исследования, таких как МРТ головного мозга, электроэнцефалография (ЭЭГ), электронейромиография (ЭНМГ) и других [36].

Лечение зависит от этиологии инфекционного заболевания и может включать в себя противовирусные, антибактериальные и другие лекарственные препараты, направленные против инфекционных агентов. Важно подчеркнуть, что при наличии инфекционной причины развития БПД и своевременно начатом адекватном лечении возможен благоприятный исход заболевания с регрессом симптоматики, в том числе когнитивных нарушений.

Воспалительные и аутоиммунные заболевания как причина развития БПД

Несмотря на то что БПД была впервые упомянута у пациентов при рассеянном склерозе (РС), демиелинизирующие воспалительные заболевания, такие как РС и острый рассеянный энцефаломиелит, редко вызывают развитие БПД. В этой группе наиболее частой причиной возникновения БПД являются аутоиммунные энцефалиты (АЭ) [38].

АЭ — это гетерогенная группа иммуноопосредованных паранеопластических и непаранеопластических (идиопатических) энцефалитов, наличие которых приводит к развитию энцефалопатии. Учитывая мультифокальное поражение головного мозга, клиника разнообразна. Помимо поражения структур лимбической системы (лимбический энцефалит), которое может приводить к наличию когнитивных, эмоциональных и психических нарушений, таких как расстройство поведения (агрессивность, раздражительность), депрессивная симптоматика, тревожное расстройство, обсессивно-компульсивная симптоматика, галлюцинации, подостро развивающаяся деменция, антероградная амнезия и другие, часто отмечается

мозжечковая дегенерация, энцефалит Биккерстаффа и эпилептические приступы. Также могут наблюдаться хорея с вовлечением лицевой мускулатуры или синдром атипичного паркинсонизма. Наиболее изученным и распространенным среди АЭ, играющим важную роль в развитии БПД, является анти-N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторный энцефалит [38].

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит поражает преимущественно молодых (95% больных моложе 45 лет); у женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин (80% женщины). Взаимосвязь развития АЭ с наличием тератомы яичника выявляется более чем у половины женщин [39]. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит характеризуется неспецифическим гриппоподобным prodromом, после которого в части случаев остро развивается нейропсихиатрическая симптоматика. Наиболее частыми симптомами психического дебюта являются эмоциональная лабильность, тревога, страхи, инсомния, маниакальное состояние, бредовые идеи, галлюцинации. В связи с чем около 60% пациентов изначально госпитализируются в психиатрические клиники. У большинства пациентов также наблюдаются быстро прогрессирующие КН, при которых в большей степени страдает эпизодическая память и регуляторные функции. Несколькими позже присоединяются экстрапирамидные нарушения (дистония, хорея, стереотипии), кататония, вегетативная дисфункция. Однако часто в клинической практике появление экстрапирамидных нарушений и кататонии расценивается как последствия проводимой терапии нейролептиками, которые назначают больным, учитывая наличие нейропсихиатрических нарушений, что приводит к диагностическим ошибкам. Почти у 85% больных развиваются эпилептические приступы, которые часто остаются нераспознанными на фоне экстрапирамидной симптоматики, психомоторного возбуждения или необходимости поддержания медикаментозной седации. В целом клиническая картина демонстрирует сложность перекрывающихся психиатрических и неврологических симптомов и подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению [40, 41].

Для подтверждения диагноза необходимо выполнить определение титра антител к NMDA-рецепторам в биологических жидкостях, таких как кровь или ЦСЖ. Только около 50% пациентов имеют изменения на МРТ головного мозга, такие как зоны гиперинтенсивности в режиме T2/FLAIR в области гиппокампов, коре больших полушарий, полушарий мозжечка, островке, лобно-базальной области, базальных ганглиях, стволе мозга. В том случае если изменения на МРТ головного мозга не обнаружены, пациентам проводят дополнительное исследование — позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), по данным которой определяется лобно-височно-затылочный градиент метаболизма глюкозы, который коррелирует с активностью заболевания. На ЭЭГ может выявляться специфический паттерн «экстремальных дельта-щеток (англ. «extreme delta brush») — ритмичная δ-активность частотой 1–3 Гц с всплесками ритмической β-активности, наложенными на каждую δ-волну, напоминающую δ-щетки у недоношенных младенцев. Данный феномен встречается почти в 30% случаев Анти-NMDA-рецепторного энцефалита [11, 40].

Следует отметить, что при своевременно начатой терапии Анти-NMDA-рецепторного энцефалита около 70% пациентов могут иметь шанс на полный или почти полный регресс симптомов. Представлено три линии терапии:

1. Пульс-терапия глюкокортикостероидами и/или иммуноглобулин внутривенно, плазмаферез.
2. Ритуксимаб, или циклофосфамид, или их сочетание.
3. Другие цитостатические иммунодепрессанты.

В случае неэффективности терапии первой линии лекарственных препаратов назначаются следующие. Вместе с проводимой терапией выполняется диагностический поиск онкологических заболеваний, и в случае обнаружения новообразования проводится противоопухолевая терапия [9, 11].

Еще одной причиной развития БПД в данной группе заболеваний может быть энцефалопатия Хашимото (ЭХ). ЭХ является редким аутоиммунным заболеванием, известным как стероид-реактивная энцефалопатия, связанная с аутоиммунным тиреоидитом. Чаще ЭХ встречается среди лиц женского пола (70–85% случаев). При этом клиническая картина ЭХ включает в себя различные неврологические и психиатрические симптомы, разнообразие которых осложняет быструю диагностику заболевания. Среди неврологических симптомов наиболее часто встречаются экстрапирамидные симптомы, атаксия, эпилептические приступы, транзиторная афазия, быстро прогрессирующее снижение когнитивных функций до деменции, спутанность сознания. Могут даже наблюдаться инсультоподобные эпизоды. Также у пациентов отмечается наличие поведенческих нарушений, зрительных галлюцинаций. Характерно быстрое нарастание симптомов заболевания и флюктуирующее течение [42].

Для подтверждения диагноза ЭХ необходимым критерием является обнаружение высокого титра антитиреоидных антител (антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе) в крови и отсутствие других причин поражения головного мозга, которые могли бы лучше объяснить клиническую картину. У пациентов с ЭХ могут быть гипотиреоз, гипертиреоз или эутиреоидное состояние, поэтому оценка уровня гормонов щитовидной железы не имеет особой диагностической значимости в установлении наличия ЭХ. Результаты исследования ЦСЖ и МРТ головного мозга не выявляют специфических изменений. Так, у пациентов с ЭХ отмечается только

повышение уровня белка в ЦСЖ, а по данным МРТ головного мозга у половины больных регистрируются неспецифические изменения субкортикального белого вещества и церебральная атрофия. На ЭЭГ при ЭХ наиболее часто наблюдаются перемежающаяся медленноволновая активность, трехфазные волны. ЭХ — это курабельное заболевание. В большинстве случаев регресс симптоматики отмечается после применения иммуносупрессивной терапии. Препаратами первой линии являются глюкокортикостероиды. При своевременной правильной диагностике и правильно подобранной терапии прогноз после лечения заболевания благоприятный [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что БПД составляет всего около 3–4% случаев деменции, она представляет собой непропорционально большую клиническую проблему из-за необходимости проведения широкой дифференциальной диагностики, множества возможных диагностических тестов и необходимости завершения оценки в темпе, соответствующем скорости снижения когнитивных функций. Существующий обширный перечень патологий, связанных с возникновением быстро прогрессирующего развития когнитивного дефицита, и особенно наличие потенциально излечимых заболеваний, подчеркивает важность продолжения изучения данной темы.

Учитывая наличие данного широкого спектра заболеваний, подход к дифференциальной диагностике быстро прогрессирующей БА должен включать в себя тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр, обязательное нейропсихологическое тестирование, качественную лабораторную и инструментальную диагностику. Наибольшую значимость при этом в дифференциальной диагностике быстро прогрессирующей БА имеет ПЭТ головного мозга и исследование биомаркеров БА в ЦСЖ.

Изучение других причин БПД, не связанных с нейродегенеративными процессами, позволит выявить курабельные заболевания, что свидетельствует о необходимости повышения знаний медицинских специалистов о дифференциальной диагностике БПД.

Литература / References

1. Боголепова АН, Васенина ЕЕ, Гомзякова НА, Гусев ЕИ, Дудченко НГ и др. Клинические рекомендации «когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10–3):6–137. Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzjakova NA, Gusev EI, Dudchenko NG, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10–3):6–137 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
2. Hafiz R, Alajlani L, Ali A, Algarni GA, Aljurfi H, Alammam OAM, Ashqan MY, Alkhashan A. The Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Cureus*. 2023;15(12):e50522. <https://doi.org/10.7759/cureus.50522>
3. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. *Медицинский совет*. 2019;9:8–13. Parfenov VA. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Medical Council*. 2019;9:8–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13>
4. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, Cohen ML. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2011;70(3):437–44. <https://doi.org/10.1002/ana.22454>
5. Peckeu L, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Laplanche JL, et al. Accuracy of diagnosis criteria in patients with suspected diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and detection of 14-3-3 protein, France, 1992 to 2009. *Euro Surveill*. 2017;22(41):16-00715. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.41.16-00715>
6. Stamatelos P, Kontokostas K, Liantinioti C, Giavasi C, Ioakeimidis M, Antonelou R, et al. Evolving Causes of Rapidly Progressive Dementia: A 5-Year Comparative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2021;35(4):315–20. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000472>
7. Zhang Y, Gao T, Tao QQ. Spectrum of noncerebrovascular rapidly progressive cognitive deterioration: a 2-year retrospective study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1655–9. <https://doi.org/10.2147/CIA.S144821>
8. Satyadev N, Tipton PW, Martens Y, Dunham SR, Geschwind MD, Morris JC, et al. Improving Early Recognition of Treatment-Responsive Causes of Rapidly Progressive Dementia: The STAM3 P Score. *Ann Neurol*. 2024;95(2):237–48. <https://doi.org/10.1002/ana.26812>

9. Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias — aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(6):363–76.
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00659-0>
10. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):510–37.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000319>
11. Mahajan S, Appleby BS. Comprehensive and Methodical: Diagnostic and Management Approaches to Rapidly Progressive Dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(11):40.
<https://doi.org/10.1007/s11940-017-0474-1>
12. Abu-Rumeileh S, Capellari S, Parchi P. Rapidly Progressive Alzheimer's disease: contributions to clinical-pathological definition and diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(3):887–97.
<https://doi.org/10.3233/jad-171181>
13. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614–29.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
14. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, Wang L, Blennow M, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000–2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:213–31.
<https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140525>
15. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015;77(1):43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
16. Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoin T, et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Dapto cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(10):703–13.
<https://doi.org/10.1007/BF03028618>
17. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68:1124–30.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.189>
18. Schmidt C, Haik S, Satoh K, Rábano A, Martinez-Martin P, Roeber S, et al. Rapidly progressive Alzheimer's disease: a multicenter update. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(4):751–6.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120007>
19. Hecht M, Krämer LM, von Arnim CAF, Otto M, Thal DR. Capillary cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: association with allocortical/hippocampal microinfarcts and cognitive decline. *Acta Neuropathol*. 2018;135(5):681–94.
<https://doi.org/10.1007/s00401-018-1834-y>
20. Seidl JN, Massman PJ. Rapidly Versus Slowly Progressing Patients With Alzheimer's Disease: Differences in Baseline Cognition. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(4):318–25.
<https://doi.org/10.1177/1533317515617720>
21. Schmidt C, Redyk K, Meissner B, Krack L, von Ahsen N, Roeber S, Kretzschmar H, Zerr I. Clinical features of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;29(4):371–8.
<https://doi.org/10.1159/000278692>
22. Herden JM, Hermann P, Schmidt I, Dittmar K, Canaslan S, Weglage L, et al. Comparative evaluation of clinical and cerebrospinal fluid biomarker characteristics in rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):106.
<https://doi.org/10.1186/s13195-023-01249-y>
23. Loeffler DA. Modifiable, non-modifiable, and clinical factors associated with progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;80:1–27.
<https://doi.org/10.3233/JAD-201182>
24. Ba M, Li X, Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Rosa-Neto P, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The prevalence and biomarkers' characteristic of rapidly progressive Alzheimer's disease from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database. *Alzheimers Dement (NY)*. 2017;3(1):107–13.
<https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.12.005>
25. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment*. 2012;16(21):1–470.
<https://doi.org/10.3310/hta16210>
26. Дудченко НГ, Васенина ЕЕ. Быстро прогрессирующие деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9–2):78–84.
Dudchenko NG, Vasenina EE. Rapidly progressive dementia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9–2):78–84 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911909278>
27. Коваленко ЕА, Боголепова АН. Постинсультный когнитивный дефицит: основные особенности и факторы риска. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):14–8.
Kovalenko EA, Bogolepova AN. Post-stroke cognitive decline: the main features and risk factors. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):14–8 (In Russ.).
EDN: ZEPYCT
28. Григорьева ВН, Семенова ТН, Григорьева КА. «Таламическая деменция» при билатеральном инсульте зрительных бугров: динамика когнитивных расстройств. *Неврологический журнал*. 2017;22(2):86–96.
Grigor'eva VN, Semenova TN, Grigor'eva KA. "Thalamic Dementia" in Bilateral Thalamic Stroke: Dynamics of Cognitive Disorders. *Neurological Journal*. 2017;22(2):86–96 (In Russ.).
EDN: YUEYWP
29. Yuan L, Chen X, Jankovic J, Deng H. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease. *J Adv Res*. 2024;2:S2090-1232(24)00001-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.001>
30. Li CS, Wang TW, Wang J, Li SH, Li N, Wang XS, Fang L. Phenotypic characterization of CADASIL patients with the Arg332Cys mutation in the NOTCH3. *Ann Transl Med*. 2020;8(1):10.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.87>
31. Royall DR. Measurement of meaningful treatment effects in CADASIL. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):673–4.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70149-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70149-2)
32. Mitrović J, Golob M, Lazibat I. Primary angiitis of the central nervous system — a diagnostic challenge. *Acta Clin Croat*. 2023;62(2):355–61.
<https://doi.org/10.20471/acc.2023.62.02.14>
33. Pascarella R, Antonenko K, Boulouis G, De Boysson H, Giannini C, Heldner MR, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS). *Eur Stroke J*. 2023;8(4):842–79.
<https://doi.org/10.1177/23969873231190431>
34. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Annals of Neurology*. 2007;62(5):442–51.
<https://doi.org/10.1002/ana.21226>
35. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА, Легенко МС. Первичный васкулит центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2019;119(8):113–23.
Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Legenko MS. Primary central nervous system vasculitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):113–23 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081113>
36. Degnan AJ, Levy LM. Neuroimaging of rapidly progressive dementias, part 2: prion, inflammatory, neoplastic, and other etiologies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):424–31.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A3455>
37. Heinemann U, Gawinecka J, Schmidt C, Zerr I. Differential diagnosis of rapid progressive dementia. *Eur Neurol Rev*. 2010;5(2):21–8.
<https://doi.org/10.17925/ENR.2010.05.02.21>
38. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J*. 2016;46(2):148–57.
<https://doi.org/10.1111/imj.12974>
39. Куликова СЛ, Лихачев СА. Аутоиммунные энцефалиты. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;3:58–65.

- Kulikova SL, Likhachev SA. Autoimmune encephalitis. *Neurology and neurosurgery. Vostochnaya Evropa*. 2015;3:58–65 (In Russ.).
EDN: [UMQXKD](#)
40. Давыдовская МВ, Бойко АН, Беляева ИА, Мартынов МЮ, Гусев ЕИ. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2015;115(4):95–101. Davydovskaya MV, Boiko AN, Belyaeva IA, Martynov MYu, Gusev EI. Autoimmune encephalitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(4):95–101 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151154195-101>
41. Васенина ЕЕ, Левин ОС, Ганькина ОА, Чимагомедова АШ, Левиков ДИ. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;117(2):110–6. Vasenina EE, Levin OS, Gan'kina OA, Chimagomedova ASH, Levikov DI. Autoimmune anti-NMDA-R encephalitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):110–16 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201711721110-116>
42. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist*. 2011;17(2):67–74.
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31820ba5e3>
43. Кутлубаев МА, Гехтман ОВ, Закирова ЭН. Энцефалопатия Хашимото (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):79–83. Kutlubayev MA, Gekhtman OV, Zakirova EN. Hashimoto's encephalopathy (a brief review of literature and a clinical case). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):79–83. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-79-83>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.Ю. Мартынов — концепция дизайна проекта, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта рукописи; А.Н. Боголепова — научное обоснование проблематики исследования, структурирование данных, редактирование рукописи; Е.В. Махнович — поиск источников в реферативных базах (eLibrary, CyberLeninka), анализ данных, написание подраздела рукописи; Е.А. Коваленко — поиск источников в реферативных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), анализ данных, написание рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Мартынов Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
m-martin@inbox.ru

Боголепова Анна Николаевна, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
annabogolepova@yandex.ru

Махнович Екатерина Владимировна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>
Ekaterinamakhnovich@mail.ru

Коваленко Екатерина Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>
ekaterinakov90@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-308>

УДК 612.821.2:612.846.1



ВЫЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА НЕГЛЕКТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАДИЦИОННЫХ ТЕСТОВ И МЕТОДА АЙТРЕКИНГА

А.Д. Айзенштейн^{1,2,3}, М.А. Шурупова^{1,2,3}, С.А. Энеева¹, Г.Е. Иванова^{1,4}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение. У 30–40% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), наблюдается синдром одностороннего пространственного игнорирования (неглект). Традиционные методы диагностики включают нейропсихологические тесты (НТ), а метод айтрекинга предлагает перспективы для объективной оценки зрительного внимания.

Цель. Оценка диагностической возможности классических нейропсихологических методик и метода айтрекинга для выявления синдрома неглекта у пациентов, перенесших инсульт.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 38 пациентов (25 мужчин, 13 женщин; средний возраст 59,7 ± 12,7 года), перенесших ОНМК. Для диагностики синдрома неглекта использовали Bells test (BT), Albert's test (AT), Line bisection test (LBS) и компьютерную версию Apple test (ApT), метод айтрекинга (поисковая задача для регистрации зрительной активности).

Результаты. Данные выполнения LBS теста продемонстрировали наибольшую чувствительность к выявлению синдрома неглекта. Получены достоверные корреляции ($p < 0,01$) между результатами BT, AT, LBS и ApT и результатами зрительного поиска на айтрекере ($p = 0,025$), указывающие на определение схожей степени наблюдаемого дефицита разными методами. Латентность нахождения стимулов в левом полуполе при выполнении поисковой задачи на айтрекере достоверно выше, чем в правом ($p < 0,001$). Пациенты с ишемическим инсультом хуже, чем пациенты с геморрагическим, выполняли AT ($p = 0,009$), чаще ошибались в LBS ($p = 0,043$). Чем сильнее была выражена у пациента тяжесть неглекта, тем хуже были выполнены AT ($p = 0,004$), LBS ($p = 0,05$), ApTого- ($p = 0,036$). Фактор снижения зрения оказывал значимое влияние при тестировании LBS ($p = 0,02$).

Выводы. Объединение НТ и метода айтрекинга предоставляет объективные данные для диагностики синдрома неглекта. Тест LBS продемонстрировал наибольшую чувствительность к выявлению синдрома неглекта, а результаты метода айтрекинга сопоставимы с данными бланковых тестов, что повышает точность диагностики синдрома неглекта. Были выявлены факторы, влияющие на выполнение диагностических тестов: тип инсульта, степень выраженности неглекта и фактор снижения зрения.

Ключевые слова: неглект; синдром одностороннего пространственного игнорирования; диагностика инсульта; нейропсихологические тесты; бланковые методы; айтрекинг; инсульт

Для цитирования: Айзенштейн А.Д., Шурупова М.А., Энеева С.А., Иванова Г.Е. Выявление синдрома неглекта у лиц, перенесших церебральный инсульт, с использованием традиционных тестов и метода айтрекинга. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):161–168. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-308>

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР «Использование виртуальных сред с биологической обратной связью для коррекции когнитивных и аффективных нарушений», государственное задание ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России № 122022100104-5.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол № 10/25-04-22 от 25.04.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на обследование.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Айзенштейн Алина Дмитриевна alinaaiz@yandex.ru

Статья поступила: 13.11.2024 После доработки: 17.03.2025 Принята к публикации: 25.03.2025 Online first: 14.05.2025

IDENTIFICATION OF NEGLECT SYNDROME IN CEREBRAL STROKE PATIENTS USING STANDARD TESTS AND EYE TRACKING METHOD

Alina D. Aizenshtein^{1,2,3}, Marina A. Shurupova^{1,2,3}, Salima A. Eneeva¹, Galina E. Ivanova^{1,4}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. About 30–40% of patients who have suffered from acute cerebrovascular accident (ACVA) experience a syndrome of unilateral spatial neglect. Neuropsychological testing (NT) is a routine diagnostic technique, while the method eye tracking offers prospects for an objective assessment of visual attention.

Objective. Evaluation of the diagnostic capabilities of classical neuropsychological techniques and eye tracking to detect the neglect syndrome in stroke patients.

Materials and methods. The study involved 38 stroke patients (25 men, 13 women; mean age 59.7 ± 12.7 years). The Bells test (BT), Albert's test (AT), Line bisection test (LBS), the computer version of the Apple test (ApT), and the eye tracking method (a search task for recording visual activity) were used to diagnose the neglect syndrome.

Results. The LBS test data demonstrated the greatest sensitivity in the detection of neglect syndrome. Significant correlations ($p < 0,01$) were obtained between the results of BT, AT, LBS, and ApT and the results of eye tracker visual search ($p = 0,025$), indicating the detection of a similar degree of observed deficiency by different methods. The latency of finding stimuli in the left half-field when performing a search task on an eye tracker is significantly higher than in the right side ($p < 0,001$). Ischemic stroke patients performed AT worse ($p = 0,009$) than hemorrhagic stroke patients, and they were more mistaken in LBS ($p = 0,043$). The more pronounced severity of the patients' neglect, the worse the AT ($p = 0,004$), LBS ($p = 0,05$), and ApTого- ($p = 0,036$) were performed. The visual impairment factor had a significant effect in LBS testing ($p = 0,02$).

© А.Д. Айзенштейн, М.А. Шурупова, С.А. Энеева, Г.Е. Иванова, 2025

Conclusions. The combination of neuropsychological tests and eye tracking provides objective data for the diagnosis of neglect syndrome. The LBS test demonstrated the greatest sensitivity in detecting the neglect syndrome. The results of eye tracking were found to be comparable with those of pencil-and-paper tests, which increases the accuracy of the diagnosis of neglect syndrome. The following factors influencing the performance of diagnostic tests were identified: stroke type, neglect severity, and visual impairment.

Keywords: neglect; unilateral spatial neglect syndrome; stroke diagnosis; neuropsychological tests; pencil-and-paper tests; eye tracking; stroke

For citation: Aizenshtein A.D., Shurupova M.A., Eneeva S.A., Ivanova G.E. Identification of neglect syndrome in cerebral stroke patients using standard tests and eye tracking method. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):161–168. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-308>

Funding: the work was supported by state assignment No. 122022100104-5 “Use of virtual environments with biofeedback for the correction of cognitive and affective disorders.”

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the local Ethics committee of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (Protocol No. 10/25-04-22 of 25.04.2022). All patients signed an informed consent for the examination.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Alina D. Aizenshtein alinaaiz@yandex.ru

Received: 13 Nov. 2024 **Revised:** 17 Mar. 2025 **Accepted:** 25 Mar. 2025 **Online first:** 14 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

У 30–40% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), наблюдается развитие сенсорного невнимания. Сенсорное невнимание относится к проявлениям оптико-пространственных гностических расстройств [1, 2]. В середине прошлого столетия офтальмолог S. Duke Elder ввел термин «односторонняя пространственная агнозия» [2, 3].

Одностороннее пространственное игнорирование чаще всего определяется как неспособность воспринимать стимулы различной модальности или реагировать на них со стороны, контралатеральной поражению. Кроме того, к этому синдрому относят отсутствие произвольного движения контралатеральной стороны тела или конечности [4], при том что физическая способность осуществлять действие сохраняется [5].

В систематическом обзоре анализа случаев синдрома неглекта после перенесенного инсульта Esposito et al. сообщили, что данный синдром наблюдался у 18% пациентов с левополушарным инсультом и у 38% — с правополушарным, он сохраняется у 20% пациентов в хронической фазе [6].

Принято выделять различные виды игнорирования исходя из модальности нарушения, специфики поражения пространственного компонента восприятия и ориентации на стимуле, объекте или субъекте восприятия. Так, различают перцептивное, визуальное, тактильное и слуховое игнорирование [5]. Отдельно стоит обозначить феномен репрезентативного и моторного игнорирования, нарушение произвольного движения противоположной конечности/сторон тела [5].

В зависимости от пространственного компонента выделяют персональный неглект (игнорирование новых и знакомых стимулов на поверхности тела), периперсональный неглект (игнорирование в пределах вытянутой руки) и экстраперсональный неглект (игнорирование стимулов на дальнем от субъекта расстоянии) [5]. В определении синдрома игнорирования в клинической картине постинсультных нарушений следует обратить особое внимание на ориентацию игнорирования. При эгоцентрическом неглекте пациент игнорирует все стимулы слева относительно себя. В случае развития аллоцентрического игнорирования пациент будет игнорировать левую часть

воспринимаемых объектов вне зависимости от их расположения в пространстве [7].

Ввиду многообразия проявлений игнорирования, схожести картины нарушения со зрительными расстройствами, а также высокой частоты встречаемости феномена большую роль в изучении неглекта уделяют способам его диагностики.

В 2021 году Всемирная федерация нейрореабилитации выпустила клинические рекомендации, в рамках которых были изложены основные методы диагностики неглекта [1].

Чаще всего в нейропсихологической практике используют бланковые тесты, направленные на поиск и обозначение объектов (cancellation tests): Albert’s test, Bells test, Apple test и др. Тесты на вычеркивание считаются хорошим способом диагностики и определения неглекта ввиду возможности количественной оценки выполнения тестов, а также их высокой конструктивной валидности [8].

Не реже в диагностике используются тесты на деление линий пополам; самым популярным вариантом является Тест деления линии пополам по Шенкербергу (Line bisection test, LBS). В результате исследователь может оценить процент смещения субъективной зрительной средней линии. В клинической практике также применяются пробы на спонтанное рисование, письмо, копирование, воспроизведение предметов. С помощью данных проб можно определить уровень нарушения зрительно-пространственных и репрезентативных представлений. Помимо этого, они могут отразить игнорирование пациентом левой части предъявляемых стимулов [9, 10].

Несмотря на многообразие бланковых тестов, они менее чувствительны к оценке внимания и восприятия в экстраперсональном пространстве, а также не решают проблему дифференцировки моторного или зрительного типа игнорирования [2].

В диагностике синдрома игнорирования важно понимание стратегии сканирования пациентом пространства. С этой точки зрения наиболее информативными для исследователя являются методы окулографии, айтрекинга (англ. eye — глаз, track — следить). Благодаря методу айтрекинга есть возможность отследить движение взора испытуемого, количество фиксаций взора, длительность фиксаций и т.д. Метод айтрекинга позволяет получить объективные количественные данные. Ряд исследований указывает на высокую

диагностическую значимость метода, а также его большую чувствительность к проявлениям синдрома в сравнении с бланковыми методами [11]. Важным преимуществом метода является отсутствие потребности привлечения моторного компонента в процессе выполнения тестов, что позволяет дифференцировать моторное и зрительное игнорирование, зрительно-моторную задержку.

Метод айтрекинга отвечает многим диагностическим задачам, однако не дает возможности оценки внимания и восприятия в периперсональном пространстве, он не показан пациентам со снижением зрения [2].

Всемирная федерация нейрореабилитации обозначила подход к диагностике неглекта, заключающийся в использовании более чем 2-х тестов разных видов при диагностике. Тем не менее в литературе крайне мало работ, направленных на оценку диагностической значимости комплексного подхода: использование бланковых и аппаратных методов [1].

Цель исследования — оценка диагностической возможности классических нейропсихологических методик и метода айтрекинга для выявления синдрома неглекта у пациентов, перенесших инсульт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Это было наблюдательное поперечное проспективное исследование: углубленное диагностическое обследование признаков синдрома неглекта у пациентов, находящихся на курсе реабилитации в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

Первоначально общий объем выборки составил 49 пациентов, перенесших церебральный инсульт. Критерии включения пациентов в исследование: первый инсульт в анамнезе, менее 12 месяцев после инсульта, острота зрения от -3 до +2 D, наличие синдрома неглекта или подозрение на него, установленное по заключению нейропсихолога, понимание инструкций, ≥ 3 баллов по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ). Критерии исключения: повторный инсульт, более 12 месяцев после инсульта, афазия, множественные госпитализации на реабилитацию, правосторонняя гемианопсия и другие неврологические поражения.

После исключения пациентов согласно критериям финальная выборка составила 38 пациентов (из них 25 мужчин; 13 женщин; средний возраст $59,7 \pm 12,7$ года). Характеристика выборки представлена в таблице 1. Синдром неглекта и степень его выраженности были диагностированы нейропсихологом во время классического нейропсихологического обследования. Согласно заключению нейропсихолога относительно пациентов, у которых не был диагностирован синдром неглекта (у 6 из 38 пациентов степень выраженности синдрома не была установлена), сделано предположение о его наличии или определены иные зрительно-пространственные расстройства. Снижение зрения определяли согласно объективным данным офтальмологического осмотра и/или субъективным жалобам самих пациентов.

Методы исследования

Для диагностики синдрома неглекта был использован ряд традиционных нейропсихологических тестов, а также

выполнена поисковая задача с применением метода айтрекинга. Для проведения бланковых тестов (Albert's test, Bells test, Line bisection test) использовались карандаш и бумага, при этом пациент располагался за столом, а средняя линия его тела соотносилась со средней линией листа.

Albert's test (AT) — тест вычеркивания коротких линий, максимальный балл — 41 [12]. Синдром неглекта диагностируется при более 70% левых пропущенных линий от общего числа пропущенных линий.

Bells test (BT) — тест вычеркивания колокольчиков, максимальный балл — 35; менее 29 баллов свидетельствуют о наличии синдрома неглекта [13]. Оценивается сумма вычеркнутых колокольчиков в левой, центральной и правой частях бланка с использованием шаблона.

Line bisection test (LBS) — тест деления линий пополам; автором теста рекомендовано учитывать деление только левых линий [14].

Результаты теста рассчитываются по формуле:

$$\text{Процент отклонения} = (\text{отметка пациента} - \text{отметка истинного центра}) / (\text{отметка истинного центра}) \times 100\%.$$

Процент отклонения от истинного «0» в левую сторону будет иметь отрицательный знак, в правую — положительный. Если усредненное по всем левым линиям значение $> 7\%$, диагностируется синдром неглекта (согласно норме, установленной на отечественной нормотипичной выборке: $n = 38$ чел., средний возраст $49,8 \pm 12,1$ года; рассчитанный порог для определения неглекта — 7%). Чем выше процент, тем более выражена степень неглекта.

Apple test (ApT) — тест вычеркивания замкнутых (целых) кругов [15]. В настоящем исследовании использовалась компьютеризированная версия, содержащая 90 кругов, по 30 каждого типа (замкнутые, незамкнутые слева, незамкнутые справа) Тест позволяет выявить синдром неглекта и определить его тип: аллоцентрический (allo) или эгоцентрический (ego). Синдром неглекта фиксируется при наличии трех и более общих ошибок (по W.H. Jang, с модификациями) [16]. Для определения эгоцентрического типа неглекта (игнорирование одной стороны пространства относительно собственного тела) учитывали разницу между правой и левой половинами экрана в незачеркнутых целых кругах, которая должна составлять не менее одной единицы.

Таблица 1. Сводная характеристика финальной выборки пациентов

| Признак | Градации признака | Количество пациентов, n |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Характер инсульта | Ишемический | 28 (74%) |
| | Геморрагический | 10 (28%) |
| Локализация очага инсульта | ПСМА | 23 (61%) |
| | ПГ | 13 (34%) |
| | ВБС | 2 (5%) |
| Синдром неглекта | Есть | 32 (84%) |
| | Отсутствует | 6 (16%) |
| Степень выраженности неглекта | Не установлено | 6 (16%) |
| | Легкая | 8 (21%) |
| | Средняя | 15 (39%) |
| | Среднегрубая | 5 (13%) |
| | Грубая | 4 (11%) |
| Снижение зрения | Есть | 18 (47%) |
| | Отсутствует | 20 (3%) |

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ПСМА — правая срединная мозговая артерия; ПГ — правая гемисфера; ВБС — вертебрально-базиллярная система.

Для аллоцентрического неглекта (игнорирование одной стороны объектов вне зависимости от их расположения в пространстве относительно тела) учитывали разницу между вычеркнутыми не замкнутыми кругами слева и справа, также не менее одной единицы. При выполнении теста голова пациента фиксировалась в лобно-подбородной опоре, проведение осуществлялось с помощью компьютерной мыши.

Поисковая зрительная задача проведена на устройстве C-EyePro, AssisTechSp. (z.o.o., Польша) [17], использующем технологию айтрекинга (метод видеорегистрации движений глаз с помощью видеосъемки в инфракрасном свете для детекции положения зрачка; метод позволяет определять паттерны фиксации взгляда при рассматривании зрительной сцены, а также рассчитывать количественные характеристики: частоту фиксаций и саккад, длительности фиксаций, амплитуду саккад и т.д.). Задача состояла в обнаружении целевого предмета (яркие, разнообразные по форме реалистичные предметы: футбольный мяч, лампочка, фломастер и т.д.), находящегося в левом или правом полуполе зрения среди множества дистракторов; каждая из шести проб начиналась с фиксационного стимула из центра. Регистрировали латентность нахождения целевого объекта в каждой пробе. Если пациент не находил объект более чем за 30 секунд, данная проба не засчитывалась.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета JASP 0.18.3 (JASP Team, Нидерланды). С учетом малого объема выборок для анализа данных применяли непараметрические методы статистики. Для сравнительного межгруппового анализа использовали непараметрический критерий Манна — Уитни,

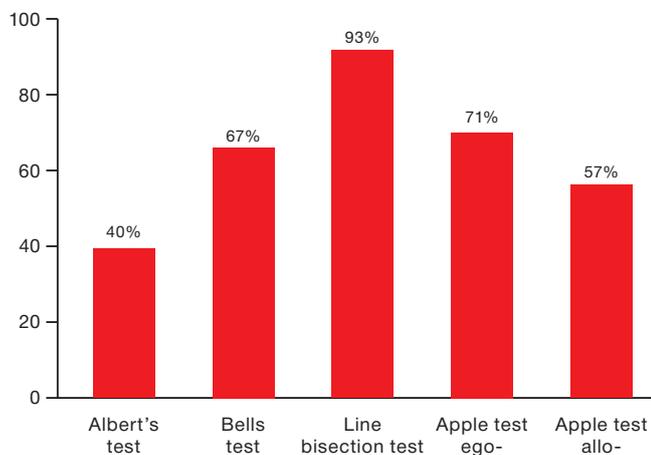


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Доля пациентов с диагностированным синдромом неглекта согласно пороговому показателю каждого из нейропсихологических тестов

Таблица 2. Межгрупповые сравнения пациентов без неглекта (Н-) и пациентов с неглектом (Н+) по каждому из нейропсихологических тестов

| Параметр | Albert's test, баллы | | Bells test, баллы | | Line Bisection Test, % | | AppleTest, баллы | | | |
|------------------|----------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Н- (n = 23) | Н+ (n = 15) | Н- (n = 13) | Н+ (n = 25) | Н- (n = 3) | Н+ (n = 35) | эго- | | алло- | |
| | | | | | | | Н- (n = 11) | Н+ (n = 27) | Н- (n = 16) | Н+ (n = 22) |
| Me [Q1; Q3] | 41 [41; 41] | 28 [21; 33] | 31 [30; 32] | 11,5 [9; 22] | -9 [-11; -7] | 42,5 [20; 55] | 0 [0; 0] | 7,5 [3; 20] | 0 [0; 0] | 2,5 [1; 7] |
| p Mann-Whitney | < 0,001 | | < 0,001 | | - | | < 0,001 | | < 0,001 | |

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]; «—» — не проведено ввиду малой численности группы пациентов без неглекта.

для корреляционного анализа — критерий Спирмена, для анализа влияния клинических факторов — критерий Краскела — Уоллиса. Значимыми считались различия при уровне статистической значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика синдрома неглекта нейропсихологическими тестами

В ходе исследования определены доли пациентов, у которых был выявлен синдром неглекта согласно пороговым значениям каждого нейропсихологического теста; соответствующие данные представлены на рисунке 1. Так, у 35 (93%) пациентов синдром неглекта диагностировали по результатам выполнения теста LBS, в то же время с помощью методики АТ синдром неглекта диагностировали всего у 15 (40%) пациентов, с использованием методики Bells test — у 25 (67%) пациентов, на основании теста Apple ego — у 27 (71%) пациентов, Apple allo — у 22 (57%) пациентов.

Согласно рассчитанным долям были сформированы группы пациентов с наличием синдрома неглекта и его отсутствием и проведены межгрупповые сравнения результатов выполнения по каждому из нейропсихологических тестов (табл. 2, рис. 2), за исключением LBS, ввиду малочисленности группы пациентов без неглекта.

При анализе различий между двумя группами относительно пороговых значений у пациентов с Н+ установлено статистически значимое ухудшение выполнения тестов в балльной оценке: АТ — на 32%, ВТ — на 56%, АрТego — на 75%, АрТallo — на 8,3%; при этом задания по тесту LBS пациенты выполняли менее точно на 33,5% по сравнению с результатами у пациентов в группе Н-.

Межгрупповые сравнения демонстрируют, что пациенты с неглектом статистически значимо хуже выполняют все тесты (набирают меньше баллов в АТ и ВТ, вычеркивая меньшее количество объектов; набирают больше баллов в АрТ, оставляя не вычеркнутыми большее число объектов), чем пациенты без неглекта.

Диагностика зрительного внимания методом айтрекинга

Для выявления различий в восприятии стимулов в левом и правом полуполях у всех пациентов был проведен анализ латентности нахождения стимулов, усредненной по всем пробам для каждой стороны. Результаты показали, что пациенты значительно быстрее находили стимулы в правом полуполе, затрачивая в среднем 1,43 с по сравнению с 15,37 с для нахождения стимула в левом полуполе ($p < 0,001$).

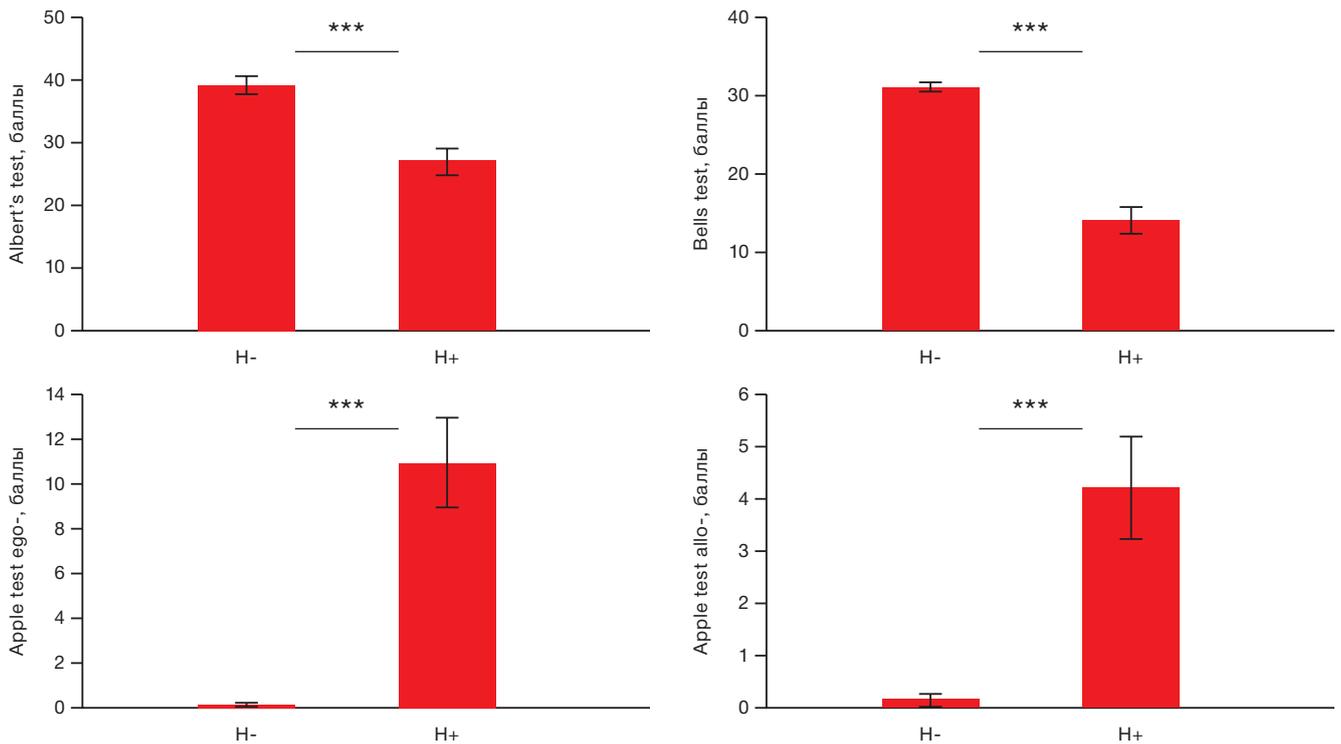


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Межгрупповые сравнения пациентов без неглекта (H-) и пациентов с неглектом (H+) по каждому из нейропсихологических тестов

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего значения $M \pm m$; *** $p < 0,001$ — уровень статистической значимости по тесту Манна — Уитни.

Сравнение результатов выполнения нейропсихологических тестов и диагностики методом айтрекинга

Для выявления ассоциаций между результатами, полученными с помощью нейропсихологических тестов, и усредненной по всем левым пробам латентности нахождения целевого стимула в поисковой задаче на айтрекере проведен анализ методом ранговой корреляции Спирмена (r_s); соответствующие данные представлены в таблице 3.

Обнаружены значимые корреляции между результатами, полученными на айтрекере, ВТ и АТ: чем хуже пациенты справляются с этими тестами, тем медленнее они находят объекты слева на айтрекере.

Интересно, что результаты выполнения АРТ с выявлением аллоцентрического неглекта имеют слабую кор-

реляционную связь с тенденцией к достоверности только с результатами диагностики методом айтрекера ($r_s = 0,370$; $p = 0,090$).

Влияние клинических факторов на результаты выполнения нейропсихологических тестов и айтрекинга

Установлено, что пациенты с ишемическим инсультом хуже, чем с геморрагическим, выполняли АТ ($H(1,37) = 6,82$, $p = 0,009$), а также сильнее ошибались при выполнении LBS ($H(1,27) = 4,61$, $p = 0,043$); в остальных тестах влияние фактора не было обнаружено.

Чем сильнее была выражена у пациента тяжесть неглекта, тем хуже были выполнены АТ ($H(4,31) = 7,27$, $p = 0,004$), LBS ($H(4,27) = 2,79$, $p = 0,05$), АРТego- ($H(4,27) = 3,09$, $p = 0,036$); в ВТ наблюдалась такая же динамика,

Таблица 3. Корреляционный анализ результатов выполнения нейропсихологических тестов и поисковой задачи на айтрекере

| Название тестов | Albert's test | Bellstest | Line bisection test | Apple test ego- | Apple test allo- |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Albert's test | | | | | |
| Bells test | 0,735 $p < 0,001$ | | | | |
| Line bisection test | -0,701 $p < 0,001$ | -0,537 $p = 0,004$ | | | |
| Apple test ego- | -0,526 $p = 0,004$ | -0,647 $p < 0,001$ | 0,538 $p = 0,010$ | | |
| Apple test allo- | -0,003 $p = 0,986$ | 0,114 $p = 0,564$ | 0,131 $p = 0,563$ | 0,024 $p = 0,904$ | |
| Поиск объектов на айтрекере | -0,422 $p = 0,025$ | -0,613 $p < 0,001$ | 0,313 $p = 0,166$ | 0,370 $p = 0,090$ | 0,392 $p = 0,072$ |

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: представлены коэффициенты корреляции Спирмена (r_s); p — уровень статистической значимости.

но незначимая ($H_{(4,37)} = 4,25, p = 0,333$); соответствующие данные представлены на рисунке 3.

Фактор снижения зрения оказывал значимое влияние при выполнении заданий LBS ($H_{(1,27)} = 6,11, p = 0,02$), на уровне тенденции статистической значимости при выполнении АТ ($H_{(1,37)} = 3,86, p = 0,057$) и поисковой задаче на айтрекере ($H_{(1,28)} = 3,33, p = 0,07$), то есть при наличии снижения зрения пациенты хуже выполняют эти тесты.

Фактор времени, прошедшего после перенесенного инсульта, не оказывал влияния на результаты выполнения ни одного из тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании была проведена оценка диагностических возможностей классических нейропсихологических тестов (тесты на вычеркивание: АТ, ВТ, АРТ; а также LBS) и метода айтрекинга для выявления синдрома неглекта у пациентов, перенесших инсульт. В ряде работ было показано, что для выявления синдрома неглекта необходимо использовать несколько различных тестов (тесты на вычеркивание, деление линий пополам, аппаратные и компьютеризированные методы) [1] в связи с неоднородностью проявления данного синдрома [18]. В нашем исследовании мы обнаружили разную чувствительность данных тестов: так, АТ выявляет синдром неглекта только у 40% пациентов нашей выборки, а LBS — у 93%.

Полученные нами результаты демонстрируют, что определение синдрома неглекта согласно установленным пороговым значениям каждого из нейропсихологических тестов позволяет, в том числе и со статистической точки зрения, достоверно дифференцировать группу пациентов с неглектом от группы пациентов без него.

Одним из самых интересных результатов для рассмотрения оказалось то, что наиболее чувствительным тестом для выявления синдрома неглекта в нашей выборке является LBS. Бланк LBS предьявлялся в вертикальном виде, все остальные бланковые тесты предьявлялись в горизонтальном расположении. Пациентам было необходимо оценивать середину линии и поставить вертикальную отметку. Классическим признаком при синдроме неглекта считается нарушение пространственного восприятия по латеральной (лево-правой) оси, и тесты на вычеркивание как раз направлены на выявление данного пространственного игнорирования. Однако ряд исследований нацелен на изучение восприятия вертикальной оси на основе визуальной, постуральной, тактильной информации у пациентов с синдромом неглекта [9, 19, 20]. Инсульт может повлиять на две отдельные, но соседние нейронные сети, одна из которых кодирует пространственную информацию для горизонтальной оси, а другая — для вертикальной [19].

Данные систематического обзора E. Embrechts et al. показывают, что пациенты с синдромом неглекта проявляют более выраженные отклонения от эталона по вертикали и имеют неустойчивое положение тела в вертикальном положении в первые 3–6 месяцев после инсульта по сравнению с пациентами без данного синдрома [21]. В большинстве работ данного обзора сообщалось, что у участников с неглектом соотношение направления наклона вертикальной линии по отношению к эталонной отметке было противоположным стороне поражения головного мозга (т.е. при оценке истинной визуальной вертикали отметка пациентов была с наклоном влево при повреждениях в правом полушарии) [21].

При выполнении теста на деление линий пополам пациенты полагаются на зрительно-вестибулярную

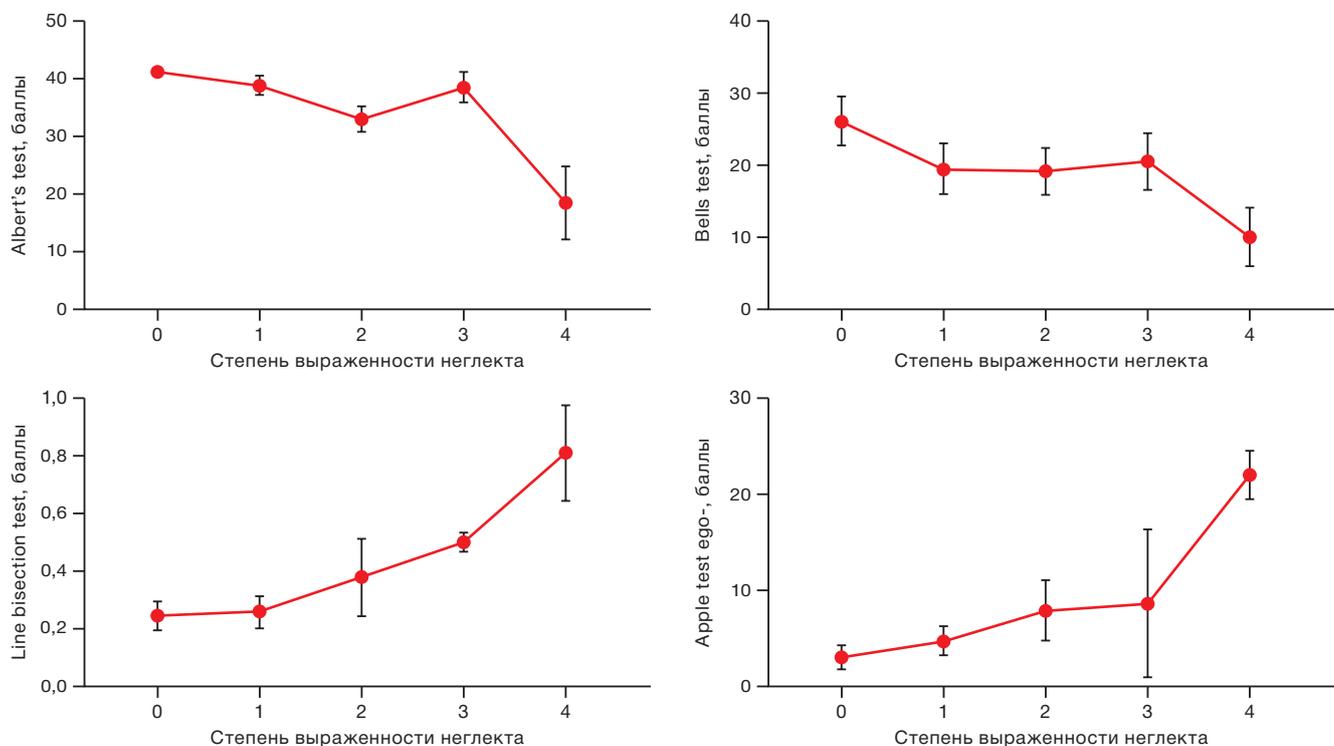


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Зависимость результатов выполнения нейропсихологических тестов от степени выраженности неглекта

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего значения $M \pm m$; шкала абсцисс — степень выраженности неглекта: 0 — отсутствует; 1 — легкая; 2 — средняя; 3 — среднегрубая; 4 — грубая.

информацию о вертикальном положении бланка и вертикальной отметке середины линии. Как показано в вышеописанных исследованиях, их субъективное ощущение вертикали смещено влево, поэтому бланк с заданием, расположенный вертикально, воспринимается ими смещенным влево относительно реальной вертикали. Так, перед пациентами расширяется правая часть пространства, и они воспринимают правую часть линий, игнорируя левую часть. Исходя из этого, пациенты ставят отметку центра правее истинного центра.

Важным аспектом высокой чувствительности LBS является отсутствие дистракторов и особенностей стимула: размер, ориентация, количество на листе.

Несмотря на сравнительно низкую чувствительность тестов на вычеркивание в нашем исследовании, они позволяют выявить трудности пациентов в поиске объектов слева. Это соотносится с результатами зрительного поиска по методике айтрекинга, где ВТ и АТ продемонстрировали значимые корреляции с задачей поиска. Пациенты с серьезным дефицитом внимания слева, обнаруженным в бланковых тестах, тратят больше времени на поиск стимулов на айтрекере. Высокая достоверная латентность поиска объектов в левой части по сравнению с правой, выявленная на айтрекере, подтверждает наличие выраженных аномалий глазодвигательного сканирования, отмеченных в предыдущих исследованиях [11].

Одним из проявлений синдрома неглекта является аллоцентрический неглект, при котором пациент не воспринимает контралатеральную сторону относительно средней линии воспринимаемого объекта [7]. В данном исследовании результаты пациентов в АТ, демонстрирующие наличие аллоцентрического неглекта на уровне, близком к статистически значимому, коррелируют со временем поиска объектов в зрительно-поисковой задаче с использованием айтрекера. Это может указывать на то, что из-за установленного аллоцентрического неглекта пациенты дольше анализировали стимульное пространство при поиске целевого предмета, поскольку видели лишь половину каждого объекта, что усложняло его идентификацию.

Одним из факторов, влияющих на выполнение нейропсихологических тестов и поисковой задачи на айтрекере, является характер инсульта. Согласно M.L. Bots et al., доля пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) составляет около 70–75%, а геморрагическим (ГИ) — 15% [22]. В нашей выборке ИИ составил 73,6%. Для ИИ характерна локализация поражения в зоне кровоснабжения СМА, которая отвечает за кровоснабжение 2/3 наружной поверхности полушарий: основной части коры лобной, теменной и височной долей. Данные области входят в систему, связанную с ориентацией человека на внешние стимулы (дорсальная и вентральная сети внимания) [23]. Синдром неглекта, действительно, чаще и сильнее проявляется при ИИ, чем при ГИ. Это связано с тем, что ИИ чаще поражает ключевые структуры мозга, отвечающие за внимание и восприятие пространства.

Литература / References

1. Kerkhoff G, Rode G, Clarke S. Treating neurovisual deficits and spatial neglect. *Clinical pathways in stroke rehabilitation*. 2021;191–217. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-58505-1>
2. Шурупова МА, Айзенштейн АД, Иванова ГЕ. Гомонимная гемианопсия и зрительный неглект. Часть I — феноменология, диагностика. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(4):244–58.

В ходе анализа данных нами было отмечено достоверное влияние фактора снижения зрения на выполнение LBS и поисковой задачи на айтрекере, а на остальные бланковые тесты влияние фиксировалось на уровне тенденции. Влияние данного фактора требует более детального изучения в связи с вариативностью причин нарушения зрения с учетом возрастных и клинических особенностей. При анализе бланковых, компьютеризированных и аппаратных методов стоит учитывать влияние не только корковых нарушений, но и анализаторных систем. Hammerbeck et al. выявили связь синдрома неглекта с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и ухудшением состояния здоровья до инсульта. Тем не менее отсутствуют масштабные исследования, позволяющие получить достоверное представление о синдроме неглекта в клинической практике [24].

В клинической практике нейропсихологи выделяют степени выраженности синдрома игнорирования: грубую, среднюю и легкую. Объективные данные для дифференциации степени выраженности включают латентное время поиска чисел в таблицах Шульте, способность замечать предметные изображения, чтение и письмо. Также большую роль в дифференциации степени выраженности неглекта играет уровень критики пациента к выполняемым действиям. В клиническую картину игнорирования часто входит синдром анозогнозии, в результате чего пациенты не критичны и не осознают свой дефект, тем самым не предпринимая попытки исследовать контралатеральное поражение пространство [25]. Так, нами были сопоставлены заключения нейропсихолога с сенсibilизированными пробами на неглект. В результате анализа данных наблюдали значимую взаимосвязь выполнения АТ, АРТ и LBS (для ВТ не значимая, но наглядная) и степени выраженности неглекта: чем хуже пациенты выполняли пробы, тем выраженнее была степень неглекта по объективным данным нейропсихологического обследования. Это открывает перспективы для изучения чувствительности АРТ и LBS к различным степеням неглекта и установления количественных порогов для них на большей выборке испытуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром неглекта является распространенным нарушением зрительно-пространственной сферы у пациентов, перенесших инсульт, и оказывает негативное влияние на процесс реабилитации, последующее восстановление и возвращение к обычной жизни. Данное исследование показало важность сочетания традиционных нейропсихологических тестов с методом айтрекинга и классического нейропсихологического обследования с целью диагностики синдрома неглекта у пациентов с инсультом. Метод айтрекинга продемонстрировал возможность его применения и представляется перспективным для определения наличия синдрома неглекта, что требует дополнительных уточняющих исследований.

3. Шурупова МА, Айзенштейн АД, Иванова ГЕ. Гомонимная гемианопсия и зрительный неглект: I — феноменология, диагностика. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(4):244–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.36425/rehab112424>
3. Буклина СБ. Нарушения высших психических функций при поражении глубоких и стволовых структур мозга. М.: МЕДпресс-информ; 2016.

- Buklina SB. Disorders of higher mental functions with damage to the deep and stem structures of the brain. Moscow: MEDpress-inform; 2016 (In Russ.).
4. Heilman KM, Valenstein E. Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1979;5(2):166–70. <https://doi.org/10.1002/ana.410050210>
 5. Williams L, Kernot J, Hillier SL, Loetscher T. Spatial neglect subtypes, definitions and assessment tools: a scoping review. *Frontiers in neurology*. 2021;12:742365. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.742365>
 6. Esposito E, Shekhtman G, Chen P. Prevalence of spatial neglect post-stroke: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021;64(5):101459. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.10.010>
 7. Marsh EB, Hillis AE. Dissociation between egocentric and allocentric visuospatial and tactile neglect in acute stroke. *Cortex*. 2008; 44(9):1215–20. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2006.02.002>
 8. Terruzzi S, Albini F, Massetti G, Etzi R, Gallace A, Vallar G. The neuropsychological assessment of unilateral spatial neglect through computerized and virtual reality tools: a scoping review. *Neuropsychology Review*. 2024; 34(2):363–401. <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09586-3>
 9. Kerkhoff G. Multimodal spatial orientation deficits in left-sided visual neglect. *Neuropsychologia*. 1999;37(12):1387–405. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00031-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00031-7)
 10. Буслович ЕВ, Кулеш АА, Семашкова ТД. Изучение психометрического статуса методики диагностики симптома игнорирования. *Социальные и гуманитарные науки: теория и практика*. 2018;1(2):764–74. Buslovich EV, Kulesh AA, Semashkova TD. Studying of method's psychometric status of diagnostics unilateral spatial neglect. *Social Sciences and Humanities Theory and Practice*. 2018;1(2):764–74 (In Russ.).
 11. Kaufmann BC, Cazzoli D, Pflugshaupt T, et al. Eyetracking during free visual exploration detects neglect more reliably than paper-pencil tests. *Cortex*. 2020;129:223–35. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.021>
 12. Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurology*. 1973;23(6):658. <https://doi.org/10.1212/WNL.23.6.658>
 13. Gauthier L, et al. The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *International journal of clinical neuropsychology*. 1989;11(2):49–54.
 14. Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology*. 1980;30(5):509. <https://doi.org/10.1212/WNL.30.5.509>
 15. Bickerton WL, et al. Separating forms of neglect using the Apples Test: validation and functional prediction in chronic and acute stroke. *Neuropsychology*. 2011;25(5):567. <https://doi.org/10.1037/a0023501>
 16. Jang H, Jang JS. Standardization of apple cancellation test for neglect patients in Korea: An observational study. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(22):5236. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i22.5236>
 17. Kunka B, Kostek B. Exploiting audio-visual correlation by means of gaze tracking. *International Journal of Computer Science and Applications*. 2010;7(3):104–22.
 18. Григорьева ВН, Семака МА, Сорокина ТА. Неглект у больных с острым нелакунарным полушарным ишемическим инсультом: клинические подтипы, частота встречаемости и связь с локализацией очага поражения. *Медицинский альманах*. 2024;2(79):67–75.
 19. Grigoryeva VN, Semaka MA, Sorokina TA. Neglect in patients with acute non-lacunar hemispheric ischemic stroke: clinical subtypes, their incidence and association with the lesion localization. *Medical Almanac*. 2024;2(79):67–75 (In Russ.).
 19. Pouget A., Driver J. Relating unilateral neglect to the neural coding of space. *Current opinion in neurobiology*. 2000;10(2):242–9. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00077-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00077-5)
 20. Dai S, et al. Lateropulsion after hemispheric stroke: a form of spatial neglect involving graviception. *Neurology*. 2021;96(17):e2160–71. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011826>
 21. Embrechts E, et al. Association between spatial neglect and impaired verticality perception after stroke: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2023;66(3):101700. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2022.101700>
 22. Bots ML, et al. γ -Glutamyltransferase and risk of stroke: the EUROSTROKE project. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2002;56(1):i25–9. https://doi.org/10.1136/jech.56.suppl_1.i25
 23. Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annual review of neuroscience*. 2011;34(1):569–99. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113731>
 24. Hammerbeck U, et al. Spatial neglect in stroke: Identification, disease process and association with outcome during inpatient rehabilitation. *Brain sciences*. 2019;9(12):374. <https://doi.org/10.3390/brainsci9120374>
 25. Синдром игнорирования (неглекта) у постинсультных пациентов и возможности нейропсихологической реабилитации. Сборник: Материалы VII Сибирского психологического форума, Томск; 2017. Neglect syndrome in post-stroke patients and the possibilities of neuropsychological rehabilitation. Proceedings of the VII Siberian Psychological Forum, Tomsk; 2017.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Д. Айзенштейн — планирование исследования, выполнение экспериментальной части, анализ данных литературы, написание текста рукописи; М.А. Шурупова — выполнение экспериментальной части, статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста рукописи; С.А. Энеева — первичная обработка данных экспериментальных исследований, анализ данных литературы, написание текста рукописи; Г.Е. Иванова — редактирование, утверждение финальной версии статьи.

ОБ АВТОРАХ

Айзенштейн Алина Дмитриевна
<https://orcid.org/0000-0001-7442-0903>
alinaaiz@yandex.ru

Шурупова Марина Алексеевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-2214-3187>
shurupova.marina.msu@gmail.com

Энеева Салима Артуровна
<https://orcid.org/0009-0007-2605-5439>
sali1225@yande.ru

Иванова Галина Евгеньевна, д-р. мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>
reabilivanova@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-293>

УДК 616.8



РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА В РАЗВИТИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

И.А. Кольцов^{1,2,3}, И.А. Щукин^{1,2}, М.С. Фидлер², Н.С. Карпова³, О.С. Брусов³, Ю.Е. Шилов³, Е.А. Коваленко^{1,2}, А.Н. Бойко^{1,2}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия³ Научный центр психического здоровья Минобрнауки России, Москва, Россия

Введение. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) представляют собой важную медицинскую и социальную проблему. Их распространенность после перенесенного инсульта достигает 74%.

Цель. Изучение взаимосвязи между интегральными параметрами, характеризующими процессы коагуляции и фибринолиза и определяемыми при помощи динамической тромбофотометрии, и формированием ПИКН для оценки возможности прогнозирования ПИКН и неблагоприятных исходов заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 пациентов, перенесших ишемический инсульт в срок до 24 ч от начала заболевания: 20 (57,1%) женщин и 15 (42,9%) мужчин; медианный возраст 66,5 [62,3–73,3] года. Группу сравнения составили 45 условно здоровых добровольцев. Оценка состояния системы гемостаза проведена при поступлении в стационар, на 6–8 и 13–15-е сут. Исследовали интегральные показатели, оценивающие системы коагуляции, фибринолиза и гемостаза в целом с помощью метода «Фибринодинамика». Когнитивные функции оценивали на 10–14-е сут по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Функциональный исход заболевания определяли по Модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 28-е сут. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 27.0 (IBM, США). Ассоциации между непрерывными данными оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, одномерных и многомерных линейных регрессионных моделей. Статистически значимыми считали различие при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлена обратная корреляционная связь средней яркости сгустка при интегральном моделировании (НВ) процессов гемостаза при поступлении и уровнем когнитивной дисфункции по шкале MoCA ($r_s = -0,409$; $p = 0,02$); более высокие исходные значения НВ были ассоциированы с выраженными постинсультными когнитивными нарушениями. Напротив, отмечалась прямая связь исходного процесса фибринолиза образующегося сгустка (ФВ) и когнитивных нарушений по шкале MoCA ($r = 0,512$, $p = 0,003$); более высоким значениям ФВ соответствовала большая оценка по шкале MoCA и более высокий уровень когнитивных функций.

Выводы. В прогностических многомерных линейных регрессионных моделях, включавших возраст и исходную тяжесть инсульта, установлено, что каждые 11,5 усл. ед. увеличения исходной НВ или 9,8 усл. ед. снижения исходной ФВ соответствовали ухудшению когнитивного статуса при его оценке по MoCA на 1 балл. Пациенты с высокими исходными значениями ФВ имели более благоприятные функциональные исходы заболевания по МШР. Применение расширенной динамической тромбофотометрии позволяет комплексно оценивать сдвиги системы гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом. Более высокие значения НВ и более низкие значения ФВ дают возможность прогнозировать неблагоприятный исход заболевания и более тяжелые ПИКН на ранних этапах, в то время как гипоактивация фибринолитической системы ассоциирована с большей тяжестью ПИКН и менее благоприятным функциональным исходом.

Ключевые слова: ишемический инсульт; цереброваскулярные болезни; гемостаз; система фибринолиза; когнитивные нарушения; динамическая тромбофотометрия; Кольцов И.А.

Для цитирования: Кольцов И.А., Щукин И.А., Фидлер М.С., Карпова Н.С., Брусов О.С., Шилов Ю.Е., Коваленко Е.А., Бойко А.Н. Роль изменений системы фибринолиза в развитии постинсультных когнитивных нарушений. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):169–175. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-293>

Финансирование: работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (СП-2404.2022.4).

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 171 от 29.01.2018), добровольное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе подписано всеми участниками исследования.

Потенциальный конфликт интересов: А.Н. Бойко — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Кольцов Иван Алексеевич koltsov_ia@rsmu.ru

Статья поступила: 31.10.2024 После доработки: 19.02.2025 Принята к публикации: 28.02.2025 Online first: 08.05.2025

THE ROLE OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT

Ivan A. Koltsov^{1,2,3}, Ivan A. Shchukin^{1,2}, Mikhail S. Fidler², Natalia S. Karpova³, Oleg S. Brusov³, Yuri E. Shilov³, Ekaterina A. Kovalenko^{1,2}, Alexey N. Boyko^{1,2}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Introduction. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is an important medical and social problem. Its prevalence after a stroke reaches 74%.

Objective. To study the relationship between integral parameters characterizing the processes of coagulation and fibrinolysis, assessed using dynamic thrombophotometry, and PSCI development to evaluate the possibility of predicting PSCI and unfavorable disease outcomes.

Materials and methods. The study included 35 patients who had suffered an ischemic stroke within 24 hours: 20 (57.1%) women and 15 (42.9%) men; the median age was 66.5 [62.3–73.3] years. The comparison group consisted of 45 conditionally healthy volunteers. Assessment of the state of the hemostasis system was carried out upon admission to the hospital, on days 6–8 and 13–15. Integral parameters evaluating the coagulation, coagulation and fibrinolysis

© И.А. Кольцов, И.А. Щукин, М.С. Фидлер, Н.С. Карпова, О.С. Брусов, Ю.Е. Шилов, Е.А. Коваленко, А.Н. Бойко, 2025

systems and hemostasis in general were calculated using the “Fibrinodynamics” method. Cognitive functions were assessed on days 10–14 using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale. The functional outcome of the disease was evaluated using the Modified Rankin Scale (mRS) on day 28. The SPSS 27.0 software (IBM, USA) was used for statistical analysis. Associations between continuous data were evaluated using the Spearman correlation coefficient, univariate and multivariate linear regression models. The difference at the level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. An inverse correlation was found between the average brightness of the clot during the integral modeling of hemostasis processes at admission and the level of cognitive dysfunction on the MoCA scale ($r_s = -0.409$; $p = 0.02$); higher baseline HB values were associated with severe post-stroke cognitive impairment. On the contrary, there was a direct relationship between the initial fibrinolysis of the resulting clot (FB) and cognitive impairment on the MoCA scale ($r = 0.512$, $p = 0.003$); higher values of FB corresponded to a higher score on the MoCA scale and a higher level of cognitive functions.

Conclusions. In predictive multivariate linear regression models that included age and baseline stroke severity, it was found that every 11.5 arbitrary units increase in baseline HB or 9.8 arbitrary units decrease in baseline FB corresponded to a -1 point deterioration in cognitive status when assessed by MoCA. Patients with high baseline values of FB had more favorable functional outcomes of the disease assessed using the mRS. The use of extended dynamic thrombophotometry makes it possible to comprehensively assess changes in the hemostasis system in patients with ischemic stroke. Higher HB values and lower FB values make it possible to predict an unfavorable outcome of the disease and more severe PSCI in the early stages, while the hypoactivation of the fibrinolytic system is associated with a greater severity of PSCI and a less favorable functional outcome.

Keywords: ischemic stroke; cerebrovascular diseases; hemostasis; fibrinolytic system; cognitive impairment; dynamic thrombophotometry; fibrinodynamics

For citation: Koltsov I.A., Shchukin I.A., Fidler M.S., Karpova N.S., Brusov O.S., Shilov Yu.E., Kovalenko E.A., Boyko A.N. The role of the fibrinolytic system changes in the development of post-stroke cognitive impairments. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):169–175. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-293>

Funding: the work was carried out with the support of the Council for Grants of the President of the Russian Federation (СП-2404.2022.4).

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No.171 of 29 Jan. 2018), the voluntary informed consent to participate in the research is signed by all participants of the study.

Potential conflict of interest: Alexey N. Boyko is a member of the Editorial Board of the *Extreme Medicine* journal. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Ivan A. Koltsov koltsov_ia@rsmu.ru

Received: 31 Oct. 2024 **Revised:** 19 Feb. 2025 **Accepted:** 28 Feb. 2025 **Online first:** 8 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт является ведущей причиной инвалидизации в мире [1]. Современное развитие реперфузионных технологий в лечении ишемического инсульта позволило существенно улучшить исходы заболевания, в то же время постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) и в особенности постинсультная деменция (ПД) по-прежнему остаются значимыми состояниями, существенно ухудшающими качество жизни как самих пациентов, так и их окружения [2]. Распространенность ПИКН, по данным разных источников, составляет от 4,4 до 73% [3]. Следует отметить, что ПИКН являются неблагоприятным исходом не только ишемического, но и геморрагического инсульта [4]. Как правило, формирование стойкого симптомокомплекса ПИКН наступает в раннем восстановительном периоде, т.е. от 3 до 6 месяцев после инсульта. Помимо характерных нарушений высших корковых функций (афатических нарушений, нарушений памяти, агнозий и апраксий), связанных непосредственно с поражением определенных зон мозга, у пациентов с ПИКН прогрессируют типичные для сосудистых когнитивных нарушений (КН) симптомы: ухудшение внимания и регуляторных функций [3].

Острая церебральная ишемия представляет собой сложный каскад, состоящий из множества патофизиологических звеньев, включающих протромботическую и провоспалительную активацию как на системном, так и на локальном уровнях. С одной стороны, тромбоз крупных и мелких церебральных сосудов приводит к разной степени ишемического повреждения вещества мозга, с другой стороны, параллельно с протромботическими процессами происходит избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и лейкоцитарная инфильтрация ишемизированных областей мозга

[5]. Связь процессов тромбоза и воспаления принято обозначать термином «тромбовоспаление», и, согласно мнению некоторых исследователей, это является одной из причин стойких постинсультных нарушений, включая ПИКН [6, 7].

Динамическая тромбофотометрия — новый метод оценки состояния системы гемостаза, позволяющий моделировать и регистрировать *in vitro* процессы индуцированного тканевым фактором роста фибринового сгустка в условиях, приближенных к физиологическим. Особенный интерес представляет модификация метода с возможностью одновременного моделирования процессов роста и лизиса фибринового сгустка с последующим вычислением значений ряда интегральных показателей: «Фибринодинамика» (ФД) [8]. Этот метод позволяет оценивать не только активацию систем коагуляции и фибринолиза, но и смещение баланса между ними в сторону тромбообразования или гипокоагуляции. Кроме того, данный метод позволяет определить опосредованный вклад дополнительных факторов, таких как воспаление и эндотелиальная дисфункция, в общий баланс системы гемостаза в рамках концепции тромбовоспаления-иммунотромбоза [9].

В рамках предыдущего этапа научно-исследовательской работы нами было изучено состояние коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) методом динамической тромбофотометрии. Отмечено, что нарастание оптической плотности фибринового сгустка и ее высокие значения можно рассматривать как вероятный прогностически значимый биомаркер раннего формирования ПИКН [10]. В настоящее время продолжается изучение перспективных направлений использования метода динамической тромбофотометрии, в частности его модификации ФД в прогнозировании ранних проявлений ПИКН.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между интегральными параметрами, характеризующими процессы коагуляции и фибринолиза, определяемыми при помощи динамической тромбофотометрии, и формированием ПИКН для оценки возможности прогнозирования ПИКН и неблагоприятных исходов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено неинтервенционное исследование интегральных параметров систем коагуляции, фибринолиза и гемостаза на клинических базах кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основную группу составили 35 пациентов, перенесших ишемический инсульт в срок до 24 часов от начала заболевания: 20 (57,1%) женщин и 15 (42,9%) мужчин. Медианный возраст составил 66,5 [62,3–73,3] года.

В качестве группы сравнения была сформирована база данных результатов лабораторных исследований 45 условно здоровых добровольцев: 20 (44,4%) мужчин и 25 (55,6%) женщин, медианный возраст которых составил 31,0 [23,5–44,5] года. Группа сравнения была создана в связи с тем, что настоящее исследование было пилотным и отмечалась необходимость сопоставления полученных результатов с условно физиологически нормальными значениями у людей из общей популяции, не страдающих хроническими заболеваниями. Включение пациентов-добровольцев в базу данных проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и подписанием информированного добровольного согласия на взятие образцов венозной крови и проведение лабораторных исследований.

Критериями включения в основную группу являлись: подтвержденный в соответствии с требованиями клинических рекомендаций¹ диагноз ИИ, поступление в стационар в срок до 24 часов от начала заболевания, возраст ≥ 40 лет (для пациентов в возрасте 40–59 лет — наличие хотя бы одного подтвержденного фактора риска ишемического инсульта в анамнезе), балл ≤ 10 по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), которая применяется для оценки неврологического статуса, локализации инсульта, дифференциальной диагностики и результатов лечения, планирования тромболитической терапии и контроля ее эффективности. Шкала NIHSS, перевод которой представлен в соответствующих клинических рекомендациях², включает ряд параметров, отражающих уровни нарушения вследствие острого цереброваскулярного заболевания: уровень сознания — уровень бодрствования, движения глазами, исследование полей зрения, определение функционального состояния лицевого нерва, оценку двигательной функции верхних конечностей, оценку координации движений, проверку чувствительности, выявление расстройств речи, выявление нарушения восприятия — гемиигнорирование, или неглект, а также ориентировочный прогноз заболевания. Также критериями включения в исследование были отсутствие речевых и двигательных нарушений, препятствующих объективизации когнитивного статуса пациентов, согласие на участие в исследовании, отсутствие

анамнестических признаков наличия предшествующих инсульту КН.

Критерии невключения были следующие: поступление в стационар в срок позднее 24 часов от начала заболевания, регресс неврологической симптоматики с установленным диагнозом транзиторной ишемической атаки, выявление ишемического инсульта иной уточненной этиологии (мигренозного, гемодинамического и т.п.), наличие онкологических, терминальных, соматических или иных заболеваний, достоверно вызывающих изменения показателей гемостаза (в т.ч. тромбофилии, гемофилии, ДВС-синдрома, сепсиса и др.), беременность, отказ от участия в научно-исследовательской работе.

Для исследования лабораторных показателей использовали образцы венозной крови, полученные в соответствии с регламентом, установленным клиническими рекомендациями³.

Определение показателей гемостаза проводили в образцах цитратной периферической венозной крови в соотношении 1:10. Осуществляли двухэтапное центрифугирование до получения бестромбоцитарной плазмы (15 минут при относительном центробежном ускорении 1500 g и 5 минут при 10 000 g) с применением центрифуг CM-6M (ELMI, Латвия) и Microspin 12 (Biosan, Латвия). Для оценки состояния системы гемостаза была использована лабораторно-диагностическая система «Регистратор тромбодинамики Т-2» (Гемакор, Россия). Применяли расширенную методику с одновременным моделированием процессов коагуляции и фибринолиза [8]. На основании результатов исследования рассчитывали параметры, характеризующие функционирование систем коагуляции, фибринолиза и гемостаза в целом по формуле:

$$FB = CB - HB, \quad (1)$$

где CB (coagulation brightness, усл. ед.) — средняя яркость сгустка при моделировании процесса коагуляции;

HB (hemostasis brightness, усл. ед.) — средняя яркость сгустка при интегральном моделировании процессов гемостаза;

FB (fibrinolysis brightness, усл. ед.) — параметр, характеризующий выраженность процесса фибринолиза образующегося сгустка.

В основной группе оценку состояния системы гемостаза проводили при поступлении в стационар, на 6–8 и 13–15-е сут. Кроме того, в указанные временные интервалы выполняли стандартное клинико-инструментально-лабораторное обследование, оценивали тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS. Когнитивные функции пациентов оценивали на 10–14-е сутки при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [11]. Функциональный исход определяли на 28-е сутки с помощью Модифицированной шкалы Рэнкина (МШР), позволяющей комплексно оценить развитие как постинсультной инвалидизации, так и летального исхода [12].

Исходная характеристика пациентов основной группы представлена в предыдущей части работы [10]. Артериальная гипертензия (любая степень) отмечалась у 27 (77,1%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 11 (31,4%), фибрилляция предсердий (любая форма) — у 9 (25,7%), стеноз инфаркт-зависимой артерии более 50%

¹ Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

² Там же.

³ Там же.

просвета — у 14 (40,0%). Оценка NIHSS при поступлении составляла 5 баллов [4–8]. Характеристики пациентов, а также распределение патогенетических подтипов ишемического инсульта соответствовали отечественным и зарубежным литературным данным.

В группе сравнения лабораторное исследование проводили однократно.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 27.0 (IBM, США). Итоговый объем выборки был определен по результатам промежуточного статистического анализа данных (статистическая мощность 0,95, пороговое значение $\alpha = 0,05$). Соответствие полученных данных нормальному распределению оценивалось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Экстремальные значения данных при их наличии исключались из расчета. Числовые данные в работе представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Для сопоставления показателей, не соответствующих нормальному распределению, применяли критерий Манна-Уитни в независимых выборках и критерий Уилкоксона в зависимых выборках. Ассоциации между непрерывными данными оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, одномерных и многомерных линейных регрессионных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования интегральных показателей коагуляции и фибринолиза в разные временные промежутки у пациентов из основной группы были сопоставлены с данными условно здоровых добровольцев; соответствующие показатели приведены в таблице. Выводы об отсутствии сопутствующих гематологических заболеваний, вызывающих значимое смещение коагулологических показателей, делали на основании отсутствия отклонений при поступлении показателей стандартной коагулографии.

В основной группе при поступлении значения интегральных показателей СВ и НВ были сопоставимыми с группой условно здоровых добровольцев, что подтверждало схожую активность системы коагуляции и схожую функциональную активность системы фибринолиза в обеих группах (табл.). При этом у пациентов с ишемическим инсультом при поступлении отмечена тенденция к гипофибринолизу (более низким значениям параметра FB): 18,3 [10,0–31,9] против 25,3 [21,7–29,9] усл. ед., ($p = 0,068$) при сопоставлении результатов добровольцев из группы сравнения. Это характеризовало общее протромбогенное состояние при ишемическом инсульте с большей сопротивляемостью фибриновых сгустков процессу фибринолиза. Статистическая значимость различий этих показателей не была достигнута вследствие наличия в группе сравнения нескольких условно здоровых добровольцев с крайне низкими значениями FB.

К концу 1-й недели у пациентов с ишемическим инсультом отмечали резкое статистически значимое падение показателей СВ, НВ и FB до 1,3, 1,2 и 1,6% от исходных значений соответственно, со сдвигом в сторону гипокоагуляции относительно результатов у испытуемых из группы сравнения, что может быть связано с инициацией антитромботической терапии с первых дней нахождения в стационаре. Совокупно смещение всех показателей было обусловлено тем, что в основе метода лежит изучение процесса роста фибринового сгустка от поверхности, покрытой тканевым фактором, в связи с чем активная антитромботическая терапия приводила к соответствующему сдвигу всех показателей. К 13–15-м сут в основной группе пациентов отмечали постепенное восстановление общей активности системы коагуляции, но значения по-прежнему оставались ниже, чем в группе сравнения, в связи с продолжением антитромботической терапии. Учитывая соответствующее смещение, показатели пациентов из основной группы на 6–8 и 13–15-е сут с пациентами группы сравнения не сопоставлялись.

В основной группе пациентов в ходе исследования ассоциаций между показателем СВ при поступлении и когнитивным статусом выявлено не было.

У пациентов с ишемическим инсультом была проведена оценка взаимосвязи НВ при поступлении с баллом по шкале MoCA: более высоким исходным значениям НВ соответствовало более выраженное постинсультное когнитивное снижение ($r_s = -0,409$; $p = 0,02$); эти данные представлены на рисунке 1. Для уточнения данной ассоциации была построена простая линейная регрессионная модель (коэффициент регрессии $\beta = -0,106$; 95% ДИ 0,188–0,024; $p = 0,022$).

Для учета влияния дополнительных факторов (возраст и исходная тяжесть инсульта по шкале NIHSS) была построена многомерная линейная регрессионная модель (коэффициент регрессии $\beta = -0,087$; 95% ДИ от -0,159 до -0,015; $p = 0,019$). Установлено, что каждые 11,5 усл. ед. увеличения исходной НВ соответствовали ухудшению впоследствии когнитивного статуса по MoCA (внимания и концентрации, управляющих функций, памяти, языковых функций, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации) на 1 балл. К 6–8 и 13–15-м сут данная взаимосвязь показателей имела схожую направленность, но не достигла статистической значимости.

Также была проведена оценка ассоциации исходной выраженности процесса фибринолиза и когнитивной функции по шкале MoCA. Выявлено, что более высоким значениям FB соответствует бóльшая оценка по шкале MoCA и, следовательно, более высокий уровень когнитивных функций ($r_s = 0,512$; $p = 0,003$); соответствующие данные представлены на рисунке 2.

Для детальной количественной оценки прогностической значимости данной взаимосвязи была построена

Таблица. Динамика показателей системы гемостаза в основной группе и группе сравнения

| Параметр | Основная группа (n = 35) | | | Группа сравнения (n = 45) |
|--------------|--------------------------|----------------|------------------|---------------------------|
| | При поступлении | 6–8-е сутки | 13–15-е сутки | |
| СВ, усл. ед. | 64,0 [42,4–72,8] | 0,8 [0,1–7,5]* | 14,9 [9,1–22,7]* | 63,3 [53,7–73,6] |
| НВ, усл. ед. | 33,9 [24,8–51,4] | 0,4 [0,1–3,0]* | 8,4 [6,3–7,6]* | 37,4 [31,0–49,4] |
| FB, усл. ед. | 18,3 [10,0–31,9] | 0,3 [0–3,6]* | 5,6 [3,4–7,6]* | 25,3 [21,7–29,9] |

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * $p < 0,001$ уровень статистической значимости по сравнению со значениями при поступлении (критерий Уилкоксона).

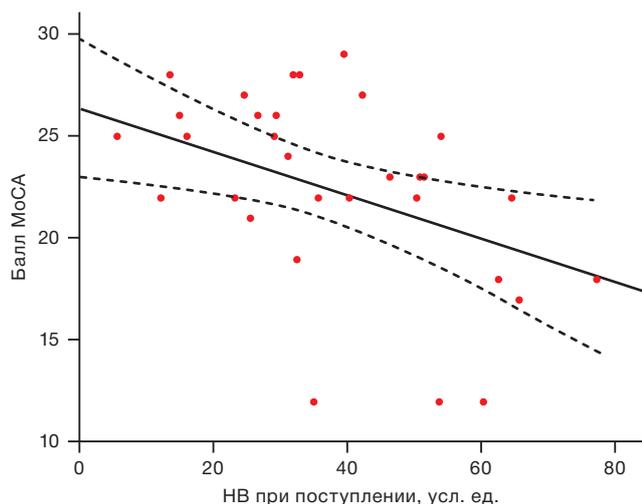


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Ассоциация между интегральной оценкой активности системы гемостаза НВ и баллом по шкале MoCA

простая линейная регрессионная модель (коэффициент регрессии $\beta = 0,121$; 95% ДИ от 0,018 до 0,223; $p = 0,022$).

Для того чтобы учесть влияние возраста и исходной тяжести очаговой неврологической симптоматики по шкале NIHSS на формирование в дальнейшем когнитивных нарушений, была построена многомерная модель (коэффициент регрессии $\beta = 0,102$; 95% ДИ от 0,014 до 0,190; $p = 0,025$). Установлено, что каждые 9,8 усл. ед. сдвига исходной FB в сторону гипофибринолиза соответствовали ухудшению когнитивного статуса при его оценке по MoCA на 1 балл. Данная взаимосвязь сохранялась к 6–8 и 13–15-м сут наблюдения, но не достигала при этом статистической значимости.

Также было отмечено, что пациенты с ишемическим инсультом ($n = 17$), имеющие завышенные значения FB, которые характеризуют выраженную активность фибринолитической системы, имели более благоприятные функциональные исходы заболевания при выписке с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл по сравнению с пациентами, имевшими оценку по модифицированной шкале Рэнкина 2–6 баллов (21,2 [16,6–35,0] и 16,2 [1,9–27,4] усл. ед. соответственно; $p = 0,033$) (рис. 3).

В ходе исследования в первые сутки у пациентов с ишемическим инсультом не отмечено значимых признаков резкого смещения активности коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза за пределы уровня «гематологической нормы». В то же время выявлена тенденция к снижению показателя FB относительно группы сравнения, что может указывать на относительное гипофибринолитическое состояние при остром ишемическом инсульте [13, 14]. Было установлено, что более высокие значения показателя HV пациента в первые сутки инсульта потенциально связаны с большей тяжестью когнитивных нарушений по шкале MoCA. Напротив, более высокие исходные значения показателя FB пациентов, характерные для относительного гипофибринолиза, ассоциированы с меньшим когнитивным дефектом впоследствии, а также с более благоприятным функциональным исходом по модифицированной шкале Рэнкина. Сопоставимые результаты, свидетельствующие о значимости гиперкоагуляционных состояний при острых сосудистых заболеваниях, представлены и в отношении ишемической болезни сердца [15].

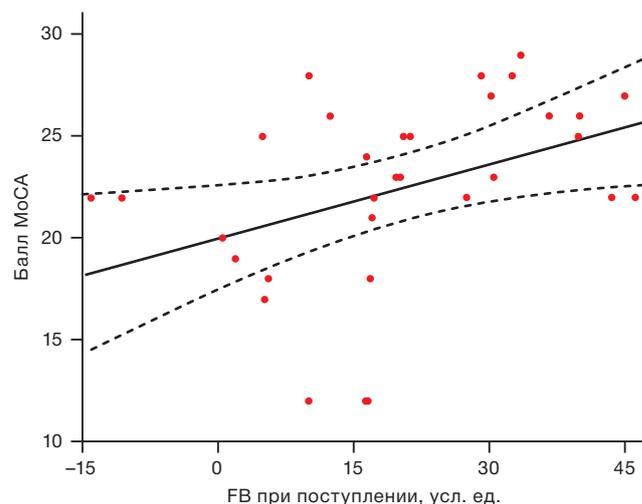


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Ассоциация между интегральной оценкой фибринолиза (FB) и когнитивным статусом, оцененным по шкале MoCA

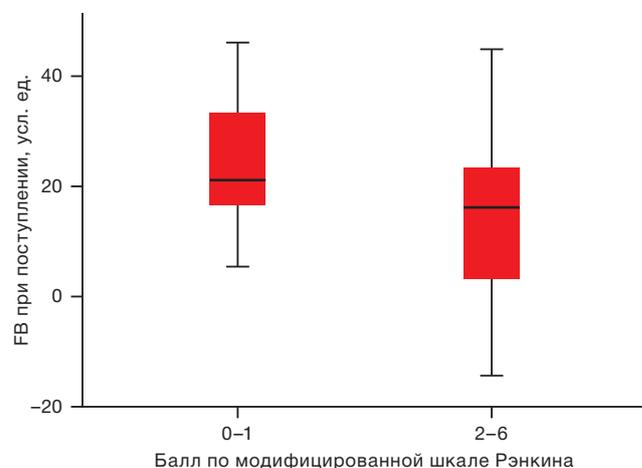


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Интегральная оценка фибринолиза в зависимости от функционального исхода заболевания

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что важный вклад в развитие ПИКН вносит не только поражение определенного объема вещества головного мозга в результате критической ишемии, связанной с окклюзией питающего соответствующую зону сосуда [16], но и изменения на уровне микроциркуляторного русла [17], такие как развивающийся микротромбоз более мелких сосудов перифокальной ядру инфаркта области гипоперфузии [18, 19].

Пациенты, у которых процессы фибринолиза были интенсивнее, имели более благоприятные исходы. Данные, полученные в настоящей работе, соотносятся с результатами первой части нашего исследования, в которой было показано, что более высокая оптическая плотность фибринового сгустка связана с более низкими баллами по шкале MoCA у таких пациентов [10]. Следует отметить, что в последнее время появился ряд работ, в которых показана роль фибрина в запуске процессов тромбовоспаления, в частности имеются данные, что при коронавирусной инфекции фибрин, связываясь с белками вируса, образует тромбы, активирующие системную воспалительную реакцию, потенцирующую дальнейшие тромбоциркуляторные осложнения [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постинсультные когнитивные нарушения, включая ПД, составляют важную медицинскую и социальную проблему. Исследование различных предикторов развития ПИКН на этапе острейшего периода инсульта представляется крайне актуальным, т.к. это может потенциально позволить разработать новые лечебные и реабилитационные подходы, способные улучшить функциональный исход у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Совокупная лабораторная оценка механизмов, лежащих в основе развития гиперкоагуляции и гипофибринолиза, с помощью метода динамической тромбофотометрии и его расширенного варианта ФД позволяет комплексно оценить сдвиги системы гемостаза у пациентов с инсультом, а также оценить совокупный вклад ряда системных и локальных эффектов, таких как тромбозопаление, в активность системы гемостаза.

В настоящей работе была уточнена динамика оптической плотности фибринового сгустка при моделировании процесса фибринолиза при исследовании интегрального показателя НВ. Выявлено, что нарастание показателя оптической плотности фибринового сгустка,

характеризующего коагуляционную активность, ассоциировано с низким баллом по шкале MoCA.

В прогностических многомерных линейных регрессионных моделях, включавших возраст и исходную тяжесть инсульта, было показано, что каждые 11,5 усл. ед. увеличения исходной НВ соответствует ухудшению когнитивного статуса при его оценке по MoCA на 1 балл. Смещение на 9,8 усл. ед. исходных значений показателя ФВ в сторону гипофибринолиза было ассоциировано с ухудшением когнитивного статуса и сдвигом балла по шкале MoCA на 1. Совокупность параметров НВ и ФВ позволила прогнозировать более тяжелые ПИКН.

Таким образом, исследование системы гемостаза методом динамической тромбофотометрии и его расширенного варианта ФД представляется крайне актуальным и перспективным у пациентов с различными сосудистыми заболеваниями. Данный метод позволяет уточнить вероятность неблагоприятных исходов инсульта. Кроме того, изменения фибринолитической активности и состояния системы коагуляции напрямую связаны с активизацией процессов системного воспаления, оценка которого в совокупности с исследованием показателей динамической тромбофотометрии является перспективным, но малоизученным научным направлением.

Литература / References

1. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10159):1859–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
2. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1288–94. <https://doi.org/10.1111/ene.12743>
3. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130(8):1252–71. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
4. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7)
5. Steubing RD, Szeponowski F, David C, et al. Platelet depletion does not alter long-term functional outcome after cerebral ischaemia in mice. *Brain Behav Immun — Health*. 2022;24:100493. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100493>
6. De Meyer SF, Langhauser F, Hauptelshofer S, Kleinschnitz C, Casas AI. Thromboinflammation in Brain Ischemia: Recent Updates and Future Perspectives. *Stroke*. 2022;53(5):1487–99. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038733>
7. Szeponowski RD, Hauptelshofer S, Vonhof SE, Frank B, Kleinschnitz C, Casas AI. Thromboinflammatory challenges in stroke pathophysiology. *Semin Immunopathol*. 2023;45(3):389–410. <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00994-4>
8. Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Stolyarov SA, Klyushnik TP. Hemostasis System in Patients with Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2024;176(3):390–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06030-1>
9. Кольцов ИА, Щукин ИА, Чубыкин ВИ, Фидлер МС. Механизмы нейровоспаления и тромбовоспаления при цереброваскулярной патологии и сосудистых когнитивных нарушениях. *Терапия*. 2022;9. Koltsov IA, Shchukin IA, Chubykin VI, Fidler M.S. Neuroinflammation And Thromboinflammation In Cerebrovascular Disease And Vascular Cognitive Impairment. *Терапия*. 2022;9 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.9.75-81>
10. Кольцов ИА, Щукин ИА, Коваленко ЕА, Карпова НС, Шилов ЮЕ, Брусов ОС. Связь постинсультных когнитивных нарушений и изменений коагуляционного звена гемостаза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3-2):23–9. Koltsov IA, Shchukin IA, Kovalenko EA, Karpova NS, Shilov YE, Brusov OS. The relationship between the development of post-stroke cognitive impairment and changes in the coagulation component of hemostasis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):23–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403223>
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
12. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
13. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100160. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100160>
14. de Bruijne EL, Gils A, Rijken DC, de Maat MP, Guimarães AH, Poldermans D, Declerck PJ, Leebeek FW. High thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with an increased risk of premature peripheral arterial disease. *Thromb Res*. 2011;127(3):254–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.11.026>
15. Reddel CJ, Curnow JL, Voittl J, Rosenov A, Pennings GJ, Morel-Kopp MC, Brieger DB. Detection of hypofibrinolysis in stable coronary artery disease using the overall haemostatic potential assay. *Thromb Res*. 2013;131(5):457–62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.03.015>
16. Lee M, Yeo NY, Ahn HJ, Lim JS, Kim Y, Lee SH, Oh MS, Lee BC, Yu KH, Kim C. Prediction of post-stroke cognitive impairment after acute ischemic stroke using machine learning. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):147 (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01289-4>

17. He Z, Sun J. The role of the neurovascular unit in vascular cognitive impairment: Current evidence and future perspectives. *Neurobiol Dis.* 2025;204:106772. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106772>
18. Jacquemarq C, Picot A, Flon J, Lebrun F, Martinez de Lizarrondo S, Naveau M, Bernay B, Goux D, Rubio M, Malzert-Fr on A, Michel A, Proamer F, Mangin P, Gauberti M, Vivien D, Bonnard T. MRI-based microthrombi detection in stroke with polydopamine iron oxide. *Nat Commun.* 2024;15(1):5070. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49480-x>
19. De Silva TM, Faraci FM. Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):241–58. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0308-1>
20. Ryu JK, Yan Z, Montano M, et al. Fibrin drives thromboinflammation and neuropathology in COVID-19. *Nature.* 2024;633(8031). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07873-4>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад в подготовку и написание статьи распределен следующим образом: И.А. Кольцов — формулирование цели, задач и методологии исследования, выполнение научно-исследовательских работ (сбор клинических данных), анализ данных, визуализация данных, поиск литературных источников, создание черновика рукописи и редактирование, получение финансовой поддержки проекта, обеспечение расходными материалами; И.А. Щукин — выполнение научно-исследовательских работ (сбор клинических данных), создание черновика рукописи и редактирование, анализ данных; М.С. Фидлер — выполнение научно-исследовательских работ (сбор клинических данных), создание черновика рукописи, формирование базы данных; Н.С. Карпова — формулирование методологии исследования, выполнение научно-исследовательских работ (лабораторные исследования), верификация результатов лабораторных исследований, поиск литературных источников, создание черновика рукописи и редактирование; О.С. Брусов — формулирование методологии исследования, верификация результатов лабораторных исследований, редактирование рукописи; Ю.Е. Шилов — верификация результатов лабораторных исследований, редактирование рукописи; Е.А. Коваленко — верификация клинических данных, редактирование рукописи; А.Н. Бойко — научное руководство, редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Кольцов Иван Алексеевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9900-4073>
koltsov_ia@rsmu.ru

Щукин Иван Александрович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>
ivashchukin@gmail.com

Фидлер Михаил Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>
rbmi@mail.ru

Карпова Наталья Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>
nat_karpova@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
oleg.brusow@yandex.ru

Шилов Юрий Евгеньевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>
shilov.biocem@gmail.com

Коваленко Екатерина Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>
ekaterinakov90@mail.ru

Бойко Алексей Николаевич, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
boiko.a@fccps.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-240>

УДК 616-009.24:616-073.756.8



ГИБРИДНЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ ОЧАГОВ: РАЗБОР ДИАГНОСТИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Р.В. Надеяев[✉], М.Б. Долгушин, Т.М. Ростовцева, Е.А. Баранова, Ю.А. Воронкова, Э.Ю. Гаврилова, Ю.В. Рублева

Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Локализация epileptogenic focus (ЭО) у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией нередко бывает затруднительной, а выявление множественных ЭО ограничивает возможности хирургического лечения. Более точная характеристика структуры и метаболизма ЭО может дать дополнительную информацию в рамках ведения таких пациентов.

Описание клинического случая. Пациент 35 лет с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, дебютировавшей в 24 года генерализованными тонико-клоническими приступами, а затем фокальными эпизодами с замиранием и тоническим напряжением левой руки. На МРТ выявлен двусторонний мезиальный темпоральный склероз с более выраженными изменениями слева, однако ЭЭГ показала эпилептиформную активность в правой височной области, что создало диагностические сложности в определении первичной epileptogenic zone. Для уточнения локализации очага было проведено комплексное обследование, включавшее ПЭТ/МРТ, выявившую выраженный гипометаболизм в правой височной доле (с разницей до 31% по сравнению с контралатеральной стороной) при сохранении симметричного накопления РФП в гиппокампах. Дополнительно выполнена диффузионно-куртозисная МРТ, которая показала значимое снижение показателей радиального и среднего куртозиса, а также аксональной фракции воды в правой височной доле (до 1,33 SD от нормы). Инвазивный ЭЭГ-мониторинг подтвердил билатеральный характер epileptogenicity с преобладанием правополушарной инициации приступов.

Выводы. Комбинированное применение ПЭТ/МРТ и диффузионно-куртозисной МРТ повышает точность выявления epileptogenic foci при фармакорезистентной эпилепсии. Методы позволяют комплексно оценивать метаболические и микроструктурные изменения, что важно для планирования хирургического лечения. Интеграция данных способствует дифференциации первичных и вторичных очагов, оптимизируя тактику ведения пациентов. Перспективно внедрение автоматизированного анализа для стандартизации диагностики.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия; ПЭТ/МРТ; диффузионно-куртозисная МРТ; epileptogenic zone; epileptogenic focus

Для цитирования: Надеяев Р.В., Ростовцева Т.М., Долгушин М.Б., Баранова Е.А., Воронкова Ю.А., Гаврилова Э.Ю. Гибридные методы лучевой диагностики в оценке epileptogenic foci: разбор диагностического случая. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):176–182. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-240>

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР «Разработка показаний для применения гибридного метода ПЭТ-МРТ при планировании хирургического лечения у пациентов с эпилепсией» (шифр: 03.02.VY).

Соответствие принципам этики: пациентом подписано добровольное информированное согласие на исследование, на публикацию в журнале.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Надеяев Ростислав Валерьевич nadelaevr@gmail.com

Статья поступила: 04.12.2025 **После доработки:** 08.04.2025 **Принята к публикации:** 28.04.2025 **Online first:** 02.06.2025

HYBRID IMAGING TECHNIQUES IN THE ASSESSMENT OF EPILEPTIC FOCI: A CLINICAL CASE

Rostislav V. Nadelyaev[✉], Mikhail B. Dolgushin, Tatiana M. Rostovtseva, Elena A. Baranova, Yulia A. Voronkova, Elmira Yu. Gavrilova, Yulia V. Rubleva

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Introduction. Localization of an epileptic focus (EF) in patients with pharmacoresistant focal epilepsy can be a challenging task, and the detection of multiple EFs limits the possibilities of surgical treatment. A more accurate description of the structure and metabolism of EFs may provide additional information for managing such patients.

Clinical case description. A 35-year-old patient suffered from pharmacoresistant focal epilepsy, which debuted at the age of 24 with grand mal seizures followed by focal episodes with fading and tonic tension of the left arm. The MRI revealed bilateral mesial temporal sclerosis with more pronounced changes on the left; however, the EEG revealed epileptiform activity in the right temporal region, which created diagnostic difficulties in determining the primary epileptogenic zone. To clarify the location of the lesion, a comprehensive examination was performed, including PET/MRI, which revealed pronounced hypometabolism in the right temporal lobe (with a difference of up to 31% compared with the contralateral side) while maintaining symmetrical accumulation of RPh in the hippocampus. Additionally, diffusion kurtosis imaging (DKI) was performed, which showed a significant decrease in radial and median kurtosis, as well as axonal water fraction in the right temporal lobe (up to 1.33 SD from normal). Invasive EEG monitoring confirmed the bilateral nature of epileptogenicity with a predominance of right-hemisphere seizure initiation.

Conclusions. The combined use of PET/MRI and DKI increases the accuracy of detection of epileptogenic foci in pharmacoresistant epilepsy. Hybrid imaging allows for a comprehensive assessment of metabolic and microstructural changes, which is important for planning surgical treatment. Data integration helps differentiate primary and secondary foci, thus optimizing patient management tactics. The introduction of automated analysis for standardization of diagnostics is promising.

Keywords: focal epilepsy; PET/MRI; diffusion kurtosis imaging; DKI; epileptogenic zone; epileptic focus

For citation: Nadelyaev R.V., Dolgushin M.B., Rostovtseva T.M., Baranova E.A., Voronkova Yu.A., Gavrilova E.Yu., Rubleva Yu.V. Hybrid imaging techniques in the assessment of epileptic foci: A clinical case. *Extreme Medicine.* 2025;27(2):176–182. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-240>

Funding: the work was carried out within the framework of the research project “Development of indications for the use of a hybrid PET-MRI method in the planning of surgical treatment in patients with epilepsy” (code: 03.02.VY).

Compliance with ethical principles: the patient signed a voluntary informed consent for the study and its publication in a scientific journal.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Rostislav V. Nadelyaev nadelaevr@gmail.com

Received: 4 Dec. 2025 **Revised:** 8 Apr. 2025 **Accepted:** 28 Apr. 2025 **Online first:** 2 Jun. 2025

© Р.В. Надеяев, М.Б. Долгушин, Т.М. Ростовцева, Е.А. Баранова, Ю.А. Воронкова, Э.Ю. Гаврилова, Ю.В. Рублева, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Структурная фокальная эпилепсия в 30–40% случаев носит фармакорезистентный характер [1]. Подобное течение заболевания вынуждает специалистов прибегать к хирургическим методам лечения [2]. Современная концепция, описывающая патофизиологические основы структурной фокальной эпилепсии, подразумевает наличие в веществе головного мозга эпилептогенной зоны (ЭЗ), которая, в свою очередь, включает в себя не только очаг морфологических изменений, но и участки функциональных изменений [16, 17]. В связи с этим полноценная резекция эпилептогенной зоны является одним из самых эффективных хирургических методов достижения долгосрочного бесприступного периода [3]. До 57% пациентов, перенесших процедуру резекции предполагаемого эпилептогенного очага (ЭО), становятся полностью свободными от приступов (по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel — Ia) [4, 5], а у 87% пациентов исчезают тяжелые эпилептические приступы (по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel — Ib-d) [5]. В связи с этим выявление эпилептогенной зоны и определение границ резекции на этапе предоперационного планирования критически важно.

Конвенциональный набор диагностических методов в виде анализа клинической картины, неинвазивной скальповой электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга по эпилептическому протоколу не всегда позволяют латерализовать и локализовать ЭО. В свою очередь, инвазивный ЭЭГ-мониторинг с установкой глубинных электродов, хотя и обладает высокой чувствительностью и является золотым стандартом в локализации и оценке распространенности ЭО [6], не исключает определенные сложности и риски возникновения различного рода осложнений [7]. В аспекте изучения эпилепсии постоянно ведется поиск все более точных и безопасных методов диагностики, поэтому в рамках представленного клинического случая мы хотим продемонстрировать возможности гибридного метода лучевой диагностики ПЭТ/МРТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и перспективной методики диффузионной куртозисной МРТ [8] в оценке эпилептогенных зон у пациента со структурной фокальной эпилепсией.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент А., 35 лет, поступил в неврологическое отделение ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России с жалобами на приступы по типу «замирания», иногда в сочетании с тоническим напряжением левой руки, с последующей амнезией, а также генерализованные судорожные приступы. Дебют заболевания в 24 года с генерализованного судорожного приступа, развившегося во время сна, сопровождавшегося хрипом, цианозом и постприступной спутанностью сознания. Пациент обратился к неврологу лишь через год, после повторного приступа; по результатам обследования был выставлен диагноз — эпилепсия неуточненной этиологии с билатеральными тонико-клоническими приступами. На МРТ головного мозга была выявлена биполушарная кортикальная атрофия, высказано предположение о возможном склеротическом изменении правого гиппокампа, на ЭЭГ зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность в правой лобно-височной области. На фоне дуотерапии противоэпилептическими

препаратами генерализованные приступы купировались, но возникли фокальные немоторные приступы по типу замирания с частотой в среднем 1 раз в месяц. Несмотря на неоднократное изменение схемы лечения, приступы сохранялись, в связи с чем пациент обратился в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России для прохождения углубленного обследования с целью локализации эпилептогенной зоны и рассмотрения возможности хирургического лечения эпилепсии.

Пациенту были выполнены МРТ головного мозга по эпилептическому протоколу (изотропные T1 и T2 FLAIR ИП 1×1×1 мм, T2 ИП в плоскости гиппокампов, T2 и T2 FLAIR ИП перпендикулярно плоскости гиппокампов, T2 ИП в плоскости передней и задней комиссур) и суточный видео-ЭЭГ-мониторинг. При анализе МР-изображений было выявлено уменьшение объема обоих гиппокампов с нарушением их структуры, что было расценено как двусторонний мезиальный темпоральный склероз, при этом изменения были заметно более выражены в левом амигдаларно-гиппокампальном комплексе (рис. 1). Других структурных изменений, характерных в отношении потенциальной эпилептогенной зоны, обнаружено не было.

Согласно МР-данным, представленным на рисунке 1, у пациента отмечалось двустороннее уменьшение объемов гиппокампов с признаками их структурных изменений в виде гиперинтенсивного сигнала, что являлось убедительным признаком двустороннего мезиального темпорального склероза.

При суточном видео-ЭЭГ-мониторинге была зарегистрирована эпилептиформная активность, представленная комплексами «острая-медленная волна» в правой височной области, эпизодически с распространением на правую лобно-центральную область. Эпилептических приступов зафиксировано не было.

Учитывая неполное соответствие данных ЭЭГ и МРТ, затрудняющее латерализацию потенциальной первичной эпилептогенной зоны, было принято решение о проведении данному пациенту ПЭТ/МРТ головного мозга с ^{18}F -ФДГ с использованием интегрированной ПЭТ/МР-системы SIGNA PET/MR (GE Healthcare, США) (рис. 2). Был произведен визуальный и полуколичественный анализ изображений ПЭТ/МРТ с подсчетом стандартизованного объема накопления радиофармпрепарата (РФП) (standardized uptake volume, SUV) в областях интереса и в контроллateralных областях. По данным проведенного исследования отмечалась выраженная гипофиксация РФП веществом передних отделов правой височной доли в сравнении с контроллateralной стороной и разницей до 31%. Накопление ^{18}F -ФДГ в гиппокампах и амигдалах оставалось симметричным.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, в правой височной доле отмечается выраженное снижение накопления ^{18}F -ФДГ, что свидетельствует о гипометаболической активности в веществе правой височной доли.

В дополнение к ПЭТ/МРТ головного мозга в рамках этого же исследования пациенту была выполнена диффузионно-куртозисная МРТ (ДК МРТ). ДК МРТ проводилась на том же томографе SIGNA PET/MR с мощностью магнитного поля 3Т с использованием 24-канальной головной катушки по протоколу с тремя b-факторами (0, 1000, 2500) и с градиентами в 60 направлениях, изотропным размером вокселя 3×3×3 мм и матрицей 80×80 вокселей. Постобработка осуществлялась в программном обеспечении Explore DTI и SPM12 (Matlab R2023a). Она

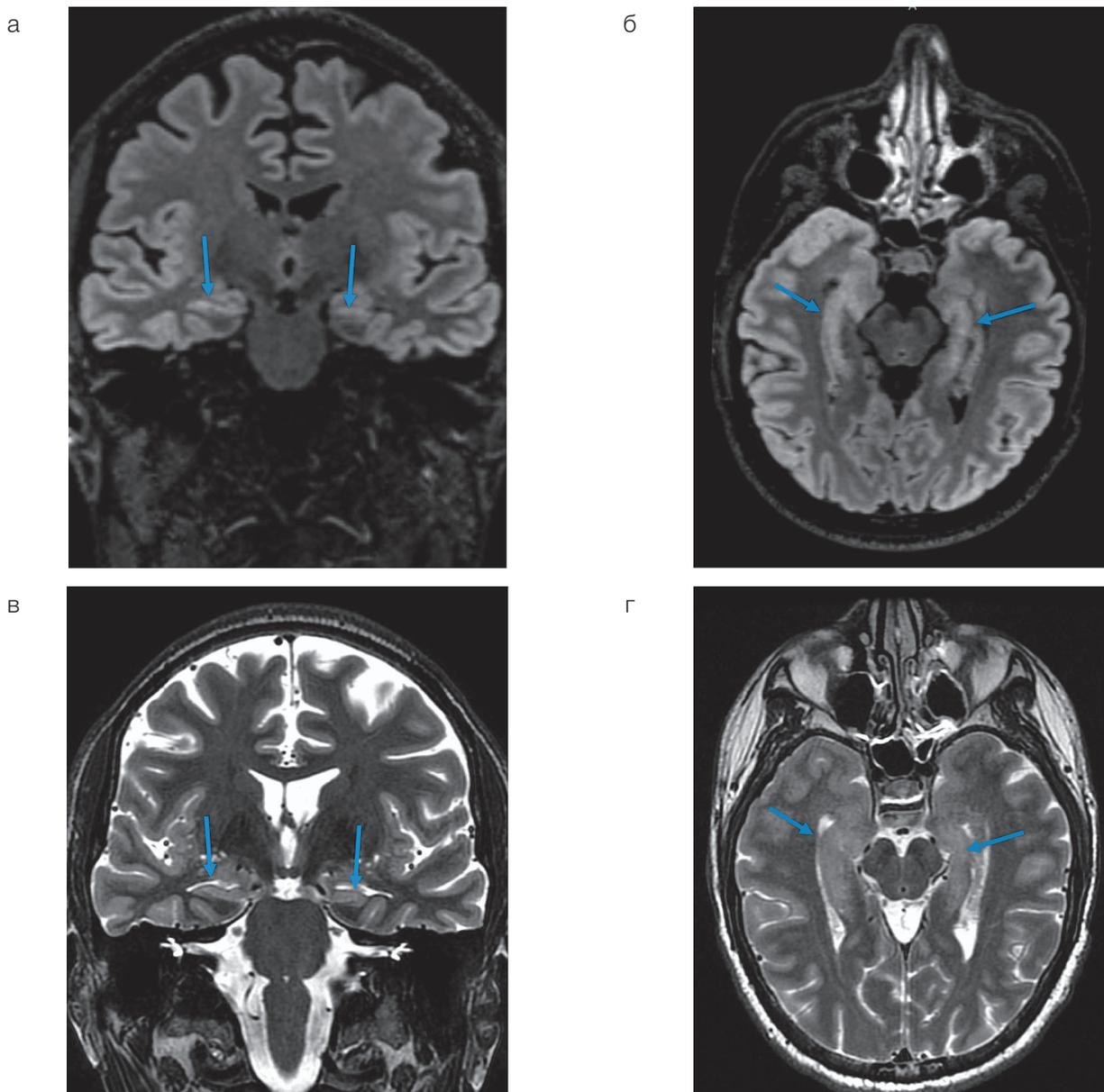


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. МРТ головного мозга по эпилептическому протоколу у пациента с двусторонним мезиальным темпоральным склерозом: а — T2 FLAIR изображение в корональной плоскости, выстроенной по длинной оси гиппокампов; б — T2 FLAIR изображение в аксиальной плоскости, выстроенной по длинной оси гиппокампов; в — T2-взвешенное изображение в корональной плоскости, выстроенной по длинной оси гиппокампов; г — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости, выстроенной по длинной оси гиппокампов. Стрелками указаны гиппокампы

включала в себя коррекцию движения 4D диффузионных объемов, коррекцию «выбросов» Гиббса и гауссовское сглаживание. Были получены 10 параметрических карт, впоследствии скорегистрованных с анатомической T1 FSPGR серией. Области интереса (обе височные доли) полуавтоматически сегментировались на основании индивидуального анатомического атласа, предварительно сгенерированного при помощи FastSurferCNN с использованием T1 FSPGR серии (атлас Desikan-Killiany) [19]. Наибольший интерес вызвали карты среднего (МК) и радиального (РК) куртозиса, а также карта аксональной фракции воды (АВФ) (рис. 3). Именно эти параметры ДК МРТ в правой височной доле продемонстрировали наибольшее снижение относительно небольшой базы норм, набранной ранее из здоровых добровольцев ($n = 15$) в рамках стороннего исследования [8]. Фиксировалось снижение более чем на одно стандартное отклонение

(до 1,33 SD) от среднего значения по базе норм. Помимо этого, отмечали визуальное и количественное снижение показателей МК, РК и АВФ в веществе передних отделов правой височной доли относительно контралатеральной стороны.

На рисунке 3 карты радиального (рис. 3а), среднего (рис. 3б) куртозиса и аксональной фракции воды (рис. 3в) демонстрируют визуальную асимметрию интенсивности сигнала между височными долями ($D < S$), что подтверждается при количественном сравнении с базой норм (наибольшее снижение на 1.33 SD наблюдается на карте радиального куртозиса).

Для подтверждения или опровержения предположения о наличии первичной эпилептогенной зоны в правой височной доле было принято решение о проведении инвазивного ЭЭГ-мониторинга. Было установлено 4 интракраниальных электрода: по одному в гиппокамп

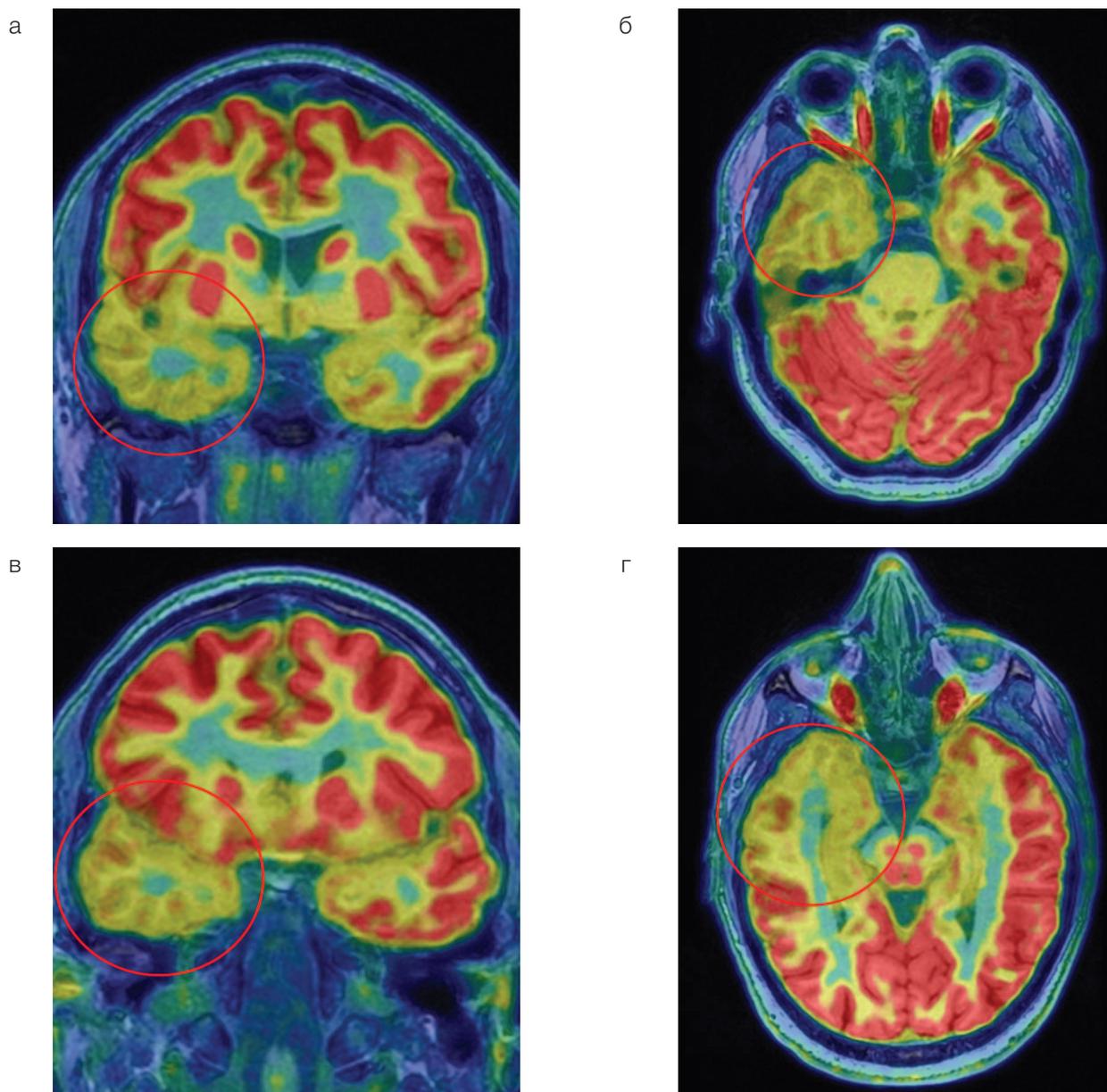


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. ПЭТ/МРТ головного мозга у пациента с двусторонним мезиальным темпоральным склерозом: а — совмещенные ПЭТ и T1-взвешенные изображения в корональной плоскости; б — совмещенные ПЭТ и T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости; в — совмещенные ПЭТ и T1-взвешенные изображения в косой корональной плоскости; г — совмещенные ПЭТ и T1-взвешенные изображения в косой аксиальной плоскости. Меткой указана область гипометаболизма ^{18}F -ФДГ в правой височной доле

и амигдаллярное тело с обеих сторон; мониторинг проводился в течение 9 суток. По результатам исследования под всеми электродами была зафиксирована интериктальная эпилептиформная активность высокого индекса с большей представленностью справа, иктальная активность в виде электрографических приступов, также чаще с инициацией справа. При проведении электростимуляции фокальные вегетативные приступы были зарегистрированы с одинаковой частотой при стимуляции как левого, так и правого амигдаллярного тела (рис. 4, 5).

На рисунке 4 продемонстрирован электрографический приступ с зоной инициации в левом гиппокампе: низкоамплитудная быстрая волновая активность в области левого гиппокампа (электрод № 4, контакты 1–2) с распространением на 2–4-й контакты гиппокампа и на амигдаллярное тело (электрод № 95, контакты 1–3) с эволюцией по частоте и амплитуде.

На рисунке 5 зафиксирован электрографический приступ с зоной инициации в правом гиппокампе: ритмичная быстрая волновая активность в области правого гиппокампа (электрод № 64, контакты 2–3) с распространением на 1–2-й контакты гиппокампа и на амигдаллярное тело (электрод № 4, 2–3-й контакты → эволюция иктальной активности по частоте и амплитуде).

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Локализация ЭО затруднена у 30% пациентов с фармако-резистентной фокальной эпилепсией [9]. Чаще всего это связано с тем, что МРТ головного мозга по эпилептическому протоколу позволяет выявлять макроструктурные, но не функциональные изменения. Тем не менее нередко и случаи, когда при анализе МРТ выявляются структурные изменения множественных локализаций, в том числе

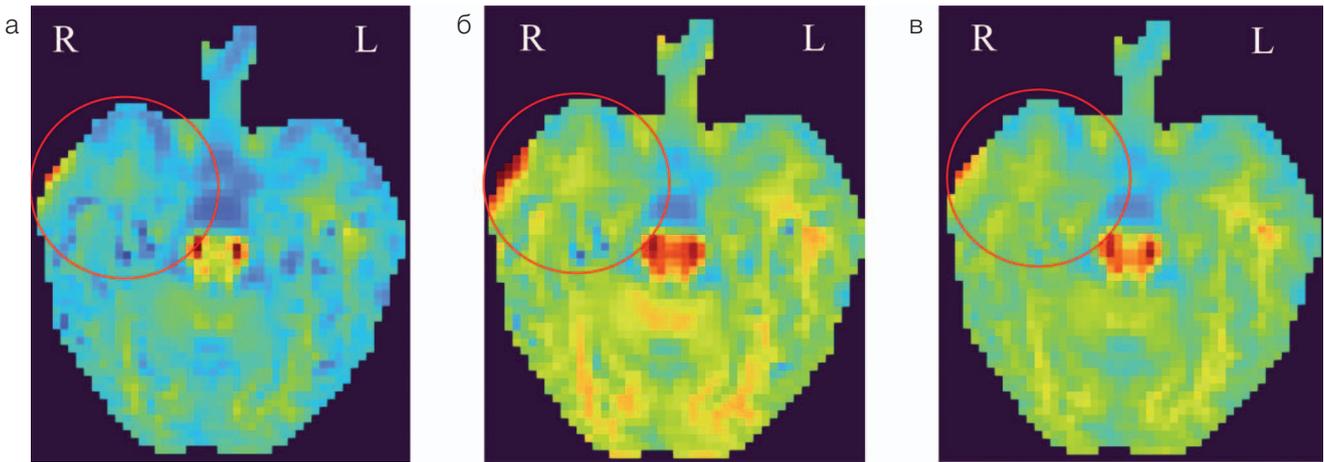


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Параметрические карты ДК МРТ у пациента с фокальной эпилепсией и двусторонним мезиальным темпоральным склерозом: а — параметрическая карта радиального куртозиса; б — параметрическая карта среднего куртозиса; в — параметрическая карта аксональной фракции воды. Меткой указана зона снижения показателей ДК МРТ в правой височной доле; R — правое полушарие; L — левое полушарие

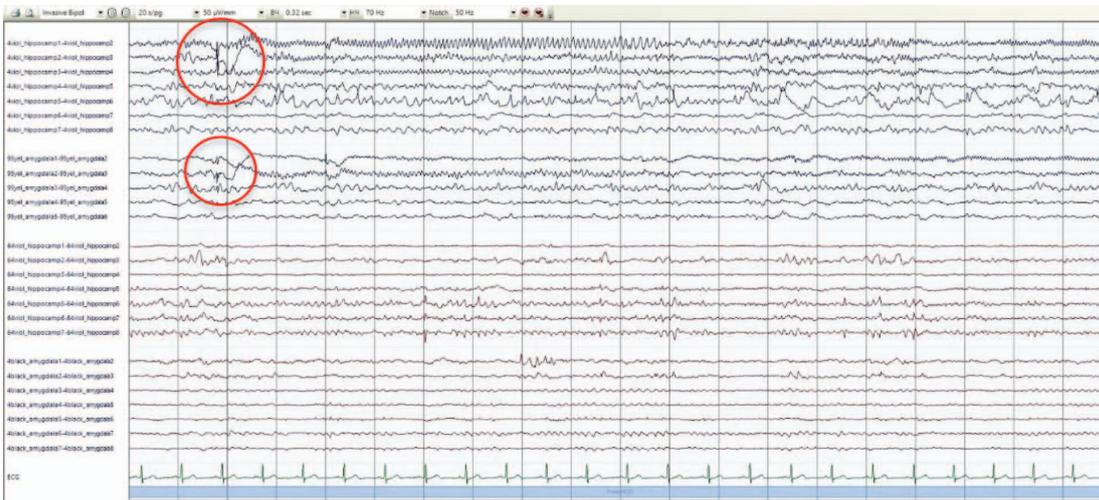


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Результаты инвазивного ЭЭГ-мониторинга
Примечание: метками показаны зоны начала электрографического приступа.



Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Результаты инвазивного ЭЭГ-мониторинга
Примечание: метками показаны зоны начала электрографического приступа.

и в разных полушариях [10]. Такие структурные изменения могут носить характер вторичного эпилептогенеза, который часто наблюдается в контралатеральном полушарии [11]. Вторичные ЭО также обладают эпилептогенной активностью, и, следовательно, хирургическое резективное лечение у подобных пациентов в некоторых случаях представляется неэффективным и нецелесообразным [12]. Однако на примере описанного случая было показано, что новейшие неинвазивные методики визуализации в виде ПЭТ/МРТ и ДК МРТ могут давать дополнительную информацию о характере изменений в потенциальных ЭО, а также об их вкладе в течение эпилепсии у конкретного пациента. Это может быть полезно для пациентов с дискордантными результатами продолженного ЭЭГ-мониторинга и конвенциональной МРТ головного мозга по эпилептическому протоколу, что было отмечено у описанного пациента. Параметры ДК МРТ позволяют оценить микроструктурные изменения в веществе головного мозга, которые не могут быть отражены на конвенциональных МР-последовательностях [13, 14]. В свою очередь, функциональные и метаболические изменения, обусловленные микроструктурными повреждениями, могут быть оценены при проведении ПЭТ/МРТ [15]. По данным литературных источников, метод ПЭТ/МРТ демонстрирует более высокую чувствительность в диагностике структурной фокальной эпилепсии по сравнению с ПЭТ, ПЭТ/КТ и МРТ [18].

В данном конкретном случае выявленные изменения у описанного пациента свидетельствуют о более выраженном микроструктурном повреждении вещества правой височной доли, что можно интерпретировать как потенциальные маркеры более активного ЭО или первичного, более длительно существующего ЭО.

Литература / References

- Rugg-Gunn F, Misericocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Practical Neurology*. 2020;20:4–14. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002192>
- Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):24–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32596-0)
- de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1388–95. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60890-8)
- Mathon B, Bielle F, Samson S, Plaisant O, Dupont S, Bertrand A, Miles R, Nguyen-Michel VH, Lambrecq V, Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C, Carpentier A, Baulac M, Cornu P, Adam C, Clemenceau S, Navarro V. Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2017;58(8):1473–85. <https://doi.org/10.1111/epi.13831>
- Felix Rosenow, Hans Lüders. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124(9):1683–700. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1683>
- Männlin J, San Antonio-Arce V, Reinacher PC, Scheiwe C, Shah MJ, Urbach H, Schulze-Bonhage A. Safety profile of subdural and depth electrode implantations in invasive EEG exploration of drug-resistant focal epilepsy. *Seizure*. 2023;110:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.05.022>
- Долгушин МБ, Надеяев ПБ, Мартынов МЮ, Рублева ЮВ, Дворянчиков АВ, Бурд СГ и др. Микроструктурные изменения головного мозга у пациентов с фокальной височной эпилепсией по данным диффузионно-куртозисной МРТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(11):171–7.
- Dolgushin MB, Nadelyaev RV, Martynov MYu, Rubleva YuV, Dvoryanchikov AV, Burd SG, et al. Brain microstructural abnormalities assessed by diffusion kurtosis MRI in patients with focal temporal lobe epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(11):171–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412411171>
- Kanber B, Vos SB, de Tisi J, et al. Detection of covert lesions in focal epilepsy using computational analysis of multimodal magnetic resonance imaging data. *Epilepsia*. 2021;62(3):807–16. <https://doi.org/10.1111/epi.16836>
- Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir*. 2016;56(10):632–40. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0186>
- Shen Y, Gong Y, Ruan Y, Chen Z, Xu C. Secondary Epileptogenesis: Common to See, but Possible to Treat? *Front Neurol*. 2021;12:747372. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.747372>
- Dalkilic EB. Neurostimulation Devices Used in Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(2):7. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0442-9>
- Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(1):W26–33. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.11365>
- Bartoňová M, Bartoň M, Říha P, Vojtíšek L, Brázdil M, Rektor I. The benefit of the diffusion kurtosis imaging in presurgical

Пациент был выписан с рекомендациями по продолжению терапии, а также направлен в учреждение по месту жительства для наблюдения. В дальнейшем запланирована госпитализация в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России для последующего контроля и определения тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное применение ПЭТ/МРТ и диффузионно-куртозисной МРТ открывает новые возможности в пре-хирургической диагностике пациентов с фокальной эпилепсией, особенно в сложных случаях с множественными потенциальными эпилептогенными очагами. Эти методы обеспечивают мультимодальную оценку патологических изменений, сочетая данные о метаболических нарушениях (ПЭТ) и микроструктурных особенностях ткани (ДК МРТ), что позволяет выявлять даже субклинические или морфологически не выраженные эпилептогенные зоны. Интеграция результатов помогает дифференцировать первичные и вторичные очаги, определять их функциональную активность и оптимизировать тактику лечения. Это особенно важно при планировании хирургического вмешательства. Кроме того, выявление наиболее активных эпилептогенных участков также может влиять на тактику ведения таких пациентов. Таким образом, ПЭТ/МРТ и ДК МРТ в сочетании с традиционными методами повышают точность топической диагностики и способствуют персонализированному лечению фармакорезистентной эпилепсии. Перспективным направлением является разработка алгоритмов автоматизированного анализа данных для стандартизации диагностического процесса.

- evaluation in patients with focal MR-negative epilepsy. *Sci Rep*. 2021;11(1):14208.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-92804-w>
15. Miller-Thomas MM, Benzinger TL. Neurologic Applications of PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(2):297–313.
<https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.12.003>
 16. Jehi L. The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Curr*. 2018;18(1):12–6.
<https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.1.12>
 17. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002;43(3):219–27.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
 18. Tóth M, Barsi P, Tóth Z. The role of hybrid FDG-PET/MRI on decision-making in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *BMC Neurol*. 2021;21(1):363.
<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02352-z>
 19. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.В. Надеяев — научное обоснование, написание и редактирование рукописи, анализ данных; М.Б. Долгушин — курирование проекта, научное обоснование, редактирование рукописи, окончательное утверждение варианта рукописи; Т.М. Ростовцева — поиск источников литературы, анализ данных; Е.А. Баранова — научное обоснование, написание рукописи; Ю.А. Воронкова — написание рукописи; Э.Ю. Гаврилова — редактирование рукописи; Ю.В. Рублева — написание и редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Надеяев Ростислав Валерьевич

<https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>
nadelaevr@gmail.com

Ростовцева Татьяна Михайловна

<https://orcid.org/0000-0001-6541-179X>
rostovtseva.t@fccps.ru

Воронкова Юлия Алексеевна

<https://orcid.org/0000-0003-3682-5736>
voronkova.y@fccps.ru

Рублева Юлия Владимировна

<https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>
rubleva@fccps.ru

Долгушин Михаил Борисович, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
dolgushin.m@fccps.ru

Баранова Елена Анатольевна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-9200-9234>
Baranova.e@fccps.ru

Гаврилова Эльмира Юрьевна

<https://orcid.org/0000-0002-8889-4648>
Gavrilova.e@fccps.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-299>

УДК 616.831-006.484.04



РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ

Э.П. Янышева^{1,2,3}, В.П. Баклаушев^{1,2,3,4}, Г.М. Юсубалиева^{1,2,3}¹ Федеральное научное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия² Федеральное научное учреждение «Федеральный центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», Москва, Россия³ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия⁴ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Глиобластома является серьезнейшей проблемой для современной нейроонкологии, поскольку представляет собой наиболее частую опухоль центральной нервной системы с крайне неблагоприятным прогнозом для пациентов. Применяемая в настоящий момент стандартная терапия недостаточно эффективна, поэтому существует необходимость в создании новых подходов.

Цель. Анализ механизмов функционирования регуляторных Т-лимфоцитов (Трег) в микроокружении опухоли как потенциальной мишени для терапии, а также выявление перспективных терапевтических методов, используемых для снижения супрессорного действия регуляторных Т-лимфоцитов при глиобластоме.

Обсуждение. Устойчивость глиобластомы к противоопухолевому иммунитету и низкая эффективность некоторых видов лечения во многом обусловлена иммуносупрессивным микроокружением опухоли, одним из ключевых компонентов которого являются Трег. Они подавляют противоопухолевый ответ посредством секреции противовоспалительных цитокинов, перфоринов и гранзимов, а также экспрессии ингибиторных молекул. Препараты, селективно воздействующие на метаболические пути активации, дифференцировки и миграции регуляторных Т-клеток, способны снижать их активность и общее число в микроокружении.

Выводы. Трег могут выступать в качестве мишени для терапии, направленной на подавление иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, снижение активности и прогрессирования глиобластомы. Новые подходы таргетной терапии могут внести изменения в существующие стандарты лечения глиобластомы.

Ключевые слова: регуляторные Т-лимфоциты; глиобластома; глиома; опухолевое микроокружение; иммуносупрессия; иммунотерапия; солидная опухоль

Для цитирования: Янышева Э.П., Баклаушев В.П., Юсубалиева Г.М. Роль регуляторных Т-лимфоцитов в формировании иммуносупрессивного микроокружения при глиобластоме. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):183–190. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-299>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИР «Персонализированная платформа для постоперационной иммунотерапии глиобластом», шифр «TILs-Глиобластома») и гранта Российского научного фонда № 22-64-00057.

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

✉ Янышева Эльвира Петровна ElviraY2000@yandex.ru**Статья поступила:** 13.11.2024 **После доработки:** 10.03.2025 **Принята к публикации:** 17.03.2025 **Online first:** 13.05.2025

ROLE OF REGULATORY T LYMPHOCYTES IN THE FORMATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE MICROENVIRONMENT IN GLIOBLASTOMA

Elvira P. Yanyшева^{1,2,3}, Vladimir P. Baklaushev^{1,2,3,4}, Gaukhar M. Yusubalievа^{1,2,3}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia³ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia⁴ Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russia

Introduction. Being the most common tumor of the central nervous system with an extremely unfavorable prognosis, glioblastoma remains to be a major health issue. Conventional neuro-oncological strategies demonstrate insufficient effectiveness, which requires the development of improved approaches.

Objective. Analysis of the mechanisms of functioning of regulatory T lymphocytes (Treg) in the tumor microenvironment as a potential target for therapy, as well as identification of promising therapeutic methods to reduce the suppressive effect of regulatory T lymphocytes in glioblastoma.

Discussion. The resistance of glioblastoma against antitumor immunity and the low effectiveness of some types of treatment is largely related to the immunosuppressive microenvironment of the tumor, the key components of which are Treg. Tregs suppress the antitumor response through the secretion of anti-inflammatory cytokines, perforins, and granzymes, as well as the expression of inhibitory molecules. Drugs that selectively affect the metabolic pathways of activation, differentiation, and migration of regulatory T cells can reduce their activity and total number in the microenvironment.

Conclusions. Tregs can act as a target for therapy aimed at suppressing the immunosuppressive microenvironment of the tumor, reducing the activity and progression of glioblastoma. New targeted therapeutic approaches may supplement the existing standards of glioblastoma treatment.

Keywords: regulatory T lymphocytes; glioblastoma; glioma; tumor microenvironment; immunosuppression; immunotherapy; solid tumor

For citation: Yanyшева E.P., Baklaushev V.P., Yusubalievа G.M. Role of regulatory T lymphocytes in the formation of immunosuppressive microenvironment in glioblastoma. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):183–190. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-299>

Funding: the work was performed within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia (research project “Personalized platform for postoperative glioblastoma immunotherapy”, cipher “TILs-Glioblastoma”) and grant from the Russian Science Foundation No. 22-64-00057.

Potential conflict of interest: Vladimir P. Baklaushev is a member of the Editorial Board of the *Extreme Medicine* journal. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Elvira P. Yanyшева ElviraY2000@yandex.ru**Received:** 13 Nov. 2024 **Revised:** 10 Mar. 2025 **Accepted:** 17 Mar. 2025 **Online first:** 13 May 2025

© Э.П. Янышева, В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома — самая распространенная и агрессивная опухоль головного мозга, характеризующаяся крайне высокой летальностью. В среднем медиана выживаемости пациентов составляет 13,5 месяца, а общая пятилетняя выживаемость — около 5,8% [1].

В соответствии с классификацией ВОЗ 2021 года глиобластома относится к диффузным глиомам IV степени злокачественности (Grade IV). Дифференцируют первичную форму глиобластомы, возникающую *de novo*, и вторичную, которая развивается в результате прогрессирования глиом более низкой степени злокачественности (Grade II и III). При этом первичный тип встречается чаще (до 90% от общего числа случаев), отличается высокой инвазивностью и стремительным развитием [2].

К факторам, которые могут провоцировать развитие злокачественных глиом головного мозга, относят генетические аберрации, вирусные инфекции (цитомегаловирус, герпес и др.) и ионизирующее излучение, а также наличие в анамнезе синдрома Туркота, нейрофиброматоза I и II типа или туберозного склероза [3]. При этом с возрастом риск развития заболевания повышается вследствие снижения эффективности процессов репарации ДНК и ослабления иммунного ответа [4].

В качестве стандартного лечения пациентов с глиобластомой применяется хирургическая резекция опухоли, радиотерапия и химиотерапия темозоломидом. Хирургическое вмешательство осложняется тем, что для глиобластомы характерен инвазивный рост, препятствующий полному иссечению патологической ткани, что впоследствии может приводить к рецидивам заболевания. Прогноз для каждого отдельно взятого пациента индивидуален и зависит от многих факторов (локализации новообразования, подтипа опухоли, времени постановки диагноза и начала терапии и т. д.). Химио- и радиотерапия во многих случаях сопровождается формированием резистентности [5]. Таким образом, стандартная терапия, используемая в настоящее время, является недостаточно эффективной, обладает рядом негативных побочных эффектов и нередко приводит к рецидивам [6]. При этом в случае повторного возникновения опухоли зачастую имеет более агрессивный характер течения и повышенную терапевтическую резистентность [7].

Сравнительно высокая устойчивость глиобластомы к разным видам терапии вызвана гетерогенностью опухоли и иммуносупрессивным микроокружением [8]. Поэтому остро стоит вопрос разработки новых методов лечения, учитывающих особенности, характерные для глиобластомы. В этом отношении большим потенциалом обладает иммунотерапия [9]. Посредством данного терапевтического подхода возможно напрямую или опосредованно модулировать иммунный ответ, стимулируя естественный противоопухолевый иммунитет пациента и снижая выраженную иммуносупрессию в очаге глиомы для повышения эффективности других видов лечения в составе комбинированной терапии.

Цель исследования — анализ механизмов функционирования регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) в микроокружении опухоли как потенциальной мишени для терапии, а также выявление перспективных терапевтических методов, используемых для снижения супрессорного действия регуляторных Т-лимфоцитов при глиобластоме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Google Academy и eLibrary по ключевым словам «глиобластома», «глиома», «регуляторные Т-лимфоциты», «иммуносупрессия», «микроокружение» и «иммунотерапия». Преимущественно приведены исследования, опубликованные за последние 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуносупрессивное микроокружение при глиобластоме

По мере развития глиобластомы происходит формирование опухолевого микроокружения (tumor microenvironment, TME), играющего важную роль в иницировании неоваскуляризации, прогрессии, инвазии и метастазировании глиомы [10]. В результате этого процесса образуется сложная гетерогенная система, состоящая из собственно опухолевых клеток, а также экстрацеллюлярного матрикса, фибробластов, эндотелиоцитов, перитцитов, иммунных клеток и выделяемых этими клетками сигнальных молекул [11]. По данным M. Dinevska et al., компоненты TME взаимодействуют друг с другом и опухолевыми клетками посредством межклеточных контактов и секреции различных цитокинов, хемокинов и факторов роста [12].

R. Qiu, Y. Zhong et al. отмечают, что глиобластома значительно влияет на иммунные клетки и моделирует их фенотип, секретирова целый спектр биологически активных молекул [13]. В свою очередь, иммунные клетки микроокружения поддерживают высокий уровень иммуносупрессии в микросреде глиомы, что способствует опухолевой прогрессии.

В очаге глиобластомы присутствуют иммунные клетки, функцией которых является воспаление и противоопухолевый ответ: цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры, Т-хелперы, дендритные клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты и М-1-поляризованные макрофаги. Инфильтрация опухоли эффекторными клетками имеет положительное прогностическое значение при глиобластоме [14]. Но зачастую клетки, присутствующие в TME, характеризуются сниженной противоопухолевой активностью или приобретают проопухолевый фенотип под воздействием глиомы.

Микроокружение, сформированное под влиянием глиобластомы, способствует успешному ускользанию опухоли от иммунологического надзора, приводя к подавлению активации и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, В-лимфоцитов, нарушению презентации опухолевых антигенов на главном комплексе гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) дендритных клеток и привлечению в микроокружение регуляторных Т-клеток [15]. Отсутствие достаточного уровня презентации антигенов, ассоциированных с глиобластомой, закономерно ведет к низкой эффективности адаптивного иммунного ответа.

Клетки, главным образом обеспечивающие иммуносупрессию в опухолевом микроокружении, — опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs), супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cell, MDSCs) и регуляторные Т-лимфоциты (regulatory T cells, Treg) [16, 17].

Опухоль-ассоциированные макрофаги, включающие в себя микроглию головного мозга и макрофаги периферического происхождения, являются наиболее многочисленными неопухольевыми популяциями в микроокружении опухоли при глиобластоме. Популяция макрофагов обладает пластичностью: клетки могут поляризоваться как в провоспалительный, так и в противовоспалительный фенотип [18].

Супрессорные клетки миелоидного происхождения представляют собой гетерогенную популяцию миелоидных клеток-предшественников на разных стадиях дифференцировки, которые вызывают ингибирование активности цитотоксических Т-лимфоцитов, подавление функции NK-клеток, макрофагов и дендритных клеток, а также индукцию регуляторных Т- и В-лимфоцитов в опухолевом микроокружении [19].

Регуляторные Т-лимфоциты — основная популяция клеток, с одной стороны, поддерживающая гомеостаз иммунной системы, с другой стороны, играющая ключевую роль в ускользании глиобластомы от иммунного ответа. Таким образом, регуляторные Т-клетки представляют интерес в качестве мишени для терапии злокачественных глиом, но неселективное воздействие на популяцию Тreg сопряжено со многими побочными эффектами.

В микроокружении глиобластомы MDSC, TAM и Тreg вступают в синергию, дополняя и усиливая проопухольевые эффекты друг друга. Регуляторные Т-лимфоциты стимулируют поляризацию опухоли-ассоциированных макрофагов, а TAM, в свою очередь, поддерживают супрессивную активность Тreg [20]. Также Тreg усиливают экспансию и ингибиторную функцию супрессорных клеток миелоидного происхождения; MDSC же способствуют пролиферации и индукции регуляторных Т-клеток [21].

Авторы M. Iglesias-Escudero, N. Arias-González et al. сообщают о регуляторных В-лимфоцитах и регуляторных NK-клетках как о компонентах иммуносупрессивного микроокружения [22]. Регуляторные В-клетки осуществляют функции иммунорегуляции посредством секреции цитокинов и межклеточных контактов. В опухолевом микроокружении регуляторные В-клетки ингибируют эффекторные Т-лимфоциты, индуцируя активацию Тreg и воздействуя на другие клетки, инфильтрирующие TME, такие как MDSC, NK-клетки и макрофаги [23]. NK-клетки в микроокружении опухоли могут выполнять регуляторную функцию, оказывая влияние на созревание дендритных клеток и приводя к снижению активации ЦТЛ [24].

Популяция регуляторных Т-лимфоцитов

Регуляторные Т-клетки представляют собой субпопуляцию CD4⁺ Т-лимфоцитов и выполняют функции контроля продолжительности иммунного ответа и поддержания доминантной иммунологической толерантности к собственным антигенам. Нарушение нормального функционирования Тreg играет важную роль в патогенезе реакции «трансплантат против хозяина», аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний [25].

Регуляторные Т-лимфоциты имеют достаточно широкий репертуар специфичностей Т-клеточных рецепторов (Т-cell receptor, TCR) и преимущественно распознают собственные пептиды. Большая часть Тreg образуется в тимусе как функционально зрелые Т-лимфоциты (естественные Тreg), а меньшая часть — индуцируется из naïvых Т-клеток после антиген-зависимой дифференцировки на периферии (адаптивные Тreg) [26]. Популяция

естественных регуляторных Т-лимфоцитов обеспечивает толерантность к аутоантигенам, в то время как адаптивные Тreg ограничивают воспаление при инфекции и подавляют патологический иммунный ответ, связанный с трансплантацией и аллергическими состояниями.

Популяция Тreg высоко гетерогенна: экспрессия многих мембранных и внутриклеточных маркеров этих клеток, включая FOXP3 и CD25, значительно варьирует в зависимости от ряда факторов, в том числе от функционального состояния клеток, тканевой локализации, наличия патологии и присутствия в среде цитокинов [27].

Маркеры CD3, CD4, CD25, CD127 и FOXP3 являются основными необходимыми маркерами для определения Тreg-клеток человека. Окрашивание на Ki67 и CD45RA дает дополнительную информацию о статусе активации Тreg. Каждый из маркеров регуляторных Т-лимфоцитов несет свое функциональное значение и необходим для корректной работы клеток:

- мультипротеиновый комплекс CD3 представляет собой основной корецептор Т-клеточного рецептора и экспрессируется на поверхности мембраны всех субпопуляций Т-лимфоцитов;
- трансмембранный гликопротеин надсемейства иммуноглобулинов CD4 играет роль корецептора αβ-TCR, принимая участие в распознавании представляемого антигенпрезентирующими клетками антигена;
- протеин CD25 является альфа-субъединицей низкоаффинного рецептора к противовоспалительному цитокину IL-2 и обнаруживается на Тreg, а также на активированных В-клетках, NK-клетках, миелоидных предшественниках и олигодендроцитах;
- транскрипционный фактор forkhead box protein P3, или скурфин (FOXP3), является специфическим белком для активированных CD4⁺ CD25⁺ Тreg. Стабильная экспрессия FOXP3 необходима для регуляции дифференцировки и функций регуляторных Т-лимфоцитов. Дефекты в гене FOXP3 приводят к дефициту или отсутствию нормально функционирующих Тreg. Но также FOXP3 имеет важное значение для функционирования Тreg и в опухолевом микроокружении [28];
- CD127 представляет собой альфа-цепь рецептора IL-7. Было выявлено, что для регуляторных Т-клеток его экспрессия обратно пропорциональна экспрессии FOXP3, поэтому CD127 используется в качестве отрицательного маркера Тreg.

Среди CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов выделяют клетки со стабильной и нестабильной экспрессией транскрипционного фактора FOXP3. При этом клетки, не экспрессирующие FOXP3, не проявляют супрессорных свойств. Было отмечено, что для некоторого процента общей популяции Тreg существует возможность трансформации Тreg/Тconp [29], то есть клеток, обладающих супрессорными эффектами, и нерегуляторными Т-хелперами.

Роль регуляторных Т-клеток в опухолевом микроокружении

Регуляторные Т-лимфоциты, функционирование которых необходимо для поддержания адекватного уровня иммунного ответа, являются также важным компонентом опухолевого микроокружения. Тreg проявляют значительную пластичность и функциональное разнообразие в различных опухолях в пределах микроокружения [30].

Долгое время головной мозг считался органом, изолированным от периферической иммунной системы,

но в настоящий момент все чаще признается вовлеченным в структуру системного иммунитета. Интеграция и взаимодействие мозга с компонентами периферического иммунитета требуют строгого контроля и тонкой регуляции. Ключевой популяцией, обеспечивающей дополнительные механизмы иммунорегуляции в мозге, являются регуляторные Т-лимфоциты [31]. Но в случае развития злокачественных новообразований Treg могут способствовать развитию опухоли и ее ускользанию от иммунного надзора. На поздних стадиях развития высокозлокачественных глиом часто происходит повреждение гематоэнцефалического барьера, что дополнительно способствует миграции Treg и других иммунных клеток в перитуморальное пространство [32].

Опухоли, и в частности глиомы, поддерживают высокий уровень иммуносупрессии в микроокружении за счет инфильтрации регуляторными клетками. Авторами L.G. Richardson et al. отмечено, что при IDH-мутантной глиоме инфильтрация TME Treg менее выражена по сравнению с более агрессивной глиобластомой IDH-дикого типа [33]. В очаге опухоли накапливается большое количество Treg посредством селективного, опосредованного хемокинами, рекрутирования периферических Т-лимфоцитов. Отмечено, что Treg у пациентов с глиобластомой имеют значительно более высокие уровни экспрессии рецептора CCL2 CCR4, чем Treg у здоровых людей [34]. Помимо

привлечения периферических регуляторных Т-клеток, опухоли стимулируют приобретение регуляторного фенотипа наивными CD4⁺ Т-клетками [35]. Было установлено, что кондиционированная среда глиобластомы может способствовать экспансии Treg *in vitro*, что указывает на прямое влияние факторов, продуцируемых клетками опухоли, на регуляторные Т-лимфоциты [36].

Регуляторные Т-лимфоциты оказывают иммуносупрессивное действие в опухолевом микроокружении за счет нескольких основных механизмов (рис. 1).

Регуляторные Т-клетки вырабатывают гранзим В и перфорин, воздействуя на эффекторные клетки и стимулируя их апоптоз.

- Treg секретируют ингибирующие цитокины TGF-β, IL-10, и IL-35, которые подавляют активность ЦТЛ, связываясь с рецепторами на поверхности CD8⁺ клеток.
- Цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4 (CTLA-4) на мембране регуляторных Т-лимфоцитов конкурирует с CD80/CD86 на поверхности Т-киллеров, что приводит к подавлению их активности и способствует секреции индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO); IDO активизирует сигнальные пути апоптоза эффекторных Т-клеток. Также взаимодействие CTLA-4 и LAG-3 с CD80/CD86 и MHC-II на поверхности дендритных клеток приводит к подавлению их созревания и снижению эффективной презентации антигенов.

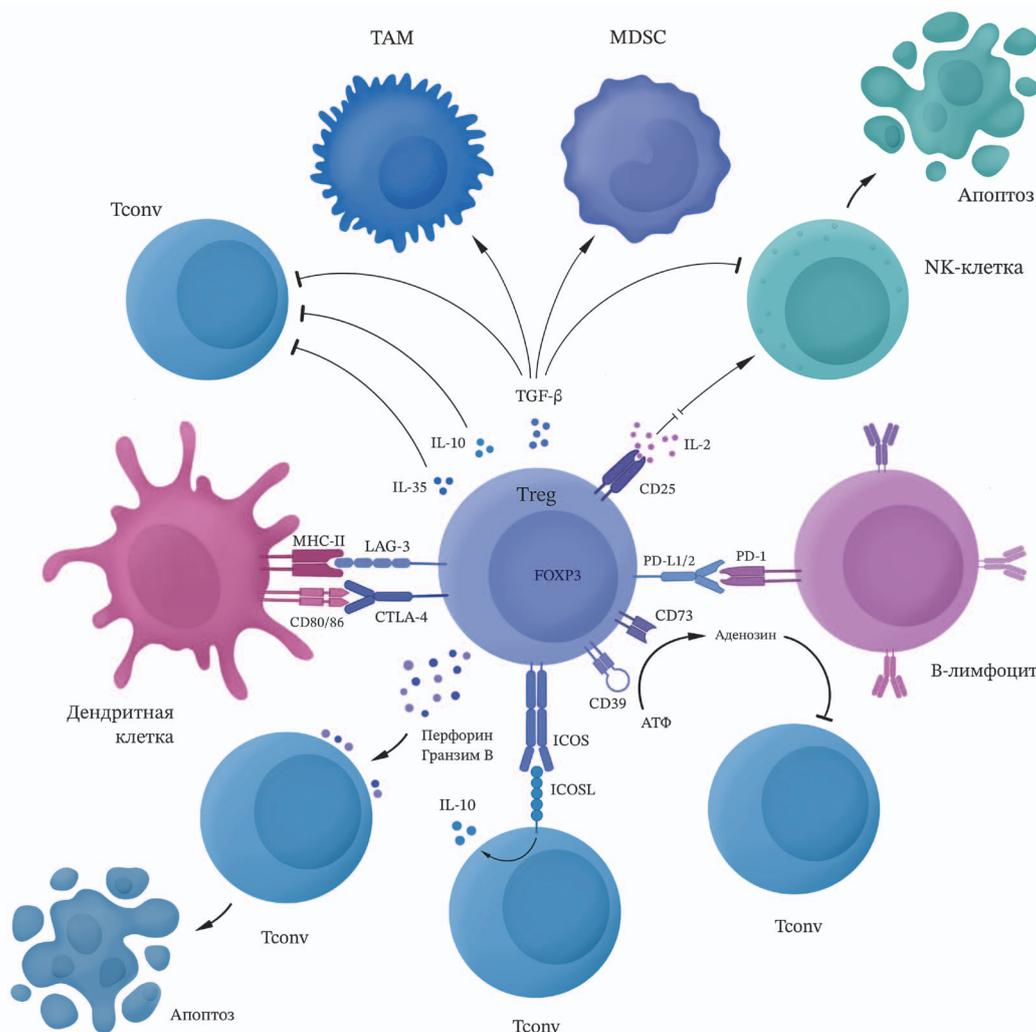


Рисунок подготовлен авторами по данным источника [37]

Рис. 1. Механизмы иммуносупрессивного действия регуляторных Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении

- ICOS (индуцируемый коstimулятор Т-лимфоцитов) на поверхности Treg связывается с ICOSL (лиганд индуцируемого коstimулятора) на мембране эффекторных клеток, стимулируя выработку противовоспалительного цитокина IL-10.
- Эктонуклеотидазы CD39/CD73 на мембране Treg превращают АТФ в аденозин, связывающийся с рецепторами ЦТЛ, что приводит к снижению их функциональной активности.

Ускользание глиобластомы от противоопухолевого иммунитета регуляторные Т-клетки обеспечивают главным образом за счет ингибирования CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов и снижения функциональной активности NK-клеток посредством межклеточных взаимодействий и секреции растворимых факторов [38]. Помимо этого, за счет выработки TGF- β и IDO и снижения секреции IL-2 и IFN- γ регуляторные Т-лимфоциты могут подавлять антигенпрезентирующие клетки и повышать активность TAM и MDSC, что вносит существенный вклад в поддержание иммуносупрессивной микросреды в очаге глиомы. Также было отмечено, что транскрипционный фактор FOXP3 может индуцировать экспрессию гем-оксигеназы HO-1, что приводит к экспансии и повышению выживаемости популяции Treg, а также к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и подавлению пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов [39]. В дополнение к этому регуляторные Т-клетки могут вызывать репликативное старение и гибель эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов, ЦТЛ, В-лимфоцитов и NK-клеток *in vitro* и *in vivo* [40].

TGF- β , секретируемый регуляторными Т-лимфоцитами, не только участвует в поддержании иммуносупрессии, но и действует на опухолевые клетки, индуцируя экспрессию основных генов, связанных со стволовыми клетками глиомы (CD133, SOX2, NESTIN, MUSASH1 и ALDH1A), а также сигнальный путь NF- κ B-IL6-STAT3, что приводит к усилению канцерогенного потенциала и стволовости глиобластомы [41].

Множество механизмов иммуносупрессивного действия регуляторных Т-лимфоцитов в микроокружении глиобластомы, с одной стороны, может служить основой для разработки таргетных препаратов, нацеленных на определенные метаболические пути и эффекты Treg, с другой стороны, подобное разнообразие создает сложности выбора необходимых точек воздействия для терапии.

Мишени регуляторных Т-лимфоцитов для таргетной терапии

Регуляторные Т-лимфоциты вносят существенный вклад в опухолевую прогрессию, инвазию и терапевтическую резистентность и могут выступать в качестве мишени для лечения пациентов с глиобластомой [42]. В настоящее время для таргетной терапии разрабатываются и проходят доклинические и клинические исследования препараты, направленные на различные типы мишеней и метаболические процессы Treg [43].

Системная деплеция регуляторных Т-клеток может приводить к повышению противоопухолевого иммунитета, однако при этом сопровождается развитием тяжелых аутоиммунных реакций. Поэтому во многих исследованиях предпринимались попытки избирательного истощения регуляторных Т-клеток только в опухоли, без воздействия на Tregs в здоровых тканях. Снижение активности и пролиферации эффекторных Т-клеток (в том числе за счет

воздействия Treg) приводит к низкой эффективности, например, CAR-Т-терапии. При этом было выявлено, что при комбинировании с терапией, направленной на истощение общего числа Т-клеток, наблюдается повышение эффективности лечения CAR-Т [44], а также радиоиммунотерапии [45].

Одним из подходов селективного воздействия на Treg являются препараты, нацеленные на рецепторы к определенным интерлейкинам, необходимым для функционирования регуляторных Т-лимфоцитов. К таким, например, можно отнести препараты против альфа-цепи рецептора IL-2, CD25 [46]. Член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) OX40 (CD134) в основном экспрессируется CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками, при этом инфильтрирующие опухоль Treg демонстрируют более высокую экспрессию OX40, чем периферические Treg. После активации TCR на TILs OX40 временно экспрессируется для передачи мощного коstimулирующего сигнала, когда он связан с OX40L. Таким образом, агонисты OX40 могут усиливать противоопухолевый иммунитет [47]. Также в качестве мишени может выступать рецептор TNF CD27, а также его лиганд CD70 [48].

В качестве мишени для таргетных препаратов могут выступать метаболические пути активации и ингибирования регуляторных Т-клеток, а также факторы транскрипции и различные коstimулирующие молекулы [49]. К препаратам такого типа относятся, например, ингибиторы контрольных точек (CTLA-4, IDO, белка программированной клеточной смерти 1 или PD-1, Т-клеточного иммуноглобулина 3 или Tim-3, сигнального пути STAT3 и др.), которые успешно применяют при некоторых злокачественных новообразованиях [50]. Рецептор CTLA-4 конститутивно экспрессируется на наивных Treg и других популяциях Т-лимфоцитов, но в наибольшей степени его экспрессия выражена у опухоль-инфильтрирующих Treg. Моноклональные антитела против CTLA-4 могут истощать клетки Treg в опухолевом микроокружении посредством механизма антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и тем самым усиливать противоопухолевый иммунитет [51]. У многих пациентов с глиобластомой лечение с помощью ICV (в том числе наиболее широко применяемых блокаторов PD-1 [52]) не показало достаточного эффекта, но, возможно, препараты нового поколения ингибиторов окажутся более эффективными [53].

Явление взаимной трансформации активированных Treg и нерегуляторных Т-лимфоцитов, не экспрессирующих FOXP3 (Treg/Tconv), потенциально может быть использовано для терапии глиобластомы: смещение баланса в пользу неактивных регуляторных Т-лимфоцитов снизит выраженность иммуносупрессии в микроокружении, что, в свою очередь, приведет к большей эффективности собственного иммунного ответа пациента и других видов терапии [54].

В настоящее время появляются данные о том, что Treg играют не такую однозначную роль в очаге опухоли, как считалось ранее. Многие исследования подтверждают противоопухолевую активность Treg и их корреляцию с улучшенным прогнозом при некоторых типах злокачественных новообразований (рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, колоректальный рак и др.) [55]. Регуляторные Т-клетки, с одной стороны, подавляют воспалительные реакции, способствующие прогрессированию определенных видов опухолей, с другой стороны, некоторые субпопуляции Treg могут

усиливать противоопухолевый иммунитет. Например, нацеливание на глюкокортикоид-индуцированный TNFR-связанный рецептор (GITR) регуляторных Т-клеток с помощью агонистического антитела (α -GITR) способствует дифференцировке CD4⁺ Treg в эффекторные Т-клетки. Перепрограммированные регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют гены, характерные для Th1, продуцируют IFN- γ и приобретают цитотоксическую активность против клеток глиомы, теряя при этом свою супрессорную функцию. В свою очередь, α -GITR и α -PD1 в сочетании со стандартным лечением впервые диагностированной глиобластомы повышали показатели выздоровления на экспериментальных моделях [56].

Помимо воздействия непосредственно на регуляторные Т-лимфоциты, возможно влияние на привлечение Treg из периферической крови в микроокружение глиобластомы [57]. Модуляция взаимодействия хемокинов и рецепторов к ним может использоваться для разработки иммунотерапевтических препаратов для лечения злокачественных глиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженная иммуносупрессия и высокая клеточная гетерогенность в очаге глиобластомы препятствуют развитию естественного противоопухолевого ответа и снижают результативность применяемых стандартных методов лечения.

Регуляторные Т-лимфоциты играют неоднозначную роль: с одной стороны, Treg необходимы для поддержания иммунного гомеостаза в организме, с другой стороны, в микроокружении глиобластомы регуляторные Т-клетки обеспечивают ускользание опухоли от иммунологического надзора. За счет межклеточных контактов и секреции противовоспалительных цитокинов, перфоринов, гранзимов и других биологически активных молекул регуляторные Т-лимфоциты подавляют активность и пролиферацию эффекторных клеток

в микроокружении, способствуя росту и прогрессии глиобластомы.

Разработка эффективной и высокоселективной терапии злокачественных глиом в настоящее время остается актуальной задачей для исследователей. Испытания новых терапевтических препаратов и модифицированных схем лечения необходимы для повышения уровня жизни и общей выживаемости пациентов с глиобластомой, а также снижения частоты возникновения побочных эффектов и рецидивов заболевания. Регуляторные Т-клетки вносят существенный вклад в подавление противоопухолевого иммунитета и могут выступать в качестве мишени для онкотерапии. Для снижения активности и общего числа Treg применяют препараты, воздействующие на рецепторы к интерлейкинам, хемокинам, костимулирующие молекулы, метаболические пути регуляторных Т-клеток и т. д.

Помимо лечения, направленного на регуляторные Т-лимфоциты, в настоящее время происходит разработка, а также доклинические и клинические испытания других подходов: CAR-T-терапии, дендритных вакцин, микроРНК, мРНК, терапии онколитическими вирусами и др. Стоит отметить, что результативность лечения пациентов с глиобластомой (в особенности иммунотерапии и терапии онколитическими вирусами) во многом зависит от уровня локальной и системной супрессии иммунного ответа, что требует внимания при индивидуальном подборе терапии.

Более глубокое изучение функционального разнообразия и особенностей метаболизма регуляторных Т-лимфоцитов как ключевого компонента опухолевой иммуносупрессии, а также исследование их взаимодействия с другими клетками в микроокружении может открыть новые возможности для терапии злокачественных глиом. В будущем применение различных терапевтических методов в составе комбинированного лечения, в том числе с таргетными препаратами Treg, может продемонстрировать большую эффективность в сравнении со стандартным подходом.

Литература / References

- Marenco-Hillebrand L, Wijesekera O, Suarez-Meade P, Mampre D, Jackson C, Peterson J, et al. Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. *J Neurooncol.* 2020;147:297–307. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03451-6>
- Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Seminars in Cancer Biology.* 2020;60:262–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.010>
- Smith CJ, Perfetti TA, Chokshi C, Venugopal C, Ashford JW, Singh SK. Risk factors for glioblastoma are shared by other brain tumor types. *Hum Exp Toxicol.* 2024;43:9603271241241796. <https://doi.org/10.1177/09603271241241796>
- Colopi A, Fuda S, Santi S, Onorato A, Cesarini V, Salvati M, et al. Impact of age and gender on glioblastoma onset, progression, and management. *Mech Ageing Dev.* 2023;211:111801. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111801>
- Khan I, Mahfooz S, Elbasan EB, Karacam B, Oztanir MN, Hatiboglu MA. Targeting Glioblastoma: The Current State of Different Therapeutic Approaches. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:1701–15. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210113152108>
- Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological Research.* 2021;171:105780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
- Wang X, Ge Y, Hou Y, Wang X, Yan Z, Li Y, et al. Single-cell atlas reveals the immunosuppressive microenvironment and Treg cells landscapes in recurrent Glioblastoma. *Cancer Gene Ther.* 2024;31:790–801. <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00740-4>
- Lin H, Liu C, Hu A, Zhang D, Yang H, Mao Y. Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives. *J Hematol Oncol.* 2024;17:31. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01544-7>
- Medikonda R, Dunn G, Rahman M, Fecci P, Lim M. A review of glioblastoma immunotherapy. *J Neurooncol.* 2021;151:41–53. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03448-1>
- Bikfalvi A, da Costa CA, Avril T, Barnier J-V, Bauchet L, Brisson L, et al. Challenges in glioblastoma research: focus on the tumor microenvironment. *Trends Cancer.* 2023;9:9–27. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.09.005>
- Bugakova AS, Chudakova DA, Myzina MS, Yanysheva EP, Ozerskaya IV, Soboleva AV, et al. Non-Tumor Cells within the Tumor Microenvironment — The «Eminence Grise» of the Glioblastoma Pathogenesis and Potential Targets for Therapy. *Cells.* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/cells13100808>
- Dinevska M, Widodo SS, Furst L, Cuzcano L, Fang Y, Mangiola S, et al. Cell signaling activation and extracellular matrix remodeling underpin glioma tumor microenvironment heterogeneity and organization. *Cell Oncol (Dordr).* 2023;46:589–602. <https://doi.org/10.1007/s13402-022-00763-9>

13. Qiu R, Zhong Y, Li Q, Li Y, Fan H. Metabolic Remodeling in Glioma Immune Microenvironment: Intercellular Interactions Distinct From Peripheral Tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:693215. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.693215>
14. Pereira MB, Barros LRC, Bracco PA, Vigo A, Boroni M, Bonamino MH, et al. Transcriptional characterization of immunological infiltrates and their relation with glioblastoma patients overall survival. *Oncoimmunology.* 2018;7:1431083. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1431083>
15. Stepanenko AA, Sosnovtseva AO, Valikhov MP, Chernysheva AA, Abramova OV, Pavlov KA, et al. Systemic and local immunosuppression in glioblastoma and its prognostic significance. *Front Immunol.* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1326753>
16. Dapash M, Hou D, Castro B, Lee-Chang C, Lesniak MS. The Interplay between Glioblastoma and Its Microenvironment. *Cells.* 2021;10:2257. <https://doi.org/10.3390/cells10092257>
17. Himes BT, Geiger PA, Ayasoufi K, Bhargav AG, Brown DA, Parney IF. Immunosuppression in Glioblastoma: Current Understanding and Therapeutic Implications. *Front Oncol.* 2021;11:770561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.770561>
18. Du M, Sun L, Guo J, Lv H. Macrophages and tumor-associated macrophages in the senescent microenvironment: From immunosuppressive TME to targeted tumor therapy. *Pharmacological Research.* 2024;204:107198. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107198>
19. Mi Y, Guo N, Luan J, Cheng J, Hu Z, Jiang P, et al. The Emerging Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Glioma Immune Suppressive Microenvironment. *Front Immunol.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00737>
20. Vilbois S, Xu Y, Ho P-C. Metabolic interplay: tumor macrophages and regulatory T cells. *Trends Cancer.* 2024;10:242–55. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.11.007>
21. Dysthe M, Parihar R. Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1224:117–40. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_8
22. Iglesias-Escudero M, Arias-González N, Martínez-Cáceres E. Regulatory cells and the effect of cancer immunotherapy. *Molecular Cancer.* 2023;22:26. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01714-0>
23. Shang J, Zha H, Sun Y. Phenotypes, Functions, and Clinical Relevance of Regulatory B Cells in Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:582657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582657>
24. Zwirner NW, Domaica CI, Fuertes MB. Regulatory functions of NK cells during infections and cancer. *Journal of Leukocyte Biology.* 2021;109:185–94. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0820-685R>
25. Zhang Z, Guo J, Jia R. Treg plasticity and human diseases. *Inflamm Res.* 2023;72:2181–97. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01808-x>
26. Чуров АВ, Новицкая АВ, Жулай ГА. Иммуноterapia нового поколения: регуляторные Т-клетки. *Гены и клетки.* 2021;16(3):16–32. Churov AV, Novitskaya AV, Zhulay GA. Immunoterapiya novogo pokoleniya: reguljatornye T-kletki. *Genes & cells.* 2021;16(3):16–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.23868/202110003>
27. Blinova VG, Zhdanov DD. Many Faces of Regulatory T Cells: Heterogeneity or Plasticity? *Cells.* 2024;13:959. <https://doi.org/10.3390/cells13110959>
28. Wang J, Gong R, Zhao C, Lei K, Sun X, Ren H. Human FOXP3 and tumour microenvironment. *Immunology.* 2023;168:248–55. <https://doi.org/10.1111/imm.13520>
29. Sadlon T, Brown CY, Bandara V, Hope CM, Schjenken JE, Pederson SM, et al. Unravelling the molecular basis for regulatory T-cell plasticity and loss of function in disease. *Clin Transl Immunology.* 2018;7(2):1011. <https://doi.org/10.1002/cti2.1011>
30. Glasner A, Plitas G. Tumor resident regulatory T cells. *Semin Immunol.* 2021;52:101476 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101476>
31. Liston A, Pasciuto E, Fitzgerald DC, Yshii L. Brain regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2024;24:326–37. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00960-z>
32. Ratnam NM, Gilbert MR, Giles AJ. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking. *Neuro-Oncology.* 2019;21:37–46. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy084>
33. Richardson LG, Nieman LT, Stemmer-Rachamimov AO, Zheng XS, Stafford K, Nagashima H, et al. IDH-mutant gliomas harbor fewer regulatory T cells in humans and mice. *Oncoimmunology.* 2020;9:1806662. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1806662>
34. Panek WK, Toedebusch RG, McLaughlin BE, Dickinson PJ, Van Dyke JE, Woolard KD, et al. The CCL2-CCR4 axis promotes Regulatory T cell trafficking to canine glioma tissues. *J Neurooncol.* 2024;169:647–58. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04766-4>
35. Canella A, Artomov M, Ukhatov A, Rajendran S, Perez P, Saini U, et al. Primary murine high-grade glioma cells derived from RCAS/tv-a diffuse glioma model reprogram naive T cells into immunosuppressive regulatory T lymphocytes. *Mol Ther Oncol.* 2024;32:200861. <https://doi.org/10.1016/j.omton.2024.200861>
36. Courtney A. Crane, Brian J. Ahn, Seunggu J. Han, Andrew T. Parsa. Soluble factors secreted by glioblastoma cell lines facilitate recruitment, survival, and expansion of regulatory T cells: implications for immunotherapy. *Neuro-Oncology.* 2012;14:5:584–95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos014>
37. Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. *Immunity.* 2023;56:240–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.004>
38. Lu L, Sun J, Su H, Luo S, Chen J, Qiu S, et al. Antitumor CD8 T cell responses in glioma patients are effectively suppressed by T follicular regulatory cells. *Exp Cell Res.* 2021;407:112808. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112808>
39. Luu Hoang KN, Anstee JE, Arnold JN. The Diverse Roles of Heme Oxygenase-1 in Tumor Progression. *Front Immunol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658315>
40. Zhdanov DD, Gladilina YA, Pokrovsky VS, Grishin DV, Grachev VA, Orlova VS, et al. Murine regulatory T cells induce death of effector T, B, and NK lymphocytes through a contact-independent mechanism involving telomerase suppression and telomere-associated senescence. *Cell Immunol.* 2018;331:146–60. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.06.008>
41. Liu S, Zhang C, Wang B, Zhang H, Qin G, Li C, et al. Regulatory T cells promote glioma cell stemness through TGF- β -NF- κ B-IL6-STAT3 signaling. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70:2601–16. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02872-0>
42. Wang Y, Huang T, Gu J, Lu L. Targeting the metabolism of tumor-infiltrating regulatory T cells. *Trends in Immunology.* 2023;44:598–612. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.06.001>
43. Chen B-J, Zhao J-W, Zhang D-H, Zheng A-H, Wu G-Q. Immunotherapy of Cancer by Targeting Regulatory T cells. *Int Immunopharmacol.* 2022;104:108469. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108469>
44. Wang AX, Ong XJ, D'Souza C, Neeson PJ, Zhu JJ. Combining chemotherapy with CAR-T cell therapy in treating solid tumors. *Front Immunol.* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140541>
45. van Hooren L, Handgraaf SM, Kloosterman DJ, Karimi E, van Mil LWHG, Gassama AA, et al. CD103⁺ regulatory T cells underlie resistance to radio-immunotherapy and impair CD8⁺ T cell activation in glioblastoma. *Nat Cancer.* 2023;4:665–81. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00547-6>
46. Peng Y, Tao Y, Zhang Y, Wang J, Yang J, Wang Y. CD25: A potential tumor therapeutic target. *Int J Cancer.* 2023;152:1290–303. <https://doi.org/10.1002/ijc.34281>
47. Buchan SL, Rogel A, Al-Shamkhani A. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immu-

- notherapy. *Blood*. 2018;131:39–48.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-741025>
48. Muth S, Klaric A, Radsak M, Schild H, Probst HC. CD27 expression on Treg cells limits immune responses against tumors. *J Mol Med (Berl)*. 2022;100:439–49.
<https://doi.org/10.1007/s00109-021-02116-9>
 49. Li Q, Lu J, Li J, Zhang B, Wu Y, Ying T. Antibody-based cancer immunotherapy by targeting regulatory T cells. *Front Oncol*. 2023;13:1157345.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1157345>
 50. Zhulai G, Oleinik E. Targeting regulatory T cells in anti-PD-1/PD-L1 cancer immunotherapy. *Scand J Immunol*. 2022;95:13129.
<https://doi.org/10.1111/sji.13129>
 51. Arrieta VA, Dmello C, McGrail DJ, Brat DJ, Lee-Chang C, Heimberger AB, et al. Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2023;133:163447.
<https://doi.org/10.1172/JCI163447>
 52. Yang T, Kong Z, Ma W. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in glioblastoma: clinical studies, challenges and potential. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:546–53.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1782692>
 53. Badani A, Ozair A, Khasraw M, Woodworth GF, Tiwari P, Ahluwalia MS, et al. Immune checkpoint inhibitors for glioblastoma: emerging science, clinical advances, and future directions. *J Neurooncol*. 2025;171:531–47.
<https://doi.org/10.1007/s11060-024-04881-2>
 54. Whiteside SK, Grant FM, Alvisi G, Clarke J, Tang L, Imianowski CJ, et al. Acquisition of suppressive function by conventional T cells limits anti-tumor immunity upon Treg depletion. *Sci Immunol*. 2023;8:5558.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abo5558>
 55. Li Y, Zhang C, Jiang A, Lin A, Liu Z, Cheng X, et al. Potential anti-tumor effects of regulatory T cells in the tumor microenvironment: a review. *J Transl Med*. 2024;22:293.
<https://doi.org/10.1186/s12967-024-05104-y>
 56. Amoozgar Z, Kloepper J, Ren J, Tay RE, Kazer SW, Kiner E, et al. Targeting Treg cells with GITR activation alleviates resistance to immunotherapy in murine glioblastomas. *Nat Commun*. 2021;12:2582.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22885-8>
 57. Panek WK, Pituch KC, Miska J, Kim JW, Rashidi A, Kanojia D, et al. Local Application of Autologous Platelet-Rich Fibrin Patch (PRF-P) Suppresses Regulatory T Cell Recruitment in a Murine Glioma Model. *Mol Neurobiol*. 2019;56:5032–40.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1430-0>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Э.П. Янышева — поиск и анализ литературы, написание статьи; В.П. Баклаушев — редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; Г.М. Юсубалиева — идея исследования, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Янышева Эльвира Петровна

<https://orcid.org/0009-0007-0032-3474>
ElviraY2000@yandex.ru

Баклаушев Владимир Павлович, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>
baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

Юсубалиева Гаухар Маратовна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>
kakonya@gmail.com

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-301>

УДК 613.693



ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ В КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

М.О. Сенчилов^{1,2✉}, О.М. Манько², Г.Ю. Васильева²¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Введение. Усовершенствование методов дистанционного контроля состояния здоровья космонавтов, а также поиск новых неинвазивных биомаркеров метаболической адаптации к условиям микрогравитации являются приоритетными задачами космической медицины.

Цель. Оценка возможности использования анализа отдельных показателей слезной жидкости в космической медицине.

Обсуждение. Выявлен ряд перспектив применения анализа состава слезы человека для определения биомаркеров различных нарушений организма, происходящих в условиях действия факторов космического полета и при их имитации. Приоритетным методом забора слезной жидкости в условиях космического полета является использование фильтровальной бумаги ввиду относительной атравматичности, простоты метода, более легкой пробоподготовки биообразцов для анализа. Установлено, что в нестимулированной слезной жидкости содержатся белки, обладающие антибактериальной активностью: лизоцим, липокалин и секреторный иммуноглобулин А, причем отмечено выраженное повышение концентрации лизоцима в слезной жидкости относительно до- и послеполетных величин. Описаны изменения концентраций натрийуретического пептида, ангиотензина-II, дофамина и α 2-макроглобулина в условиях истинной и моделируемой микрогравитации. Обнаружен высокий диагностический потенциал определения уровня D-димера в слезной жидкости при воздействии экстремальных факторов космического полета.

Выводы. На основании анализа данных литературы подчеркивается существенный теоретический потенциал применения количественного определения натрийуретического пептида, D-димера и отдельных компонентов дофаминовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в слезной жидкости для неинвазивной диагностики ассоциированных с факторами космического полета патологических процессов.

Ключевые слова: слезная жидкость; сбор слезной жидкости; метаболизм слезной жидкости; космический полет; микрогравитация

Для цитирования: Сенчилов М.О., Манько О.М., Васильева Г.Ю. Перспективы применения анализа слезной жидкости в космической медицине. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):191–196. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-301>

Финансирование: работа выполнена в рамках научной темы НИР «Изучение морфофункциональной устойчивости зрительной сенсорной системы при адаптации центральной нервной системы к действию экстремальных факторов среды» FMFR-2024-0034 (1023022700092-0-3.1.4;3.1.9;5.1.1).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Сенчилов Михаил Олегович m.senchilov@gmail.com

Статья поступила: 14.11.2024 **После доработки:** 17.03.2025 **Принята к публикации:** 18.03.2025 **Online first:** 12.05.2025

PROSPECTS OF APPLICATION OF TEAR FLUID ANALYSIS IN AEROSPACE MEDICINE

Mikhail O. Senchilov^{1,2✉}, Olga M. Manko², Galina U. Vasilieva²¹ Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Introduction. The improvement of methods for remote health monitoring of astronauts, as well as the search for new noninvasive biomarkers of metabolic adaptation to microgravity conditions, are priority directions in the field of aerospace medicine.

Objective. To assess the possibility of using individual indicators of tear fluid in aerospace medicine.

Discussion. A number of prospects for the application of human tear biomarkers to determine disorders occurring under the influence of spaceflight factors or during their imitation were identified. The use of filter paper is a priority method for collecting lachrymal fluid in spaceflight conditions due to its relative noninvasiveness and simplicity of sample preparation for assay. It was found that the unstimulated tear fluid contains proteins with an antibacterial activity: lysozyme, lipocalin, and secretory immunoglobulin A. The concentration of lysozyme in the tear fluid shows a marked increase relative to pre- and post-flight values. Changes in the concentration of natriuretic peptide, angiotensin II, dopamine, and α 2-macroglobulin under conditions of real and simulated microgravity are described. A high diagnostic potential of determining the level of D-dimer in tear fluid under the influence of extreme factors of space flight was established.

Conclusions. The conducted literature review emphasizes the significant theoretical potential for the quantitative determination of natriuretic peptide, D-dimer, and individual components of the dopamine and renin-angiotensin-aldosterone systems in tear fluid for noninvasive diagnostics of pathological processes associated with spaceflight factors.

Keywords: tear fluid; tear fluid collection; tear fluid metabolism; spaceflight; microgravity

For citation: Senchilov M.O., Manko O.M., Vasilieva G.U. Prospects of application of tear fluid analysis in aerospace medicine. *Extreme Medicine.* 2025;27(2):191–196. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-301>

Funding: the study was carried out within the framework of the scientific research topic “The study of the morpho-functional stability of the visual sensory system during the adaptation of the central nervous system to the action of extreme environmental factors” FMFR-2024-0034 (1023022700092-0-3.1.4;3.1.9;5.1.1).

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Senchilov O. Mikhail m.senchilov@gmail.com

Received: 14 Nov. 2024 **Revised:** 17 Mar. 2025 **Accepted:** 18 Mar. 2025 **Online first:** 12 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Пребывание человека в космосе сопряжено с многочисленными медико-биологическими рисками. С началом пилотируемых космических полетов у космонавтов были обнаружены значительные адаптационные сдвиги водно-солевого обмена, обусловленные изменениями показателей сердечно-сосудистой системы и нейрогормональной регуляции. В основе развития данных сдвигов, как было показано, лежит волюморегулирующий рефлекс, проявляющийся клинически незначимыми изменениями концентраций осмотически активных веществ в крови. Вместе с тем выявлена тесная корреляция между первоначальной вестибуловегетативной устойчивостью космонавтов и спецификой их нейрогормональных изменений при воздействии факторов космического полета [1].

Начальный период действия невесомости вследствие перераспределения крови в краниальном направлении сопряжен со скачками в центральной и почечной гемодинамике и характеризуется снижением секреции гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антидиуретического гормона при формировании нового водно-электролитного гомеостаза с отрицательным балансом натрия и кальция [2]. Наблюдаемые гипогидратация и гиповолемия организма, ассоциированные с первичными адаптационными гормональными механизмами, способствуют повышению продукции волюмо- и осморегулирующих гормонов [3]. Указанные реакции могут приводить к развитию патологических изменений сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза, повышать риск возникновения уролитиаза, вызывать деминерализацию костной ткани [1].

Мониторинг процесса метаболической адаптации космонавтов к микрогравитации является важнейшим аспектом реализации космических миссий. Для высокоточного контроля за физиологическими показателями применяются различные методы, направленные на исследование молекулярных биомаркеров состояния организма космонавтов. Повышение эффективности анализа основных функциональных систем организма космонавтов остается комплексной проблемой, связанной как с модернизацией современных диагностических процедур, так и с минимизацией ошибок и облегчением интерпретации полученных данных. В условиях космического полета важнейшим фактором является выбор наиболее неинвазивного для забора биоматериала, обладающего применимым для дальнейшей оценки качественным и количественным составом.

Слезная жидкость (СЖ) представляет собой одну из наиболее доступных биологических жидкостей для анализа, характеризующихся неинвазивностью забора пробы и широкой изученностью состава, компонентно эквивалентного плазме крови [4–6]. Слезопродукция регулируется автономной нервной системой, что позволяет железам быстро адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды и нарушениям гомеостаза при развитии патологических процессов [7].

Цель исследования — оценка возможности использования анализа отдельных показателей слезной жидкости в космической медицине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск, системный анализ и обзор научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском

(Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Поисковые запросы включали ключевые слова: слезная жидкость, сбор слезной жидкости, метаболизм слезной жидкости, водно-солевой метаболизм, гомеостаз, осморегуляция, клубочковая фильтрация, гормональная регуляция, неспецифические факторы защиты, белки острой фазы, система гемостаза, дофаминовая система, биомаркеры, гипокинезия, иммерсия, космический полет, микрогравитация (tear fluid, tear fluid collection, tear fluid metabolism; water-salt metabolism, homeostasis, osmoregulation, glomerular filtration, hormonal regulation, nonspecific protective factors, acute phase proteins, hemostasis system, dopamine system, biomarkers, hypokinesia, immersion, space flight, microgravity). Глубина поиска составила 10 лет. Критериями включения были наличие структурированной информации о методах забора слезной жидкости, прогностических и диагностических биомаркерах адаптации организма к условиям космического полета и при его имитации, качественных и количественных методах их определения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методы забора слезной жидкости

Метод забора СЖ может влиять на ее состав. На сегодняшний день взятие слезы для биохимического анализа осуществляется двумя методами: микрокапилляром с минимальным раздражением конъюнктивы и путем абсорбции с помощью поглощающего материала (фильтровальная бумага, поливинилацетатные губки) [8].

Отбор биообразцов микрокапиллярными пробирками без прикосновения к глазу обеспечивает оптимальную для дальнейших исследований, нестимулированную СЖ с минимальным сопутствующим компонентом [9]. Однако ввиду высокого риска механической травмы данный способ требует участия специально подготовленного персонала, что ограничивает его применение в рутинной практике [4].

Преимуществом использования фильтровальной бумаги при сборе СЖ является относительная атравматичность, простота метода, более легкая пробоподготовка [10]. Кроме того, немаловажным критерием выбора является применимость указанного метода при дефицитах водного компонента слезной пленки, наблюдаемого в условиях микрогравитации [11, 12].

Антибактериальные белки и натрийуретические пептиды

В нестимулированной СЖ определяется около 20 г/л белков, основную часть из которых по массе составляют белки, обладающие антибактериальной активностью: лизоцим, липокалин и секреторный иммуноглобулин А [7, 13]. Лизоцим, будучи ведущим фактором неспецифической защиты СЖ, количественно преобладает над другими биологическими компонентами [14]. Так, по данным N.H. Agha et al., у членов экипажа Международной космической станции (МКС) во время космического полета отмечали выраженное повышение концентрации лизоцима относительно до- и послеполетных величин [15].

Натрийуретические пептиды (НУП) — группа белков малой молекулярной массы, основным источником которых в физиологических условиях является ткань предсердий [16]. В настоящее время идентифицировано 3 типа НУП и продуктов их органического протеолиза,

используемых в клинко-диагностической практике: предсердные натрийуретические пептиды (ANP), мозговые натрийуретические пептиды (BNP), натрийуретические пептиды типа С (CNP) [17]. Последние представляют собой местный регулирующий фактор сосудов и костей и не секретируются в кровь [18]. Основным физиологический эффект НУП — снижение нагрузки на миокард от гемодинамических факторов [19]. В ответ на повышение давления на сердечную стенку НУП вызывают перераспределение жидкости во внесосудистый сектор на уровне капиллярного русла, венодилатацию и стимуляцию натрийуреза за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации и депрессии РААС [18, 20].

В начальный период действия невесомости и в условиях моделируемой микрогравитации отмечалось максимальное повышение уровня НУП в плазме крови при одновременном снижении симпатического влияния [21, 22].

Д.Ю. Соснин и соавт. исследовали содержание в СЖ N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-proBNP), секретируемого в эквиволярном BNP соотношении и более стабильного при высвобождении. Показана высокая корреляция между концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови и в слезе как в норме, так и при развитии офтальмопатологии [23, 24].

Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Важную роль в адаптации водно-электролитного метаболизма к условиям космического полета играет состояние РААС, значительно влияющей на осморегулирующую функцию почек [25]. Основным эффектором РААС является олигопептидный гормон ангиотензин-II (AT2) [26]. AT2 обладает вазоконстриктивными свойствами, стимулирует выработку альдостерона и антидиуретического гормона, повышая реабсорбцию натрия и способствуя развитию гиперволемии [27].

В ходе экспериментов с «сухой» иммерсией было выявлено достоверное снижение активности ренина плазмы и концентрации AT2 в сыворотке крови [28, 29].

В конце прошлого века в зрительной системе человека была обнаружена локальная система ренин-ангиотензин с компонентами (проренин, ренин, ангиотензин-превращающий фермент, AT2) в концентрациях, превышающих таковые в плазме крови [30].

В настоящее время получены убедительные данные о диагностической значимости определения AT2 при диабетической ретинопатии (ДР). Так, по данным авторов, у пациентов с ДР в слезе было зарегистрировано существенное повышение концентрации AT2 в тесной корреляции с аналогичным показателем в сыворотке крови [31].

Компоненты дофаминовой системы

Описаны также негативные воздействия микрогравитации на дофаминовую систему мозга. Наблюдалось снижение экспрессии фермента синтеза дофамина тирозингидроксилазы в черной субстанции и снижение в гипоталамусе экспрессии рецептора дофамина 1-го подтипа [32]. Указанные изменения могут лежать в основе двигательных нарушений, дискинезии и паркинсоноподобных состояний во время и после космического полета, что было показано во исследованиях в рамках программы «Бион-М1» [33, 34].

Участие дофаминергических нейронов в регуляции слезопродукции обуславливает более высокую

в сравнении с плазмой крови содержание дофамина и его метаболитов в СЖ [35]. Sharma et al. отметили более чем трехкратное превышение уровня дофамина в слезе над его уровнем в плазме крови, свидетельствующее о высоком диагностическом потенциале СЖ как неинвазивного источника биомаркеров болезни Паркинсона (БП) и состояний, сопровождающихся снижением экспрессии генов дофаминовой системы [36].

Белки острой фазы

Начальный этап адаптации организма к микрогравитации, помимо вышесказанного, сопровождается повышением гуморальных факторов воспаления и изменением профиля гепатоцитарного синтеза белков острой фазы (БОФ), индуцируемого воспалительными цитокинами (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α) посредством взаимодействия с печеночными клетками [37, 38].

В эксперименте с 7-суточной «сухой» иммерсией была продемонстрирована соответствующая острой фазе ответа динамика БОФ в плазме крови. На вторые сутки пребывания в условиях моделируемой микрогравитации наблюдались статистически значимые изменения в уровнях гаптоглобина, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина плазмы крови [39, 40].

α 2-макроглобулин — белок острой фазы, ингибитор протеолитических ферментов с широким спектром действия. При развитии воспалительных реакций он уменьшает повреждение структурных белков высвобождаемыми из лейкоцитов протеазами [41].

В течение ряда лет неоднократно проводились исследования диагностической значимости определения активности α 2-макроглобулина в СЖ при офтальмологических и системных патологиях [42].

Обнаружено, что у пациентов с ранней стадией БП и при моделировании преклинической стадии паркинсонизма у мышей активность α 2-макроглобулина в СЖ существенно превышала клиническую норму. Кроме того, показана высокая специфичность активности α 2-макроглобулина (> 85%) [43], из чего можно сделать предположение о высокой перспективности изучения данного белка в качестве биомаркера отдельных нейродегенеративных заболеваний и состояний острого периода адаптации организма к условиям космического полета и при его имитации.

Компоненты системы гемостаза

Состояния, сопровождающиеся сдвигами в системе гемостаза и коагуляционного баланса, также влияют на состав СЖ. В остром периоде адаптации организма к микрогравитации, как было указано выше, наблюдаются сдвиги гемодинамики, приводящие, в свою очередь, к изменению реологических свойств крови [2, 44]. Данные изменения наряду с гиподинамией, вероятно, могут индуцировать застойные явления в брюшной полости, повышающие риск развития тромбофилии у космонавтов [45]. Ярким примером служит случай окклюзионного тромбоза у члена экипажа МКС в ходе недавнего орбитального космического полета [46].

Определение D-димера (ДД), представляющего собой продукт протеолитической деградации фибрина, на сегодняшний день является широко распространенным тестом для оценки активности процессов фибринообразования

и фибринолиза [47]. В ряде работ описаны достоверные изменения уровня ДД плазмы крови в период адаптации к гравитационной разгрузке, с тенденцией к увеличению у лиц с признаками повреждения эндотелия сосудов [48, 49].

Слезная жидкость в своем составе содержит компоненты системы гемостаза. Так, А.Л. Мухой и соавт. продемонстрирована высокая диагностическая информативность в слезе уровней антитромбина III и плазминогена при сахарном диабете с осложненным течением и гипертоническом ангиосклерозе [50].

По результатам немногочисленных работ, посвященных определению уровня ДД в СЖ, выявлено статистически значимое повышение концентрации ДД у пациентов с окклюзией вен сетчатки по сравнению с контрольной группой при незначительных изменениях в плазме крови [51].

Риск развития окклюзионных поражений сетчатки в условиях реальной микрогравитации, вероятно, обусловлен высоким содержанием нейротоксина гомоцистеина в плазме крови, зарегистрированным у космонавтов с офтальмопатологией до и во время космического полета [52].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего исследования диагностического потенциала ДД в слезе.

Адаптационная перестройка водно-электролитного баланса, фиксируемая на ранней стадии воздействия невесомости, может отражаться на минеральном составе СЖ. Базальная слеза характеризуется большими по сравнению с сывороткой крови концентрациями ионов калия и натрия, обеспечивающими метаболические процессы на уровне глазной поверхности посредством Na, K-АТФазы слезных желез [53]. Возрастание уровня ионов кальция в СЖ определяется при бактериальных инфекциях, циститах и синдроме сухого глаза [54, 55].

Фармакологические исследования

Актуальным аспектом медико-биологического обеспечения пилотируемых космических полетов остается комплектование бортовых аптечек с учетом потенциального изменения фармакологических свойств отдельных лекарственных препаратов под постоянным воздействием

экстремальных факторов на организм космонавтов. Фармакокинетические исследования противорвотных, противовоспалительных и антибактериальных средств во время полета демонстрировали достоверное уменьшение показателей биодоступности активных веществ относительно аналогичных значений на Земле [56]. К настоящему моменту ретроспективный анализ ограничен неоднородностью проводимых экспериментов [57].

Несмотря на трудно корректируемую проницаемость гематоофтальмического барьера, установлена корреляционная взаимосвязь между концентрациями нормотимиков, макролидных и бета-лактамовых антибиотиков в плазме крови и СЖ [58, 59]. Расширение представления о закономерностях поступления лекарственных препаратов и их метаболитов в слезу является перспективной задачей, решение которой позволит оптимизировать и стандартизировать методы изучения фармакокинетических и фармакодинамических свойств различных соединений для более эффективного формирования медицинских упадков на борту космических аппаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных данных можно сделать предварительный вывод о высоком диагностическом и прогностическом потенциале анализа СЖ при широком спектре патологий и нарушений, регистрируемых при действии на организм космонавтов факторов космического полета. Отличающееся своей неинвазивностью и нетрудоемкостью при выполнении в надлежащих условиях исследование состава слезы представляется перспективным методом мониторинга состояния функциональных систем, а также контроля коррекции отклонений физиологических параметров, индуцируемых во время космических миссий. Важнейшим аспектом для практического применения является поиск специфических изменений компонентов СЖ, которые могут представлять собой чувствительные биомаркеры адаптации организма к микрогравитации и в последующем к другим экстремальным факторам космического пространства, успешное преодоление которых послужит катализатором для осуществления межпланетных экспедиций.

Литература / References

- Газенко ОГ, Григорьев АИ, Наточин ЮВ. Водно-солевой гомеостаз и космический полет. М.: Изд-во АН СССР; 1986. Gazenko OG, Grigoriev AI, Natochin UV. Water-salt homeostasis and space flight. Moscow: AN SSSR Publ.; 1986 (In Russ.).
- Носков ВБ. Адаптация водно-электролитного метаболизма к условиям космического полета и при его имитации. *Физиология человека*. 2013;39(5):119. Noskov VB. Adaptation of water-electrolyte metabolism to the conditions of space flight and during its simulation. *Human physiology*. 2013;39(5):119 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s0131164613050111>
- Поляков ВВ, Носков ВБ. Метаболические исследования в 438-суточном космическом полете. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2005;39(3):9–13. Poljakov VV, Noskov VB. Metabolic investigations in the 438-day space flight. *Aerospace and environmental medicine*. 2005;39(3):9–13 (In Russ.). EDN: [NYUCEO](https://doi.org/10.1177/1120672121998922)
- Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A, Mauri P, Tavazzi S, Grandori R. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass Spectrometry Reviews*. 2022;41(5):842–60. <https://doi.org/10.1002/mas.21691>
- Jones G, Altman J, Ahmed S, Lee T, Zhi W, Sharma S, Sharma A. Unraveling the Intraday Variations in the Tear Fluid Proteome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024;65(3):2. <https://doi.org/10.1167/iov.65.3.2>
- Чеснокова НБ, Павленко ТА, Безнос ОВ, Нодель МР. Слезная жидкость как источник биомаркеров нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе. *Российский неврологический журнал*. 2023; 28(5):5–13. Chesnokova NB, Pavlenko TA, Beznos OV, Nodel MR. Lacrimal fluid as a source of biomarkers of neurodegenerative processes in the central nervous system. *Russian neurological journal*. 2023; 28(5):5–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-5-5-13>
- Сомов ЕЕ, Бржеский ВВ. Слеза (физиология, методы исследования, клиника). СПб.: Наука, 1994. 156 с. Somov EE, Brzheskij VV. Tear (physiology, research methods, clinic). Saint-Peterburg: Nauka Publ.. 1994. 156 p. (In Russ.).
- Pieczynski J, Szulc U, Harazna J, Szulc A, Kiewisz J. Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(5):2245–51. <https://doi.org/10.1177/1120672121998922>
- Van Haeringen N. Clinical biochemistry of tears. *Survey of ophthalmology*. 1981;26(2):84–96. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(81\)90145-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(81)90145-4)
- Qin W, Zhao C, Zhang L, Wang T, Gao Y. A Dry Method for Preserving Tear Protein Samples. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(5):417–21. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.042>

11. Barmada A, Shippy A. Quantifying Sample Collection and Processing Impacts on Fiber-Based Tear Fluid Chemical Analysis. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(10):23. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.10.23>
12. Suh A, Ong J, Waisberg E, Lee A. Neurostimulation as a technology countermeasure for dry eye syndrome in astronauts. *Life Sciences in Space Research*. 2024;42:37–9. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2024.04.003>
13. Lepine M, Zambito O, Sleno L. Targeted Workflow Investigating Variations in the Tear Proteome by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *ACS omega*. 2023;8(34):31168–77. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03186>
14. Shannon A, Adelman S, Hisey E, Potnis S, Roza V, Yung M, Li J, Murphy C, Thomas S, Leonard B. Antimicrobial Peptide Expression at the Ocular Surface and Their Therapeutic Use in the Treatment of Microbial Keratitis. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:857735. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.857735>
15. Agha N, Baker F, Kunz H, Spielmann G, Mylabathula P, Rooney B, et al. Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station. *Journal of Applied Physiology*. 2020;128(2):264–75. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00560.2019>
16. Козлов ИА, Харламова ИЕ. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009;5(1):89–97. Kozlov IA, Harlamova IE. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical significance. *General reanimatology*. 2009;5(1):89–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>
17. Коростышевская ИМ, Максимов ВФ. Где и когда в сердце секретируются натрийуретические пептиды. *Онтогенез*. 2012;43(3):217. Korostyshevskaja IM, Maksimov VF. Where and when natriuretic peptides are secreted in the heart. *Ontogenesis*. 2012;43(3):217 (In Russ.). EDN: OXXYNR
18. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:198–207. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200006>
19. Levin E, Samad M, Malempati S, Restini C. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2023;96(1):137–49. <https://doi.org/10.59249/NCST6937>
20. Vesely D. Natriuretic peptides and acute renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003;285(2):167–77. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00259.2002>
21. Fortney S. Development of lower body negative pressure as a countermeasure for orthostatic intolerance. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;31(10):888–92. <https://doi.org/10.1002/j.1522-4604.1991.tb03644.x>
22. Kvetnansky R, Noskov V, Blazicek P, Macho L, Grigoriev A, Goldstein D, Kopin I. New approaches to evaluate sympathoadrenal system activity in experiments on Earth and in space. *Acta Astronautica*. 1994;34:243–54. [https://doi.org/10.1016/0094-5765\(94\)90261-5](https://doi.org/10.1016/0094-5765(94)90261-5)
23. Соснин ДЮ, Гаврилова ТВ, Ларин АЭ, Ненашева ОЮ, Кривцов АВ, Черешнева МВ. Концентрация мозгового натрийуретического пептида в слезе и сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(12):719–24. Sosnin DU, Gavrilova TV, Larin AE, Nenasheva OU, Krivcov AV, Cheresheva MV. The concentration of the cerebral natriuretic peptide in the tear and blood serum. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(12):719–24 (In Russ.). EDN: YMRWRX
24. Omran F, Kyrou I, Osman F, Lim V, Randeve H, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5680. <https://doi.org/10.3390/ijms23105680>
25. Григорьев АИ, Ларина ИМ. Водно-солевой обмен и функции почек у человека при длительной гипокинезии. *Нефрология*. 2001;5(3):7–18. Grigoriev AI, Larina IM. Water-salt metabolism and kidney function in humans with prolonged hypokinesia. *Nephrology*. 2001;5(3):7–18 (In Russ.). EDN: XUQRTE
26. Li X, Fu Y, Tong X, Zhang Y, Shan Y, Xu Y, et al. RAAS in diabetic retinopathy: mechanisms and therapies. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2024;68:e230292. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0292>
27. Пастушкова ЛХ, Доброхотов ИВ, Веселова ОМ, Тиис ИС, Кононихин АС, Новоселова АМ и др. Идентификация белков сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц в «сухой» иммерсии посредством изучения протеомного профиля мочи. *Физиология человека*. 2014;40(3):109. Pastushkova LH, Dobrohotov IV, Veselova OM, Tijs IS, Kononihin AS, Novoselova AM, et al. Identification of proteins of the cardiovascular system in healthy individuals in «dry» immersion by studying the proteomic profile of urine. *Human physiology*. 2014;40(3):109 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0131164614030126>
28. Pakharukova NA, Pastushkova LKh, Larina IM, Grigoriev AI. Changes of human serum proteome profile during 7-day «dry» immersion. *Acta Astronautica*. 2011;68(9–10):1523–28. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2009.10.014>
29. Ларина ИМ, Попова ИА, Михайлов ВМ, Буравкова ЛБ. Гормональные механизмы обеспечения мышечной работы во время длительной антиортостатической гипокинезии. *Физиология человека*. 1999;25(3):117–24. Larina IM, Popova IA, Mihajlov VM, Buravkova LB. Hormonal mechanisms for ensuring muscle function during prolonged anti-orthostatic hypokinesia. *Human physiology*. 1999;25(3):117–24 (In Russ.).
30. Choudhary R, Kapoor M, Singh A, Bodakhe S. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *Journal of current ophthalmology*. 2017;29(1):7–16. <https://doi.org/10.1016/j.jocco.2016.09.009>
31. Нероев ВВ, Чеснокова НБ, Охочимская ТД, Павленко ТА, Безнос ОВ, Фадеева ВА и др. Определение ангиотензина II в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019;22(3):32–6. Neroev VV, Chesnokova NB, Ohocimskaja TD, Pavlenko TA, Beznos O V, Fadeeva VA, et al. Determination of angiotensin II in lacrimal fluid and blood serum in patients with diabetic retinopathy. *Tauride medical biological bulletin*. 2019;22(3):32–6 (In Russ.). EDN: UGELFP
32. Reschke M, Clement G. Vestibular and sensorimotor dysfunction during space flight. *Current Pathobiology Reports*. 2018;6:177–83. <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0173-y>
33. Seidler R, Mao X, Tays G, Wang T, Eulenburg P. Effects of space flight on the brain. *The Lancet Neurology*. 2024; 23(8):826–35. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00224-2)
34. Цыбко АС, Ильчибаева ТВ, Попова НК. Влияние космического полета на экспрессию генов в головном мозге экспериментальных животных. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(2):172–9. Cybko AS, Ilchibaeva TV, Popova NK. The effect of space flight on gene expression in the brains of experimental animals. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):172–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/VJ16.134>
35. Ji W, Kang H, Song S, Jun W, Han K, Kim T, et al. The Dopaminergic Neuronal System Regulates the Inflammatory Status of Mouse Lacrimal Glands in Dry Eye Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(4):14. <https://doi.org/10.1167/iov.62.4.14>
36. Sharma N, Acharya S, Nair A, Matalia J, Shetty R, Ghosh A. Dopamine levels in human tear fluid. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019;67(1):38–41. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_568_18
37. Larina O, Bekker A. Study of individual patterns of blood protein control during simulation of microgravity effects on humans. *Human Physiology*. 2012;38(7):753–6. <https://doi.org/10.1134/S0362119712070110>
38. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(5):439–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
39. Ларина ОН, Беккер АМ. Влияние условий сухой иммерсии на содержание в крови человека глобулиновых белков острой фазы. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;6:29–31. Larina ON, Bekker AM. The effect of dry immersion conditions on the content of acute phase globulin proteins in human blood. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2008;6:29–31 (In Russ.). EDN: MUOEGN

40. Ларина ОН, Беккер АМ, Тюрмин-Кузьмин АЮ. Ответ острой фазы в экспериментах с моделированием воздействия невесомости. *Интегративная физиология*. 2023;4(2):187. Larina ON, Bekker AM, Tjurmin-Kuzmin AU. The acute phase response in experiments with modeling the effects of weightlessness. *Integrative physiology*. 2023;4(2):187 (In Russ.). <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197>
41. Zhang Y, Wei X, Browning S, Scuderi G, Hanna L, Wei L. Targeted designed variants of alpha-2-macroglobulin (A2M) attenuate cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Research and Therapy*. 2017;19:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1363-4>
42. Sathe S, Sakata M, Beaton A, Sack R. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Current eye research*. 1998;17(4):348–62. <https://doi.org/10.1080/02713689808951215>
43. Bogdanov V, Kim A, Nodel M, Pavlenko T, Pavlova E, Blokhin V, et al. A Pilot Study of Changes in the Level of Catecholamines and the Activity of α -2-Macroglobulin in the Tear Fluid of Patients with Parkinsons Disease and Parkinsonian Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4736. <https://doi.org/10.3390/ijms22094736>
44. Иванов АП, Гончаров ИБ, Репенкова ЛГ. Изменения реологических показателей крови и гемодинамики в условиях 14-суточной антиортостатической гипокинезии. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1990;24(4):30. Ivanov AP, Goncharov IB, Repenkova LG. Changes in rheological parameters of blood and hemodynamics under conditions of 14-day antiorthostatic hypokinesia. *Space biology and aerospace medicine*. 1990;24(4):30 (In Russ.).
45. Атьков ОЮ, Бедненко АС. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М.: Наука, 1989. 304 с. Atkov OU, Bednenko AS. Hypokinesia, weightlessness: clinical and physiological aspects. Moscow: Nauka Publ., 1989. 304 p. (In Russ.).
46. Marshall-Goebel K, Laurie S, Alferova I, Arbeille P, Aunon-Chancellor S, Ebert D, et al. Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight. *JAMA Network Open*. 2019;2:e1915011. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15011>
47. Tayal D, Jain P, Goswami B. D-dimer – a multifaceted molecule. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2024;45(2):75–84. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0093>
48. Найдич ВИ. Основные результаты научных исследований в области радиобиологии за 2018 год. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;59(4):431–46. Najdich VI. The main results of scientific research in the field of radiobiology in 2018. *Radiation biology. Radioecology*. 2019;59(4):431–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S086980311904009X>
49. Кузичкин ДС, Маркин АА, Журавлева ОА, Кривичина ЗА, Вострикова ЛВ, Заболотская ИВ и др. Влияние суммарной продолжительности и количества совершенных космических полетов на систему плазменного гемостаза человека. *Физиология человека*. 2019;45(6):133–6. Kuzichkin DS, Markin AA, Zhuravleva OA, Krivichina ZA, Vostrikova LV, Zabolotskaja IV, et al. The effect of the total duration and number of completed space flights on the human plasma hemostasis system. *Human physiology*. 2019;45(6):133–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0131164619050072>
50. Муха АЛ, Маркова ОА. О клиническом значении определения некоторых гемостатических показателей в слезной жидкости больных с сосудистыми заболеваниями сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 1994;1:19–20. Muha AL, Markova OA. On the clinical significance of determining some hemostatic parameters in the lacrimal fluid of patients with retinal vascular diseases. *Bulletin of Ophthalmology*. 1994;1:19–20 (In Russ.).
51. Мошетова ЛК, Косырев АБ, Цихончук ТВ, Яровая ГА, Туркина КИ, Нешкова ЕА. Оценка региональной фибринолитической активности слезной жидкости путем определения уровня D-димера у пациентов с окклюзией ретинальных вен. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(4):18–29. Moshetova LK, Kosyrev AB, Cihonchuk TV, Jarovaja GA, Turkina KI, Neshkova EA. Assessment of regional fibrinolytic activity of lacrimal fluid by determining the level of D-dimer in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmological reports*. 2016;9(4):18–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV9418-29>
52. Ong J, Tarver W, Brunstetter T, Mader T, Gibson C, Mason S, Lee A. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome: proposed pathogenesis, terrestrial analogues, and emerging countermeasures. *British Journal of Ophthalmology*. 2023;107(7):895–900. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322892>
53. Willcox M, Argueso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):366–403. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
54. Botelho S, Goldstein A, Rosenlund M. Tear sodium, potassium, chloride, and calcium at various flow rates: children with cystic fibrosis and unaffected siblings with and without corneal staining. *The Journal of Pediatrics*. 1973;83(4):601–6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(73\)80221-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80221-5)
55. Stern M, Gao J, Siemasko K, Beuerman R, Pflugfelder S. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*. 2004;78(3):409–6. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.003>
56. Eyal S. How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2020;16(5):353–6. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1746763>
57. Seoane-Viano I, Ong J, Basit A, Goyanes A. To infinity and beyond: Strategies for fabricating medicines in outer space. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;4:100121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100121>
58. Ponzini E. Tear biomarkers. *Advances in Clinical Chemistry*. 2024;120:69–115. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2024.03.002>
59. Loescher M, Seiz C, Hurst J, Schnichels S. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):134. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010134>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.О. Сенчилов — разработка концепции статьи, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; Г.Ю. Васильева — анализ литературных источников, редактирование рукописи; О.М. Манько — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Сенчилов Михаил Олегович

<https://orcid.org/0000-0001-9364-6369>
m.senchilov@gmail.com

Манько Ольга Михайловна, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-0048-0425>
olgamanko@list.ru

Васильева Галина Юрьевна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-0879-889X>
galvassilieva@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-322>

УДК 612.812



НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ЛОКОМОТОРНЫХ ТРЕНИРОВОК В ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

Н.Ю. Лысова[✉], О.А. Савенко, О.В. Котов

Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

Введение. Основным средством российской системы профилактики негативного влияния невесомости являются локомоторные тренировки, выполняющиеся по строго заданным протоколам, без индивидуального подхода и периодизации тренировочного процесса.

Цель. Изучение влияния периодизации локомоторных тренировок на работоспособность членов экипажей длительных космических миссий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 12 космонавтов. Космонавты были разделены на две группы: группа БД ($n = 6$), участники которой выполняли локомоторные тренировки в строгом соответствии со стандартной системой бортовой документации; группа ИД ($n = 6$), в которой выполнялись тренировки с использованием индивидуальных протоколов и периодизацией тренировочного процесса. Оценка физической работоспособности проводилась до космического полета (КП) и 3 раза в КП по результатам штатного ступенчатого локомоторного теста. Оценивали достигнутые скорости на наиболее интенсивных ступенях тестирования, пройденное за тест расстояние, пульсовую стоимость тестирования. Статистическая обработка проведена в программе Statistica10, использовали непараметрические методы описательной статистики.

Результаты. Было показано, что во второй части КП космонавты группы ИД достигали больших скоростей на ступенях среднего и быстрого бега, а также преодолевали большее расстояние на 18,5–20,7% ($p \leq 0,05$) и 5–12% ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой БД и с фоновым тестированием соответственно. Пульсовая стоимость нагрузки в группе ИД была ниже на протяжении всего КП по сравнению с фоновыми значениями и ниже по сравнению с группой БД во 2-й и 3-й полетной сессии.

Выводы. Использование периодизации и индивидуального подхода в условиях КП обладает большей профилактической эффективностью по сравнению со стандартными бортовыми тренировками.

Ключевые слова: космический полет; профилактика негативного влияния невесомости; физическая работоспособность; локомоторные тренировки; периодизация; индивидуальный подход

Для цитирования: Лысова Н.Ю., Савенко О.А., Котов О.В. Новые подходы к организации локомоторных тренировок в длительных космических полетах. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):197–204. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-322>

Финансирование: работа выполнена в рамках базовой тематики РАН 65.1.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало одобрения локального этического комитета в связи с тем, что работа проведена в рамках медицинского сопровождения космических полетов.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Лысова Наталья Юрьевна cehbr@list.ru

Статья поступила: 18.11.2024 **После доработки:** 20.03.2025 **Принята к публикации:** 18.04.2025 **Online first:** 04.06.2025

NEW APPROACHES TO THE ORGANIZATION OF LOCOMOTOR TRAINING DURING LONG-TERM SPACEFLIGHT

Nataliya Yu. Lysova[✉], Olga A. Savenko, Oleg V. Kotov

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Introduction. In Russia, locomotor training is the key approach to mitigating the negative effects of weightlessness. Locomotor training is performed according to strictly defined protocols, without individualization and periodization of the training process.

Objective. To study the effect of periodization of locomotor training on the performance of crewmembers during long-term space missions.

Materials and methods. The study involved 12 cosmonauts, who were divided into two groups. The first group (BD, $n = 6$) included the participants who performed locomotor training in strict accordance with the standard on-board documentation system. The second group (ID, $n = 6$) included the participants who performed training using individual protocols and periodization of the training process. The assessment of physical performance was carried out according to the results of a regular stepwise locomotive test prior to a spaceflight (SF) mission and three times during SF. The test evaluated the achieved speeds at the most intensive stages of testing, the distance traveled during the test, and heart beats per distance (pulse value performance). Statistical processing was carried out in Statistica 10; nonparametric methods of descriptive statistics were used.

Results. In the second part of SF, cosmonauts in the ID group reached higher speeds at the stages of medium and fast running and covered a greater distance by 18.5–20.7% ($p < 0.05$) and 5–12% ($p < 0.05$) compared with the BD group and with the baseline testing, respectively. The beats per distance in the ID group was lower throughout the SF compared to both the baseline values and the BD group in the 2nd and 3rd flight testing sessions.

Conclusions. In the conditions of SF, locomotor training programs based on periodization and individualization demonstrate a greater preventive effectiveness compared to standard on-board training.

Keywords: space flight; prevention of the negative effects of weightlessness; physical performance; locomotor training; periodization; individual approach

For citation: Lysova N.Yu., Savenko O.A., Kotov O.V. New approaches to the organization of locomotor training during long-term spaceflight. *Extreme Medicine.* 2025;27(2):197–204. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-322>

Funding: the work was carried out within the framework of the basic theme of RAS 65.1.

Compliance with the ethical principles: the study did not require the approval of the local ethics committee due to the fact that the work was carried out as part of the medical support of space flights.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Nataliya Yu. Lysova cehbr@list.ru

Received: 18 Nov. 2024 **Revised:** 20 Mar. 2025 **Accepted:** 18 Apr. 2025 **Online first:** 4 Jun. 2025

© Н.Ю. Лысова, О.А. Савенко, О.В. Котов, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных систем медицинского обеспечения длительных космических полетов (КП) является система профилактики негативного влияния невесомости, которая предназначена для поддержания уровня физической работоспособности членов длительных космических экспедиций, а также для ослабления симптомов микрогравитационного адаптационного синдрома и включает в себя комплекс мероприятий, позволяющих снизить негативный эффект или способствующих восстановлению измененной функции [1].

Одним из элементов данной системы в длительных КП являются физические тренировки, направленные на сохранение физической работоспособности и основных физических качеств. Использование физических тренировок в российской системе профилактики условно подразделяется на 3 этапа:

- первый — начальный этап адаптации к микрогравитации продолжительностью примерно 30 дней, на данном этапе физические тренировки выполняются с нагрузкой, составляющей 50% от рекомендованной, с последующим постепенным увеличением до рекомендованного уровня;
- на втором этапе (стабилизации) продолжительностью 110–130 дней в зависимости от длительности полета физические тренировки планируются по стандартной схеме, нагрузка на данном этапе существенно не меняется;
- на заключительном этапе, начинающемся за 30 дней до посадки, физические тренировки выполняются с увеличенной локомоторной нагрузкой, кроме того, применяются тренировки с отрицательным давлением на нижнюю часть тела [1, 2].

Стоит отметить, что в условиях КП и, в частности, на МКС выполнение физических тренировок ограничено имеющимися на борту средствами: беговая дорожка — основное средство, велоэргометр, нагрузочный силовой, силовой тренажер ARED (Advanced Resistive Exercise Device) американского сегмента МКС, эспандеры. В данном исследовании будут рассмотрены только режимы локомоторных тренировок с учетом периодизации физической нагрузки.

Периодизация — это циклическое упорядочение тренировочных упражнений в соответствии с принципами специфичности объема и интенсивности для достижения максимальной работоспособности во время наиболее важных этапов в физической подготовке. Применительно к КП этапами пилотируемой экспедиции, предъявляющими наибольшие требования к физической работоспособности космонавта, являются внекорабельная деятельность и возвращение на Землю. Периодизация физических тренировок необходима для управления физической работоспособностью путем снижения риска развития утомления и предотвращения снижения тренированности. Периодизация включает в себя долгосрочное (макро- и мезоциклы) и краткосрочное (микроциклы) планирование физических тренировок [3]. Циклическое изменение объема, интенсивности и видов упражнений в тренировочных циклах позволяет избежать эффекта перетренированности, а также способствует достижению пикового уровня физической работоспособности в соответствующие этапы КП [4].

В настоящее время локомоторные тренировки на беговой дорожке «БД-2» осуществляются согласно бортовой

документации в 4-дневном микроцикле, каждый день которого направлен на поддержание определенного физического качества: 1-й день — скорости, 2-й день — силы, 3-й день — выносливости, 4-й день микроцикла является днем активного отдыха, в который космонавты не выполняют тренировки совсем или выполняют их по собственному желанию [5, 6]. Более длительная периодизация в мезо- и макроциклах практически не осуществляется, вследствие чего данный подход противоречит современным представлениями о построении тренировочного процесса [7].

Цель исследования — изучение влияния периодизации локомоторных тренировок на работоспособность членов экипажей длительных космических миссий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 12 космонавтов — участников длительных космических экспедиций (средний возраст 42 ± 5 лет).

Участники были разделены на две группы в зависимости от выбранного подхода к выполнению локомоторных тренировок во время КП:

- группа БД (бортовая документация) ($n = 6$), в которой участники выполняли тренировки в строгом соответствии со стандартной системой, определенной бортовой документацией, по 4-дневному микроциклу, без периодизации тренировочного процесса, то есть с постоянной нагрузкой, за исключением первого месяца КП;
- группа ИД (индивидуальные тренировки) ($n = 6$); в ней участники выполняли локомоторные тренировки с использованием индивидуальных протоколов, разработанных специалистами по профилактике гипогравитационных нарушений и обеспечивающих периодизацию тренировочного процесса.

В индивидуальных протоколах группы ИД использовали интервальный метод тренировки, интенсивность используемых интервалов составляла 70–80% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрируемой в тесте (медицинское обследование 3) МО-3 [1] во время предполетного тестирования. В группе ИД космический полет представлял собой макроцикл, условно разделенный на 5–6 мезоциклов продолжительностью 4–5 недель в зависимости от задач и продолжительности полета. В данной группе применялся пирамидальный подход к периодизации: уменьшение объема и увеличение интенсивности нагрузки [8–10]. Кроме того, в группе ИД в середине КП (2–3-й мезоцикл) происходило запланированное снижение интенсивности физической нагрузки, а также использовались разгрузочные микроциклы при переходе к новому мезоциклу.

Оценка физической работоспособности была проведена на основе штатного медицинского теста МО-3. Данный тест выполнялся в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки (т.е. полотно дорожки перемещалось посредством силы ног космонавтов) и имел строгую временную структуру: 3 мин ходьбы, 2 мин медленного бега, 2 мин среднего бега, 1 мин быстрого бега и 3 мин ходьбы; скорости в данном тесте выбирались членами экипажей субъективно по самочувствию.

Локомоторные тренировки, а также тестирование МО-3 были выполнены на беговой дорожке БД-2 (Россия, ГНЦ РФ — ИМБП РАН). До КП тестирование выполнялось на полном аналоге беговой дорожки БД-2, но без системы

виброизоляции и тренировочно-нагрузочного костюма. ЧСС регистрировали с помощью ЧСС-монитора фирмы «Polar» (Polar Electro Oy, Финляндия).

Этапы исследования

Предполетный этап. Все космонавты-испытатели, принявшие участие в исследовании, выполнили тест МО-3 за 60–30 суток до КП (фоновое исследование).

Полетный этап. В процессе полета космонавты-испытатели выполняли тестирование в соответствии с приведенными сутками полета:

- 1-я полетная сессия — 40–50-е сутки КП;
- 2-я полетная сессия — 80–100-е сутки КП;
- 3-я полетная сессия — 130–150-е сутки КП.

Результаты тестирования анализировались по группам, описание которых представлено выше.

Анализировали пройденное в тесте расстояние, максимальные скорости локомоций на наиболее интенсивных ступенях: средний и быстрый бег. Ступень среднего бега (3-я предмаксимальная ступень нагрузки в тесте МО-3), выполняемая со скоростью, которую космонавты определяют для себя как средней интенсивности; в нашем исследовании средняя скорость локомоций на данной ступени составляла 8 км/ч. Ступень быстрого бега (4-я ступень в тесте МО-3), выполняемая с максимальной интенсивностью; в нашем исследовании средняя скорость локомоций на данной ступени составляла 9,5 км/ч.

В качестве интегрального показателя работоспособности была рассчитана пульсовая стоимость как отношение суммы ЧСС за тест к пройденному расстоянию:

$$ПС = \frac{\sum HR}{S},$$

где ПС — пульсовая стоимость;
 $\sum HR$ — сумма ЧСС во время теста (уд/мин);
 S — расстояние, пройденное во время теста (м).

Следует отметить, что величина осевой нагрузки при выполнении тестирования в условиях космического полета была существенно ниже, чем на Земле (60–70% от веса тела), однако мы не можем внести данный параметр в формулу пульсовой стоимости, так как его влияние на ответ ЧСС, по всей видимости, нелинейно, учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами по данному параметру (рис. 1); группы подлежат сравнению между собой.

Кроме того, нами был рассчитан пульсовой долг как разница между суммой ЧСС в течение 5 мин восстановления и ЧСС покоя перед началом тестирования.

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10, использовали непараметрические методы описательной статистики, при сравнении показателей внутри группы — *T*-критерий Вилкоксона, с поправкой Беньямини-Йекутили [11], при сравнении между группами — *U*-критерий Манна-Уитни. Рассчитывалась медиана *Me*, межквартильный размах, а также проценты изменения относительно фона. Для более полного описания выборки дополнительно представлены выбросы — значения, которые сильно отличаются от выборки, и экстремумы — крайние значения в выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения объема и интенсивности нагрузки в группах БД и ИД мы рассмотрели средние расстояния, пройденные за каждую тренировку, и расстояния, пройденные в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки. Количество тренировок у космонавтов обеих групп было практически идентично: таким образом, среднее расстояние, пройденное за тренировку, может свидетельствовать об объеме выполненной работы.

Нами не было выявлено различий между группами по среднему расстоянию, пройденному за тренировку, на протяжении всего КП (рис. 2).

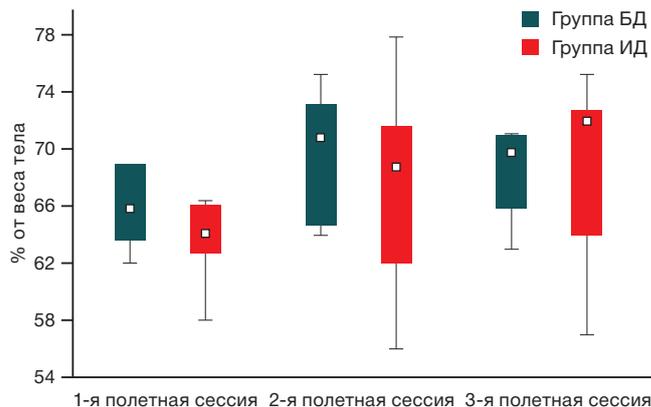


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Величина осевой нагрузки в группах при выполнении теста МО-3

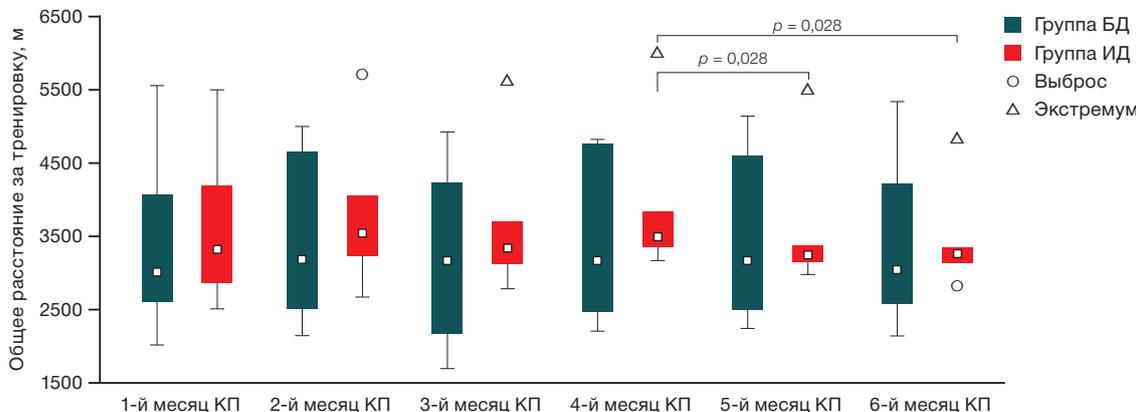


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Общее расстояние за тренировку

Примечание: данные представлены в виде медианы (*Me*) значений нижнего и верхнего квартилей *Q* [25–75%].

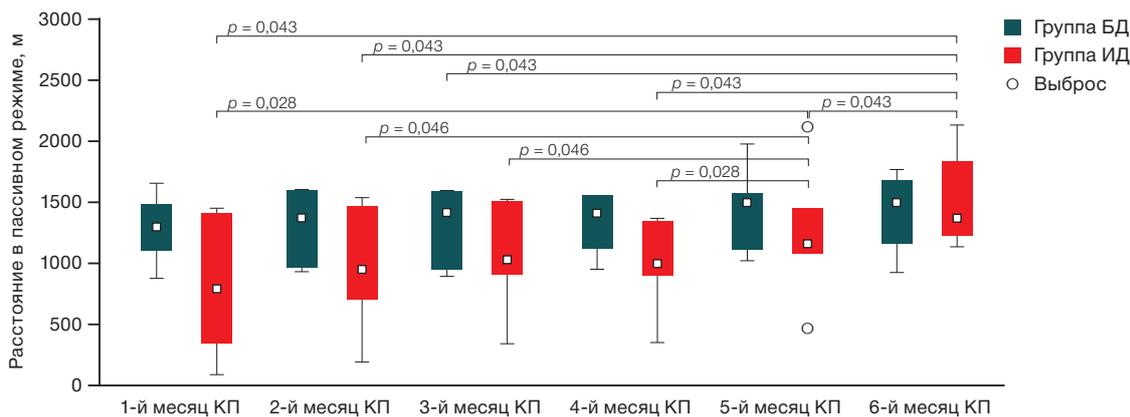


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Расстояние, пройденное в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) значений нижнего и верхнего квартилей Q [25–75%].

Среднее расстояние, пройденное за тренировку в группе ИД, в первый месяц полета составляло 3326 м, ко второму месяцу полета оно увеличилось на 6,6% и составило 3547 м. В третьем месяце полета происходило снижение данного показателя на 5,8% до 3341 м по сравнению со вторым месяцем КП. В четвертом месяце полета для осуществления волнообразности тренировочной нагрузки пройденное расстояние увеличивалось на 4,3% по сравнению с предыдущим месяцем КП, что соответствовало 3484 м. На пятый месяц полета данный показатель снижался на 7% до 3241 м и значительно отличался от четвертого месяца ($p \leq 0,05$). В шестом месяце КП среднее расстояние, пройденное в тренировке, составляло 3261 м и также значительно отличалось от данного показателя в четвертом месяце КП ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

В группе БД в первый месяц КП среднее расстояние за тренировку составляло 3018 м. Во второй месяц КП данный показатель увеличивался на 5,1% и составлял 3172 м. Далее (в третьем, четвертом и пятом месяцах КП) изменения пройденного расстояния составляли менее 1%; на шестом месяце КП данный показатель снижался на 3,8% в сравнении с пятым месяцем и составлял 3055 м.

Для оценки интенсивности нагрузки мы использовали расстояние, пройденное в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки. Данный режим является наиболее нагрузочным по сравнению с активным режимом, так

как его выполнение требует приложения дополнительного усилия 3,5 кгс [12]. Кроме того, общее время тренировки оставалось неизменным, а расстояние, пройденное в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки, зависело от скорости и от времени выполнения данного режима. С учетом вышесказанного мы считаем, что изменение расстояния, пройденного в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки за тренировку, может свидетельствовать об изменении интенсивности нагрузки. Данные по среднему расстоянию, пройденному в активном режиме работы полотна беговой дорожки, не рассматривались, так как он является менее нагрузочным, и его представление с точки зрения интенсивности будет являться менее показательным.

На протяжении всего КП значимых различий между группами по среднему расстоянию, пройденному в пассивном режиме, зафиксировано не было (рис. 3).

В группе ИД от первого к третьему месяцу КП происходило увеличение расстояния, пройденного в пассивном режиме (рис. 3). В первый месяц КП данный показатель составлял 787 м, во второй — 955 м, в третий — 1024 м. На четвертый месяц КП в соответствии с периодизацией тренировочного процесса происходило уменьшение расстояния, пройденного в пассивном режиме, до 1004 м. На пятом месяце КП происходило увеличение данного показателя на 15,9% по сравнению с четвертым месяцем, до 1167 м; этот показатель также был значительно выше, чем во все предыдущие месяцы КП ($p \leq 0,05$). На шестой месяц полета пройденное расстояние в пассивном режиме работы полотна беговой дорожки увеличивалось на 17,7% относительно пятого и составляло 1369 м, этот показатель также был значительно выше ($p \leq 0,05$), чем во все предыдущие месяцы КП (рис. 3).

В группе БД данный показатель менялся не столь значительно на протяжении всего КП. В первый месяц он составлял 1297 м, во второй — 1367 м (+5,5%), в третий — 1418 м (+3,7%), в четвертый — 1413 м (-0,3%), в пятый — 1494 м (+5,7%), в шестой — 1497 м (+0,2%).

Пройденное до полета расстояние в тесте МО-3 между группами не отличалось и составляло в группе ИД 1144,5 м, в группе БД — 1095 м (рис. 4).

В первой полетной сессии в группе ИД происходило увеличение пройденного расстояния на 6,9% (1202,5 м) по сравнению с фоном. В группе БД происходило снижение пройденного расстояния на 7,3% (1040 м) по сравнению с предполетным обследованием, при этом

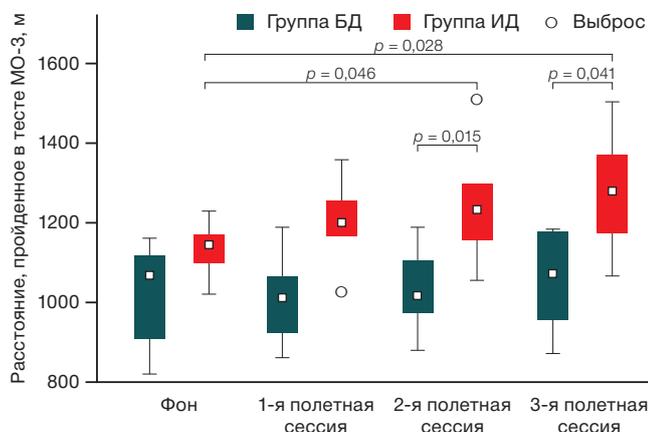


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Расстояние, пройденное в тесте МО-3

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) значений нижнего и верхнего квартилей Q [25–75%].

значимых различий между группами зарегистрировано не было. Во второй полетной сессии в группе ИД происходило дальнейшее увеличение пройденного расстояния (1234,5 м), что было значимо выше по сравнению с фоновым тестированием ($p \leq 0,05$). В группе БД пройденное расстояние практически не менялось, при этом данный показатель был значимо ниже по сравнению с группой ИД ($p \leq 0,05$) и составлял 1022 м. В третьей полетной сессии происходило увеличение пройденного расстояния в обеих группах: в группе ИД оно составило 1281 м и было значимо выше по сравнению с фоновыми значениями и по сравнению с группой БД ($p \leq 0,05$). В группе БД данный показатель составил 1126 м, что практически соответствовало предполетному значению (рис. 4).

Скорость локомоций на ступени быстрого бега до полета в группе ИД составляла 9,65 км/ч, в группе БД — 9,2 км/ч; при этом значимых различий между группами зарегистрировано не было (рис. 5). В первой полетной сессии в группе ИД происходило увеличение данного показателя на 5,2% (10,15 км/ч) по сравнению с фоном, в то же время в группе БД выявлено снижение скорости на 4,9% (8,7 км/ч) по сравнению с фоновым тестированием.

Во второй полетной сессии в группе ИД происходило дальнейшее увеличение скорости на ступени быстрого бега до 10,45 км/ч ($p \leq 0,05$), что на 8,3% выше относительно значения фонового тестирования. В группе БД данный показатель составлял 8,9 км/ч, при этом между группами было зарегистрировано значимое различие по данному показателю ($p \leq 0,05$). В третьей полетной сессии скорость локомоций на ступени быстрого бега в группе ИД составляла 10,35 км/ч и была значимо выше по сравнению с группой БД, где данный показатель составил 8,95 км/ч.

На ступени среднего бега до КП значимых различий между группами выявлено не было (рис. 6). Вместе с тем в группе ИД скорость локомоций от сессии к сессии увеличивалась и составляла: 8,2 км/ч в фоновом тестировании, 8,45 км/ч в первой полетной сессии, 8,63 км/ч во второй полетной сессии, 8,78 км/ч в третьей полетной сессии; во второй и третьей полетных сессиях были показаны значимые различия по сравнению с фоном ($p \leq 0,05$).

В группе БД скорость локомоций на ступени среднего бега на протяжении всего КП была снижена относительно

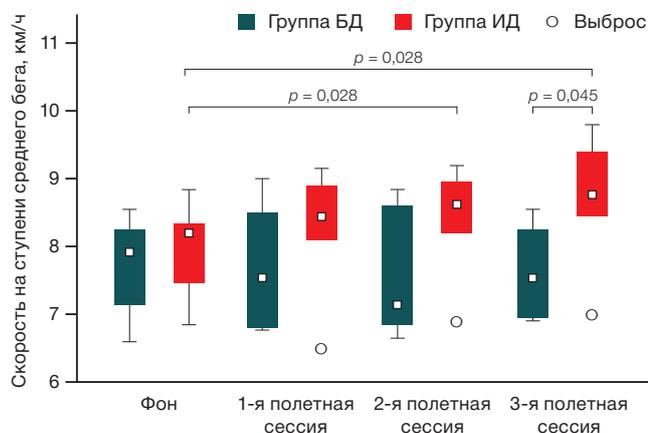


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 6. Скорость локомоций на ступени среднего бега в тесте МО-3
Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) значений нижнего и верхнего квартилей Q [25–75%].

фона на 4,7–8,7 %, а именно: 7,55 км/ч в первой полетной сессии, 7,15 км/ч во второй полетной сессии, 7,55 км/ч в третьей полетной сессии против фоновых значений 7,93 км/ч. К тому же в третьей полетной сессии в группе БД скорость была значимо ниже по сравнению с группой ИД (рис. 6).

Пульсовая стоимость нагрузки в тестировании до полета между группами значимо не отличалась. В группе ИД данный показатель до полета составлял 1,48 уд/мин/м, в группе БД — 1,54 уд/мин/м (рис. 7).

В КП в группе ИД во всех полетных сессиях зафиксировано значимое снижение пульсовой стоимости по сравнению с фоном: в первой полетной сессии она составляла 1,35 уд/мин/м (-8,8%), во второй — 1,28 уд/мин/м (-13,2%), в третьей — 1,31 уд/мин/м (-11,3%). В группе БД данный показатель имел тенденцию к снижению, однако уровня значимости не достигал ни в одной полетной сессии и составлял: 1,44 уд/мин/м в первой полетной сессии (-6,7%), 1,48 уд/мин/м — во второй (-4,2%) и 1,43 уд/мин/м — в третьей (-7,1%). Кроме того, во второй и третьей полетных сессиях в группе ИД пульсовая стоимость нагрузки была значимо ниже по сравнению с группой БД (рис. 7).

По показателю «пульсовой долг» нами не было обнаружено статистически значимых различий как между группами, так и внутри групп.

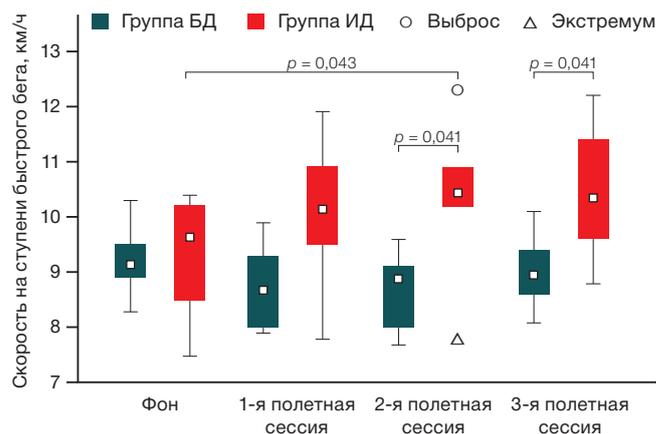


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Скорость локомоций на ступени быстрого бега в тесте МО-3
Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) значений нижнего и верхнего квартилей Q [25–75%].

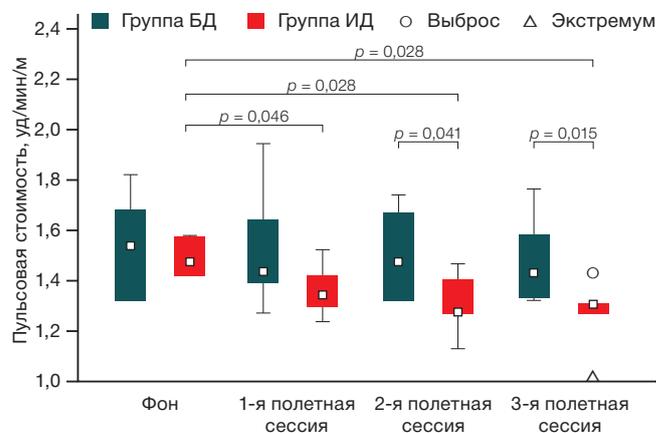


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 7. Пульсовая стоимость нагрузки в тесте МО-3
Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) значений нижнего и верхнего квартилей Q [25–75%]; p — уровень статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Длительное пребывание в условиях КП приводит к снижению уровня физической работоспособности [13]. Снизить негативные эффекты факторов КП позволяют физические тренировки, к тому же важными являются как сами средства, так и организация тренировочного процесса, в том числе его периодизация. Применение периодизации физической нагрузки в условиях длительного КП за счет принципа волнообразности было предложено специалистами, разработавшими российскую систему профилактики [14]. Кроме того, разработчики данной системы отмечали необходимость индивидуального подхода с учетом избирательного отношения членов экипажей к рекомендованным средствам и методам физической тренировки [14]. Важно отметить, что в нашем исследовании рассматривали только тренировки, выполняемые на беговой дорожке, вместе с тем применение других средств профилактики также оказывало эффект на уровень физической работоспособности членов экипажей. Однако выполнение тренировок на велоэргометре и силовом тренажере было схожим в обеих группах, кроме того, данные тренировки выполнялись через день, в то время как тренировки на беговой дорожке выполнялись ежедневно и, соответственно, оказывали больший эффект на физическую работоспособность членов экипажей.

В нашем исследовании было показано, что в группе БД в первой полетной сессии, несмотря на сниженную осевую нагрузку, происходило уменьшение изучаемых показателей (пройденного расстояния, скорости локомоций на ступенях быстрого и среднего бега), свидетельствующих о снижении физической работоспособности. В дальнейшем в ходе полета происходило незначительное увеличение данных показателей, за исключением скорости на ступени среднего бега, что свидетельствовало о некотором восстановлении работоспособности. В группе ИД пройденное расстояние и скорость локомоций увеличивались в первой полетной сессии по сравнению с фоном.

Результаты, полученные в группе БД, согласуются с результатами других исследователей, показавших, что в полете индекс работоспособности снижается на раннем этапе, но постепенно нормализуется с увеличением продолжительности полета, что, по всей видимости, связано с выполнением профилактических мероприятий [15].

Тест МО-3 можно представить как аналог теста Купера [16], в котором оценка работоспособности производится по пройденному расстоянию. Ступенчатая структура данного тестирования позволяет выделить наиболее значимые этапы, свидетельствующие о максимальной достигаемой мощности в тестировании, — средний и быстрый бег. Выполнение тестирования в пассивном режиме требует от членов экипажей дополнительного усилия 3,5 кгс для поддержания скорости полотна БД-2 [12], что в условиях КП значительно осложнено вследствие развивающейся мышечной атонии и атрофии [17]. Следует также отметить, что в условиях КП использование пассивного режима существенно затруднено из-за особенностей биомеханики движения на дорожке, находящейся на системе виброизоляции, и использования тренировочно-нагрузочного костюма. До КП при выполнении тестирования космонавты упираются руками в специальные поручни, расположенные

спереди на уровне плеч, благодаря чему проталкивают полотно дорожки назад. В условиях КП использование данных поручней невозможно из-за наличия пассивной системы виброизоляции. При дополнительной опоре руками спереди общий центр масс блока полотна беговой дорожки будет существенно смещаться вперед и выходить за пределы центра масс системы виброизоляции, что существенно увеличивает тангаж и приводит к наклону передней части полотна вниз, при этом задняя часть полотна поднимается и упирается в раму. Чтобы избежать данного эффекта, в качестве опоры космонавты используют тренировочно-нагрузочный костюм, что требует дополнительного наклона тела для создания силы, проталкивающей назад полотно дорожки, при этом длина шага существенно снижается.

Изменения пульсовой стоимости в КП, показанные в нашем исследовании, согласуются с результатами, полученными Moore et al. [15]. Постепенное снижение пульсовой стоимости нагрузки в КП свидетельствовало о повышении работоспособности, при этом в группе ИД эти изменения были более выраженными. Снижение уровня физической работоспособности в течение первого месяца КП может быть обусловлено многими факторами [18]: снижением объема плазмы [19], снижением массы левого желудочка [20, 21], мышечной атрофией [22, 23]. Значимо более низкие показатели пульсовой стоимости в группе ИД начиная со второй полетной сессии могут свидетельствовать, что использование периодизации тренировочного процесса позволяет более эффективно сохранить мышечную силу и работоспособность в условиях КП.

В других космических агентствах периодизация физических тренировок проводится ограниченно. В National Aeronautics and Space Administration (NASA) в тренировках на беговой дорожке происходит постепенное увеличение осевой нагрузки с 60 до 80%; протоколы тренировок создаются индивидуально для каждого из членов экипажа, или астронавт выполняет тренировки по своему усмотрению. На силовом тренажере ARED используется периодизация тренировок, включающая 2 трехмесячных макроцикла. Каждый макроцикл состоит из 4 мезоциклов по 3 недельных микроцикла. Микроцикл состоит из 6 тренировок, выполняющихся с тяжелой (4 подхода, 6 повторений), легкой (4 подхода, 12 повторений) и средней (4 подхода, 8 повторений) нагрузкой последовательно, при этом используются 3 протокола тренировок. В мезоцикле тренировки варьируются таким образом, чтобы при выполнении каждого протокола использовался тяжелый, легкий и средний день. В каждом микроцикле происходит постепенное увеличение «веса» отягощения на 5% от повторного максимума. Во втором трехмесячном макроцикле «вес» отягощения увеличивается на основе значений, полученных за последние недели первого макроцикла [24].

В Европейском космическом агентстве весь период полета условно разделен на 3 этапа, как и в российской системе профилактики: начальный (первые 20 суток КП), основной (примерно 130–150 суток), заключительный (15–30 суток перед посадкой). На начальном этапе полета нагрузка на беговой дорожке и велоэргометре низкая и постепенно увеличивается по усмотрению экипажа. На силовом тренажере нагрузка составляет 50–60% от повторного максимума. На основном этапе происходит постепенное увеличение нагрузки на всех используемых средствах.

На заключительном этапе нагрузка поддерживается на высоком уровне, при этом увеличивается доля тренировок, выполняемых на силовом тренажере и беговой дорожке, и снижается количество тренировок на велоэргометре [25].

Таким образом, во всех рассматриваемых системах профилактики негативного влияния невесомости периодизация тренировочного процесса используется не в полном объеме. Основным подходом является постепенное увеличение нагрузки (скорость, величина осевой нагрузки, «вес» отягощения), вместе с тем ни в одной из рассматриваемых систем не учитываются различные фазы адаптации, а также разница во времени между восстановлением и адаптацией в ходе тренировочного процесса.

Литература / References

1. Григорьев АИ, Дитлайн ЛФ, Козловская ИБ, Соуин ЧФ. Профилактические мероприятия в кратковременных и длительных космических полетах. В кн.: Пестов ИД, Дитлайн ЛФ, ред. Космическая биология и медицина. *Здоровье, работоспособность, безопасность космических экипажей*. СПб.: Наука; 2001. С. 63–98. Grigorev AI, Ditley LF, Kozlovskaya IB, Souin ChF. Countermeasures in short-term and long-term space flights. In: Pestov ID, Ditley LF, ed. *Space biology and medicine. Health Performance safety of space crews*. Saint-Peterburg: Nauka; 2001. P. 63–98 (In Russ.).
2. Paladugu P, Ong J, Kumar R, Waisberg E, Zaman N, Kamran SA, Lee AG. Lower body negative pressure as a research tool and countermeasure for the physiological effects of spaceflight: a comprehensive review. *Life Sciences in Space Research*. 2024;42:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2024.03.007>
3. Plisk SS, Stone MH. Periodization strategies. *Strength & Conditioning Journal*. 2003;25(6):19–37. <https://doi.org/10.1519/00126548-200312000-00005>
4. Haff GG. Roundtable discussion: Periodization of training. Part 1. *Strength & Conditioning Journal*. 2004;26(1):50–69. <https://doi.org/10.1519/00126548-200402000-00016>
5. Козловская ИБ, Пестов ИД, Егоров АД. Система профилактики в длительных космических полетах. *Авиакосм. и экол. мед.* 2008;42(6):66–73. Kozlovskaya IB, Pestov ID, Egorov AD The countermeasure system in long-duration space flights. *Aerospace and environmental medicine*. 2008;42(6):66–73 (In Russ.). EDN: [QBAVLZ](https://doi.org/10.1016/j.lssr.2024.03.007)
6. Фомина ЕВ, Лысова НЮ, Козловская ИБ. Профилактика неблагоприятного влияния невесомости. В кн.: Григорьев АИ, Ушаков ИБ, ред. Космическая медицина и биология. Сборник научных статей. М.: ИМБП; 2013. С. 61–79. Fomina EV, Lysova NYu, Kozlovskaya IB. Countermeasure of the negative effects of weightlessness. In: Grigorev AI, Ushakov IB, ed. *Space medicine and biology. Collection of scientific articles*. Moscow: IMBP, 2013. P. 61–79 (In Russ.).
7. Bompa TO, Buzzichelli C. *Periodization: theory and methodology of training*. 5th ed. USA: Human kinetics; 2019.
8. Issurin VB. New horizons for the methodology and physiology of training periodization. *Sports medicine*. 2010;40:189–206. <https://doi.org/10.2165/11319770-000000000-00000>
9. Casado A, González-Mohiño F, González-Ravé JM, Foster C. Training periodization, methods, intensity distribution, and volume in highly trained and elite distance runners: a systematic review. *International journal of sports physiology and performance*. 2022;17(6):820–33. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2021-0435>
10. Seiler S. What is best practice for training intensity and duration distribution in endurance athletes?. *International journal of sports physiology and performance*. 2010;5(3):276–91. <https://doi.org/10.1123/ijspp.5.3.276>
11. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of statistics*. 2001;1165–88. <https://doi.org/10.1214/aos/1013699998>
12. Ярманова ЕН, Козловская ИБ. Подходы к разработке тренажера «бегущая дорожка» для пилотируемых космических станций. М.: Петит; 2020. Yarmanova EN, Kozlovskaya IB. Approaches to the development of the treadmill simulator for manned space stations. Moscow: Petit; 2020 (In Russ.).
13. Hackney KJ, Scott JM, Hanson AM, English KL, Downs ME, Ploutz-Snyder LL. The astronaut-athlete: optimizing human performance in space. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2015;29(12):3531–45. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001191>
14. Григорьев АИ, Степанцов ВИ, Тишлер АВ, Михайлов ВМ, Пометов ЮД, Дорохова БР. Средства и методы профилактики неблагоприятного влияния невесомости. В кн.: Гуровский НН, ред. Результаты медицинских исследований, выполненных на орбитальном научно-исследовательском комплексе «Салют-6» — «Союз». М., 1986. С. 125–145. Grigorev AI, Stepantsov VI, Tishler AV, Mikhaylov VM, Pometov YuD, Dorokhova BR. Means and methods of countermeasure of the adverse effects of weightlessness. In: Gurovskiy NN, ed. *The results of medical research performed at the orbital research complex "Salyut-6" — "Soyuz"*. Moscow, 1986. P. 125–45 (In Russ.).
15. Moore AD, Lynn PA, Feiveson AH. The first 10 years of aerobic exercise responses to long-duration ISS flights. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2015;86(12):A78–86. <https://doi.org/10.3357/AMHP.EC10.2015>
16. Apte S, Troxler S, Besson C, Gremeaux V, Aminian K. Augmented Cooper test: Biomechanical contributions to endurance performance. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2022;4:935272. <https://doi.org/10.3389/fspor.2022.935272>
17. Виноградова ОЛ, Томиловская ЕС, Козловская ИБ. Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях. *Авиакосм. и экол. мед.* 2020;54(6):5–26. Vinogradova OL, Tomilovskaya ES, Kozlovskaya IB. The gravitational factor as the basis of the evolutionary adaptation of animal organisms to activity in Earth conditions. *Aerospace and environmental medicine*. 2020;54(6):5–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2020-54-6-5-26>
18. Pramanik J, Kumar A, Panchal L, Prajapati B. Countermeasures for Maintaining Cardiovascular Health in Space Missions. *Current Cardiology Reviews*. 2023;19(5):57–67. <https://doi.org/10.2174/1573403X19666230330083225>
19. Alfrey CP., Udden MM, Leach-Huntoon C, Driscoll T, Pickett MH. Control of red blood cell mass in spaceflight. *Journal of applied physiology*. 1996;81(1):98–104. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.98>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение локомоторных тренировок с учетом принципов периодизации и индивидуального подхода позволило членам экипажей выполнить тестирование с большей мощностью и с большим объемом работы по сравнению с тренировками, рекомендованными бортовой документацией.

Пульсовая стоимость нагрузки в тестировании в группе космонавтов, выполнявших индивидуальные тренировки, была ниже, несмотря на больший объем нагрузки и развиваемую мощность.

Таким образом, использование принципов периодизации и индивидуального подхода в условиях КП обладает большей профилактической эффективностью по сравнению со стандартными бортовыми тренировками.

20. Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, et al. Cardiac atrophy after bed rest and space-flight. *Journal of applied physiology*. 2001;91(2):645–53. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.645>
21. Shibata S, Wakeham DJ, Thomas JD, Abdullah SM, Platts S, Bungo MW, Levine BD. Cardiac effects of long-duration space flight. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(8):674–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.058>
22. Fitts RH, Colloton PA, Trappe SW, Costill DL, Bain JL, Riley DA. Effects of prolonged space flight on human skeletal muscle enzyme and substrate profiles. *Journal of applied physiology*. 2013;115(5):667–79. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2013>
23. Satcher RL, Fiedler B, Ghali A, Dirschl DR. Effect of Spaceflight and Microgravity on the Musculoskeletal System: A Review. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2024;32(12):535–41. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-23-00954>
24. Loehr JA, Williams ME, Petersen N, Hirsch N, Kawashima S, Ohshima H. Physical training for long-duration space-flight. *Aerospace medicine and human performance*. 2015;86(12):A14–23. <https://doi.org/10.3357/AMHP.EC03.2015>
25. Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, Weber T, Scott J, Castrucci F, et al. Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extreme physiology & medicine*. 2016;5:1–13. <https://doi.org/10.1186/s13728-016-0050-4>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.Ю. Лысова — проведение исследований, обработка данных, написание статьи; О.А. Савенко — медицинское сопровождение в космических полетах; О.В. Котов — организация исследования.

ОБ АВТОРАХ

Лысова Наталия Юрьевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-3697-3165>
cehbr@list.ru

Савенко Ольга Анатольевна
<https://orcid.org/0009-0005-6120-2743>
cool.savenko-olga@yandex.ru

Котов Олег Валериевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4784-7586>
kotov2710@gmail.com

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-251>

УДК 577.29



ПРИЗНАКИ РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ АНАЛИЗЕ ПРОТЕОМА КРОВИ ЖЕНЩИН-ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С 5-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИЕЙ

Д.Н. Каширина^{1,2}, Л.Х. Пастушкова¹, А.Г. Бржозовский^{1,2}, А.С. Кононихин^{1,2}, Е.Н. Николаев², И.М. Ларина¹¹ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия² Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

Введение. «Сухая» иммерсия, являясь моделью для воспроизведения физиологических эффектов невесомости, позволяет оценить изменения функций сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и других систем организма. Исследования протеома крови на основе масс-спектрометрии могут способствовать выявлению механизмов физиологической адаптации к факторам космического полета, моделируемых в «сухой» иммерсии.

Цель. Расширение научных представлений о молекулярных участниках острого периода адаптации физиологических систем к условиям моделируемой микрогравитации по данным протеомного анализа сухих пятен крови участниц 5-суточной «сухой» иммерсии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 8 здоровых женщин-добровольцев (средний возраст 30,0 ± 4,8 года). Белки крови анализировали по методу «сухих пятен крови»; использовали капиллярную кровь, высушенную на специальном бумажном фильтре (Perkin Elmer). Ферментное расщепление белков проводили с использованием трипсина (Thermo Scientific, США). Смеси триптических пептидов анализировали методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на хроматографе нано-ВЭЖХ Dionex Ultimate3000, совмещенном с масс-спектрометром TimsTOF Pro. Масс-спектрометрический анализ проводили с использованием метода параллельного накопления при последовательной фрагментации (PASEF). Полученные данные LC-MS/MS были полуколичественно проанализированы с помощью DIA-NN 1.8.1. Статистический анализ проводили в программе Statistica 12.

Результаты. Обнаружено, что молекулярный ответ на условия иммерсии связан с повышением уровней белков антиоксидантной защиты, активацией процессов катаболизма и пентозофосфатного пути. Уменьшались уровни отрицательных регуляторов эндопептидаз, белков гомеостаза железа. Выявленные повышенные уровни активаторов НАДФН-оксидазы свидетельствуют об активации НАДФН-оксидазы в условиях эксперимента. Эти результаты могут указывать на развитие окислительного стресса во время иммерсии.

Выводы. Выявленные молекулярные участники ответа женского организма на условия иммерсии могут предоставить информацию о сигнальных путях и механизмах, задействованных в ответе на гипокинезию, и в последующем будут способствовать разработке фармакологических мер поддержки здоровья женщин-космонавтов. Эти результаты также могут быть полезны для понимания процессов, приводящих к неблагоприятным последствиям у людей с низким уровнем двигательной активности.

Ключевые слова: «сухая» иммерсия; протеом; хромато-масс-спектрометрия; сухие пятна крови; окислительный стресс

Для цитирования: Каширина Д.Н., Пастушкова Л.Х., Бржозовский А.Г., Кононихин А.С., Николаев Е.Н., Ларина И.М. Признаки развития окислительного стресса при анализе протеома крови женщин-добровольцев в эксперименте с 5-суточной «сухой» иммерсией. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):205–212. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-251>

Финансирование: работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований FMFR-2024-0032. Хромато-масс-спектрометрический анализ проведен за счет гранта РНФ № 22-74-00069.

Благодарности: коллектив авторов выражает благодарность Г.Ю. Васильевой из ГНЦ РФ — ИМБП РАН за предоставленную возможность участвовать в эксперименте с 5-суточной иммерсией, который выполнялся с использованием уникальной научной установки «Трансгенбанк» при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Минобрнауки России в рамках проекта (соглашение № 075-15-2021-668 от 29.07.2021).

Соответствие принципам этики: протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией Института медико-биологических проблем РАН (протокол № 544 от 16.07.2020) и полностью соответствовал принципам Хельсинкской декларации 1964 г. Все участницы исследования добровольно подписали информированное согласие после объяснения им потенциальных рисков, преимуществ и характера предстоящего исследования.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Каширина Дарья Николаевна daryakudryavtseva@mail.ru

Статья поступила: 15.01.2025 **После доработки:** 10.04.2025 **Принята к публикации:** 28.04.2025 **Online first:** 04.06.2025

OXIDATIVE STRESS SIGNS IN BLOOD PROTEOME ANALYSIS OF FEMALE VOLUNTEERS IN FIVE-DAY DRY IMMERSION TEST

Daria N. Kashirina^{1,2}, Ludmila Kh. Pastushkova¹, Alexander G. Brzhozovskiy^{1,2}, Alexey S. Kononikhin^{1,2}, Evgeniy N. Nikolaev², Irina M. Larina¹¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia² Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

Introduction. Dry immersion is a model for reproducing the physiological effects of weightlessness. Such tests allow assessment of changes in the functions of the cardiovascular, musculoskeletal, and other body systems. Mass spectrometry instruments can be used for blood proteome analysis in order to establish mechanisms of physiological adaptation to spaceflight factors simulated in dry immersion tests.

Objective. To clarify molecular participants in the acute period of adaptation of physiological systems to the conditions of simulated microgravity according to proteome analysis of dry blood spots of participants in a five-day dry immersion test.

Materials and methods. The study involved eight healthy female volunteers (average age 30 ± 4.8 years). Blood proteins were analyzed using the method of dried blood spots; capillary blood dried on a special paper filter (Perkin Elmer) was used. The enzyme cleavage of proteins was performed using trypsin (Thermo Scientific, USA). Mixtures of tryptic peptides were analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) on a Dionex Ultimate 3000 nano-HPLC combined with a TimsTOF Pro mass spectrometer. Mass spectrometric analysis was performed using the method of parallel accumulation with sequential fragmentation (PASEF). The obtained LC-MS/MS data were semi-quantitatively analyzed using DIA-NN 1.8.1. Statistical analysis was performed in the Statistica 12 software package.

© Д.Н. Каширина, Л.Х. Пастушкова, А.Г. Бржозовский, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, И.М. Ларина, 2025

Results. The molecular response to immersion conditions was found to lead to increased levels of antioxidant defense proteins, activation of catabolism processes and the pentose phosphate pathway. The levels of negative regulators of endopeptidases and iron homeostasis proteins decreased. The revealed elevated levels of NADPH oxidase activators indicate activation of NADPH oxidase under experimental conditions. These results may indicate the development of oxidative stress during immersion.

Conclusions. The identified molecular participants in the female body's response to immersion conditions can provide information about the signaling pathways and mechanisms involved in the response to hypokinesia, and in the future will contribute to the development of pharmacological measures to support the health of female astronauts. These results may also be useful for understanding the processes leading to adverse effects in people with low levels of physical activity.

Keywords: dry immersion; proteome; chromatography-mass spectrometry; dry blood spots; oxidative stress

For citation: Kashirina D.N., Pastushkova L.Kh., Brzhozovskiy A.G., Kononikhin A.S., Nikolaev E.N., Larina I.M. Oxidative stress signs in blood proteome analysis of female volunteers in five-day dry immersion test. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):205–212. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-251>

Funding: the study was performed within the framework of fundamental research program FMFR-2024-0032. Gas-chromatography-mass spectrometry analysis was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-74-00069.

Acknowledgements: the authors express their gratitude to G.Y. Vasilyeva (Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences) for the opportunity to participate in the five-day immersion experiment, which was carried out using a unique scientific unit Transgenbank with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, project No. 075-15-2021-668 of 29.07.2021.

Compliance with the ethical principles: the research protocol was approved by the Bioethical Commission of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences. (Protocol No. 544 of 16.07.2020) in compliance with the principles of the 1964 Helsinki Declaration. All participants voluntarily signed an informed consent after having been explained the potential risks, benefits, and nature of the upcoming study.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Daria N. Kashirina daryakudryavtseva@mail.ru

Received: 15 Jan. 2025 **Revised:** 10 Apr. 2025 **Accepted:** 28 Apr. 2025 **Online first:** 4 Jun. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Эксперимент «Сухая» иммерсия является одной из лучших моделей для исследования влияния начального этапа космического полета (КП) на здоровье космонавтов. По сравнению с другими наземными моделями, такими как антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), «сухая» иммерсия (СИ) признана более адекватной, так как вызывает физиологические изменения, сходные с таковыми в начальном периоде космического полета как по характеру, так и по динамике развития [1]. «Сухая» иммерсия имитирует отсутствие опоры, иммобилизацию, гипокинезию и централизацию жидкостей организма, что также наблюдается во время космических полетов [2]. Данная модель позволяет оценить вызванные микрогравитацией изменения функций вестибулярного аппарата, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, соматосенсорной и других систем организма.

Считается, что одной из основных особенностей биологического ответа организма человека на условия космического полета является выраженный окислительный стресс, который может вызывать повреждение всех клеточных структур, включая ДНК. Окислительный стресс возникает, когда продукция свободных радикалов превышает естественные антиоксидантные возможности клетки [3]. Воздействие микрогравитации и космической радиации усиливает выработку клетками активных форм кислорода и азота (АФК, АФА), что нарушает функции сердечно-сосудистой системы и костной ткани [4]. Также было показано повышение уровня 8-оксогуанозина (продукта окисления ДНК) в моче у 59 астронавтов [5]. На физиологическом уровне окислительный стресс и окислительно-восстановительный дисбаланс способствуют связанным с космическим полетом нарушениям регуляции метаболизма сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем [6].

Во время наземных экспериментов также наблюдали увеличение показателей, свидетельствующих о развитии

окислительного стресса [7, 8] в результате либо повышенного образования активных форм кислорода, либо дисфункции антиоксидантных защитных систем [9]. Так, в АНОГ выявлено увеличение маркера окислительного повреждения ДНК 8-ОН-дезоксигуанозина, сопровождающееся увеличением экскреции маркеров резорбции костей [N-телопептида коллагена типа I (NTX), пиридиновых сшивок, дезоксипиридинолина] [8]. Рост запасов железа во время космического полета также связывают с увеличением окислительного повреждения ДНК и потерей костной массы [10]. Во время экспериментов с гипокинезией, помимо влияния на костный метаболизм, также растет выработка АФК в мышцах, что сопровождается изменениями в активности антиоксидантных систем [11].

В настоящее время активно изучаются механизмы действия микрогравитации и гипокинезии на физиологические системы человека, в том числе с помощью постгеномных методов. Исследования протеома на основе масс-спектрометрии, анализирующие динамические изменения белков крови, тканей и т.д., могут способствовать выявлению механизмов физиологической адаптации к факторам космического полета, моделируемым в СИ.

Так, ранее в эксперименте 5-дневной «сухой» иммерсии было выявлено повышение уровня свободного билирубина и миоглобина в сыворотке крови, что указывало на усиление гемолиза и миолиза. Также было показано увеличение уровней гепсидина, ферритина и гаптоглобина, что может быть связано с повышением уровня железа в сыворотке [12]. При сравнении изменений метаболизма железа у мужчин и женщин, подвергшихся 5-дневной СИ, выявлено повышение системной доступности железа и уровня гепсидина в сыворотке, что свидетельствует о неправильном распределении железа в этих условиях вне зависимости от пола испытуемого [13].

Вместе с тем были выявлены белки, уровни которых изменялись и после космических полетов, и в наземных экспериментах в условиях проведения 21-суточных

АНОГ и СИ, а именно: A1BG, A2M, SERPINA1, SERPINA3, SERPING1, SERPINC1, HP, CFB, TF. Это указывает на изменения в процессах, затрагиваемых микрогравитацией: гемостаза, дегрануляции тромбоцитов и белкового обмена [14]. В эксперименте 3-суточной иммерсии с участием женщин-добровольцев было установлено существенное изменение транскриптомного профиля в камбаловидной мышце человека, снижение тканевого дыхания, стимулируемого АДФ, однако без изменения содержания митохондриальных белков / дыхательных ферментов, что указывало на нарушение регуляции процессов клеточного дыхания. РНК с пониженной регуляцией были тесно связаны с функцией митохондрий, а также с метаболизмом липидов, гликолизом, передачей сигналов инсулина и различными переносчиками [15]. В этом же эксперименте при протеомном анализе сухих пятен крови выявлены внутриклеточные белки с повышенным уровнем экспрессии, которые включены в процессы пентозофосфатного шунта (PGM2, TKT, BPGM); в то же время понижался уровень внеклеточных белков (ALBU, APOA4, AGT, LUM, HPX, SERPINA7) [16].

Цель исследования — изучение молекулярных маркеров острого периода адаптации физиологических систем здоровых женщин к условиям моделируемой микрогравитации по данным протеомного анализа экстрактов сухих пятен крови участниц 5-суточной «сухой» иммерсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн эксперимента 5-суточной «сухой» иммерсии

Эксперимент «Сухая» иммерсия является моделью для наземного воспроизведения физиологических эффектов невесомости; он был организован ГНЦ РФ — ИМБП РАН и проводился на стенде института «Сухая иммерсия». В исследовании приняли участие восемь молодых здоровых женщин-добровольцев (средний возраст $30,0 \pm 4,8$ года). Каждая участница исследования добровольно подписала информированное согласие после объяснения ей потенциальных рисков, преимуществ и характера предстоящего исследования. Комиссией медицинских экспертов было подтверждено, что все испытуемые имели хорошее здоровье и нормальный индекс массы тела. Во время периода «сухой» иммерсии испытуемые не подвергались никаким дополнительным воздействиям, направленным на коррекцию адаптивных изменений в физиологических системах. В начале испытаний женщины-добровольцы были синхронизированы по фазе менструального цикла (фолликулярная фаза), чтобы избежать различий в гормональных эффектах на исследуемые параметры.

Сбор образцов капиллярной крови

Для анализа белков крови использовали капиллярную кровь, высушенную на специальном бумажном фильтре (Perkin Elmer) (так называемый метод сухих пятен крови). Преимущества данного метода — в его простоте и низкоконтрактности, что позволяет отбирать образцы с высокой скважностью. Образцы капиллярной крови были взяты у добровольцев за 2 сут до начала эксперимента (фон), на 1, 3 и 5-е сут во время эксперимента СИ и через 2 сут после окончания иммерсии (после СИ). Контролем служили

образцы, отобранные до иммерсии. Забор капиллярной крови у испытуемых проведен из концевой фаланги безымянного пальца автоматическим скарификатором. С помощью автоматической пипетки отбирали 20 мкл крови и помещали каплю крови на специальную фильтровальную бумагу, сушили в течение 2 ч и хранили при -20 °С.

Сухие пятна крови вырезали и помещали в микроцентрифужные пробирки. Затем белки экстрагировали, восстанавливали, алкилировали и осаждали, как описано [16]. Ферментное расщепление белков проводили с использованием трипсина (Thermo Scientific, США). Полученные смеси триптических пептидов анализировали методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на хроматографе нано-ВЭЖХ Dionex Ultimate3000 (Thermo Fisher Scientific, США), совмещенным с масс-спектрометром TimSTOF Pro (Bruker Daltonics, США). Пептиды разделяли с помощью насадочной эмиссионной колонки (C18, 25 см × 75 мкм × 1,6 мкм) (Ion Optics, Парквилл, Австралия) при скорости потока 400 нл/мин посредством градиентного элюирования 4–90% фазы В в течение 40 мин. Мобильная фаза А состояла из 0,1% муравьиной кислоты в воде, а мобильная фаза В — из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Масс-спектрометрический анализ осуществляли с использованием метода параллельного накопления при последовательной фрагментации (PASEF). Источник электрораспылительной ионизации (ESI) работал при напряжении на капилляре 1500 В, смещении концевой пластины 500 В при температуре 180 °С. Измерения проводились в диапазоне m/z от 100 до 1700 Th. Подвижность ионов находилась в диапазоне от 0,60 до 1,60 В/см². Общее время цикла составило 1,88 с, а количество сканирований PASEF MS/MS было установлено на 10.

Полученные данные LC-MS/MS были полуколичественно проанализированы с помощью DIA-NN 1.8.1. Заданные ограничительные параметры были следующими: точность масс фрагментов составляла $1,5e-05$ (MS2) и $2e-05$ (MS1); фермент — трипсин; максимальное число пропущенных связей — 3; фиксированная модификация — карбамидометил (C). Порог частоты ложных обнаружений (FDR) был установлен на уровне 0,01. Полуколичественный анализ производили с использованием нормализованных интенсивностей пиков в спектрах MS, что отражает относительные уровни белков в образцах.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 12 с помощью непараметрического теста Манна — Уитни (p -value < 0,05). Биологические процессы, в которых участвуют выявленные белки, были определены с помощью веб-ресурса STRING¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа протеома образцов сухих пятен крови женщин-добровольцев было идентифицировано 829 различных белков, в среднем в каждом образце выявляли около 700 белков. При сравнении уровня белков в каждой точке эксперимента на 1, 3 и 5-е сут иммерсии и после эксперимента (на 2-е сутки после окончания) относительно фона (за 2 сут до эксперимента) выявлено порядка 214 белков, относительные уровни которых достоверно менялись в те или иные сроки эксперимента, причем с удлинением срока эксперимента происходило статистически значимое возрастание различий

¹ Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) — база данных и веб-ресурс для поиска информации об известных и предсказанных белок-белковых взаимодействиях <https://string-db.org>

в количестве белков, отвечающих за различные патофизиологические процессы в организме.

Так, на 1-е сут иммерсии у женщин выявлено увеличение уровней 4 белков и снижение уровня 1 белка относительно фоновых уровней. На третьи сутки повышались уровни 18 белков и снижались уровни 28 белков относительно фона. На 5-е сутки уровни 43 белков повышались, а 32 белков снижались. В то же время оказалось неожиданным, что в восстановительном периоде было

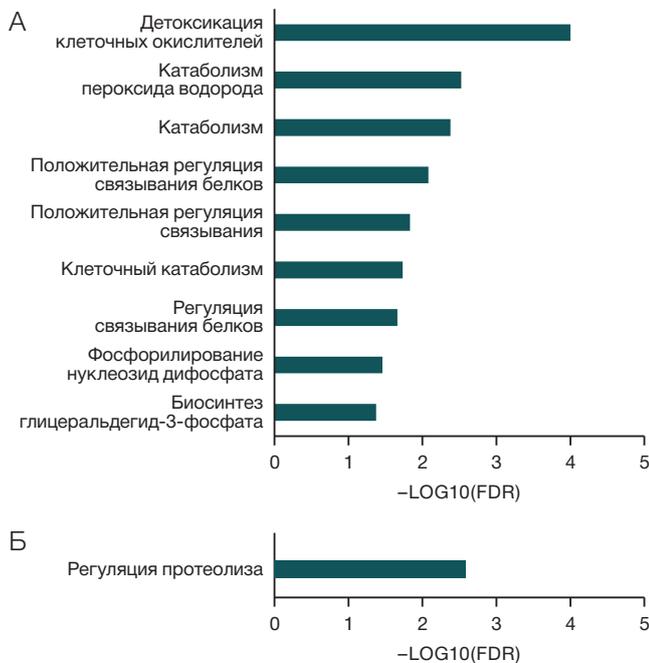


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Статистически значимо представленные биологические процессы, в которые вовлечены белки с измененным уровнем, по базе данных Gene Ontology: А — биологические процессы, к которым относятся все белки с достоверно повышенным во время иммерсии уровнем; Б — биологические процессы, к которым относятся все белки с достоверно сниженным во время иммерсии уровнем

обнаружено наибольшее число белков с изменившимся уровнем — 139: из них 59 белков с повышенным и 80 белков с пониженным относительно фона уровнем.

Для всех белков, относительные уровни которых повышались во время иммерсии, с использованием веб-ресурса String выявлено 9 биологических процессов по базе данных Gene Ontology (GO) (рис. 1А). Наиболее достоверным процессом оказался процесс детоксикации клеточных окислителей, к которым относились белки генов CAT, TXNDC17, PRDX1, TXN, TXNRD1, HBB, HBD. Некоторые из этих же белков участвовали в процессе катаболизма пероксида водорода (CAT, PRDX1, HBB, HBD). Также можно отметить процессы катаболизма и биосинтез глицеральдегид-3-фосфата, который является ключевым интермедиатом метаболизма гексоз во многих биохимических процессах: гликолизе, глюконеогенезе, пентозофосфатном шунте и т.д.

Среди биологических процессов, в которые вовлечены белки со сниженными во время иммерсии уровнями (HRG, F12, PEBP1, SERPINA10, AMBP, CLEC3B, USP9X, FN1, SERPINC1, GSN, PSMC2, SERPINA4), выявлен только один — регуляция протеолиза (рис. 1Б). Среди данных белков, участвующих в регуляции протеолиза, половина белков являлась ингибиторами протеаз (богатый гистидином гликопротеин (HRG); гиппокампа холинергический нейростимулирующий пептид (PEBP1); ингибитор протеазы, зависимой от белка Z (SERPINA10); легкая цепь ингибитора интер-альфа-трипсина (AMBP); антитромбин-III (SERPINC1); каллистратин (SERPINA4). Очевидно, что снижение ингибиторов протеаз будет способствовать усилению протеолиза в условиях иммерсии.

Наиболее статистически значимо изменялся биологический процесс детоксикации клеточных окислителей, который является частью антиоксидантной защиты, что характеризовалось повышением вовлеченных в этот процесс уровней белков. В таблице 1 перечислены белки антиоксидантной защиты, уровни которых изменялись в течение всего периода сухой иммерсии.

На рисунке 2 отображена схема вовлечения белков антиоксидантной защиты в ответ на условия иммерсии.

Таблица 1. Динамика изменений уровней белков антиоксидантной защиты во время и после сухой иммерсии в процентах относительно фоновых уровней

| Названия белков | Гены | Изменения уровней белков относительно фона, % | | | |
|--|---------|---|--------|--------|-----------------|
| | | Время проведения СИ, сут | | | |
| | | 1 | 3 | 5 | После окончания |
| Каталаза | CAT | 109,7 | 119,7* | 125,5* | 114,3 |
| Пероксиредоксин-1 | PRDX1 | 113,1 | 119,2* | 113,1* | 101,5 |
| Регуляторная субъединица глутамат-цистеиновой лигазы | GCLM | 112,9 | 119,1* | 124,0* | 114,0 |
| Белок 17, содержащий домен тиоредоксин | TXNDC17 | 101,4 | 130,7* | 121,7* | 118,5 |
| Тиоредоксинредуктаза 1, цитоплазматическая | TXNRD1 | 117,8 | 122,4 | 147,2* | 128,6 |
| Тиоредоксин | TXN | 118,1 | 114,7 | 150,6* | 123,8 |
| Субъединица гемоглобина дельта | HBD | 118,2 | 109,5 | 126,6* | 108,4 |
| Субъединица гемоглобина бета | HBB | 109,6 | 113,3 | 124,4* | 118,1* |
| Каталитическая субъединица глутамат-цистеиновой лигазы | GCLC | 108,6 | 112,6 | 111,9 | 125,8* |
| Субъединица гемоглобина тета-1 | HBQ1 | 103,5 | 126,7 | 128,4 | 143,7* |
| Супероксиддисмутаза | SOD1 | 112,6 | 118,5 | 115,2 | 134,2* |

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: * достоверные изменения относительно фоновых уровней (p -value < 0,05).

На третьи сутки СИ повышались уровни белка 17, содержащего тиоредоксиновый домен (TXNDC17), пероксиредоксина-1 (PRDX1), каталазы (CAT) и субъединицы модификатора глутамат-цистеиновой лигазы (GCLM), которые имеют пероксидазную активность и могут способствовать удалению клеточного пероксида водорода, являющегося активной формой кислорода и способного повреждать клеточные компоненты. На 5-е сутки к ответу вовлекались тиоредоксин (TXN) и тиоредоксинредуктаза 1 (TXNRD1). Восстановление тиоредоксина осуществляет тиоредоксинредуктаза, которая использует для этого одну молекулу НАДФН. Также в этот период повышались уровни бета- и дельта-субъединиц гемоглобина (HBB, HBD).

Молекулярный ответ на окончание иммерсии и возвращение к привычным условиям жизнедеятельности также ассоциировался с повышением уровней белков данного процесса. Так, повышалась супероксиддисмутаза (SOD1), бета- и тета-1-субъединицы гемоглобина (HBB, HBQ1), а уровни PRDX1, CAT, TXN, TXNDC17 и TXNRD1 восстанавливались до предэкспериментальных значений.

Также были выявлены процессы, ассоциированные с антиоксидантной защитой и окислительным стрессом, такие как пентозофосфатный путь, регуляция НАДФН-оксидазы и гомеостаз железа. Так, отметим достоверное повышение (p -value < 0,05) уровней белков пентозофосфатного пути (транскетолазы (ТКТ) и фосфоглюкомутазы-2 (PGM2) (рис. 3А), предположительно для образования одного из основных компонентов системы антиоксидантной защиты — НАДФН.

Кроме того, в нашем эксперименте после окончания иммерсии было выявлено достоверное повышение уровня субстрата 1 ботулинического токсина С3, связанного с Ras (RAC1), являющегося регуляторной субъединицей НАДФН-оксидазы и стимулирующего ее активность, относительно уровня до иммерсии (рис. 3Б). Еще одним регулятором НАДФН-оксидазы является CDC42 [17], который, по нашим данным, был повышен на 3-и сут СИ и после окончания иммерсии (рис. 3Б). В данной цепочке взаимодействий важным звеном является адаптерный белок бета-парвин PARVB (уровень был повышен на 3-и сут иммерсии), который играет роль в передаче сигналов интегрин-связанную киназу ILK (уровень был повышен только после окончания иммерсии) (рис. 3Б) и активации вышеупомянутых ГТФаз CDC42 и RAC1.

Также важно отметить снижение уровня белков гомеостаза ионов железа (каталитическая субъединица А протонной АТФазы V-типа (ATP6V1A), Во1А-подобный белок 2 (BOLA2)), которое мы наблюдали во время «сухой» иммерсии (рис. 3В). Стойкое снижение уровней этих белков начиная с 3-х сут иммерсии может указывать на изменения в метаболизме железа, вызванные условиями эксперимента.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Молекулярный ответ на условия 5-суточной иммерсии связан в первую очередь с повышением уровней белков антиоксидантной защиты и белков пентозофосфатного пути, важного для образования НАДФН. Интересно, что ранее в 3-суточной иммерсии мы также наблюдали повышение белков пентозофосфатного пути, в том числе вышеупомянутых PGM2 и ТКТ [18]. Так как материалом для протеомного исследования служили белковые экстракты сухих пятен крови (в которые, кроме белков плазмы, попадали и белки цитозоля разрушенных клеток крови), полагаем, что основной вклад в изменение данных белков внесли эритроциты как наиболее представленные клетки кровотока. В эритроцитах пентозофосфатный путь окисления глюкозы не связан с образованием энергии, но обеспечивает процессы анаболизма. В эритроцитах образуется только НАДФН как продукт пентозофосфатного пути. В этом случае пентоза не является конечным продуктом, а превращается в фосфогексозу, которая замыкает цикл или переходит в гликолиз, завершающий шунт. НАДФН является важным компонентом антиоксидантной защиты и необходим для регенерации глутатиона, который вместе с глутатионпероксидазой разрушает активные формы кислорода (АФК), а также для восстановления тиоредоксина при участии тиоредоксинредуктазы. Поскольку НАДФН образуется в эритроцитах только в реакциях пентозофосфатного шунта, повышение концентрации белков пентозофосфатного шунта может быть реакцией на окислительный стресс. Результаты исследований метаболизма эритроцитов, проводимых до и после КП, показали изменения в метаболическом статусе клеток, выразившиеся в снижении активности процессов восстановительной системы (снижение восстановленного глутатиона) [19], что подтверждает наше предположение.

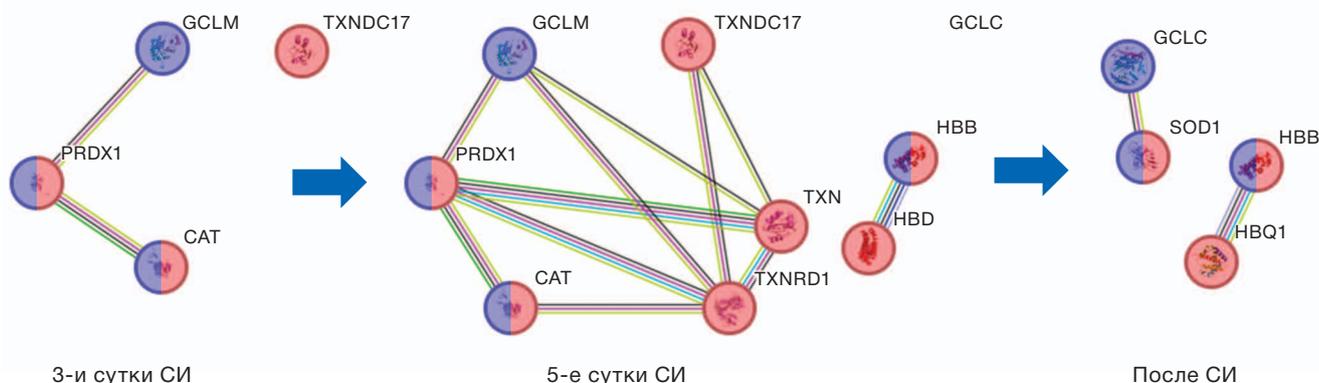


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Взаимосвязь белков антиоксидантной защиты

Примечание: красный цвет — белки детоксикации клеточных оксидантов; синий цвет — белки ответа на окислительный стресс; линии межбелковых взаимодействий: салатный — совместное упоминание в статьях (Co-Mentioned in Pubmed Abstracts); малиновый — взаимодействие белков определено экспериментально; черный — коэкспрессия белков; голубой — взаимодействие указано в проверенных базах данных; зеленый — близкое расположение генов белков; синий — совместная встречаемость генов белков; сиреневый — гомология белков.

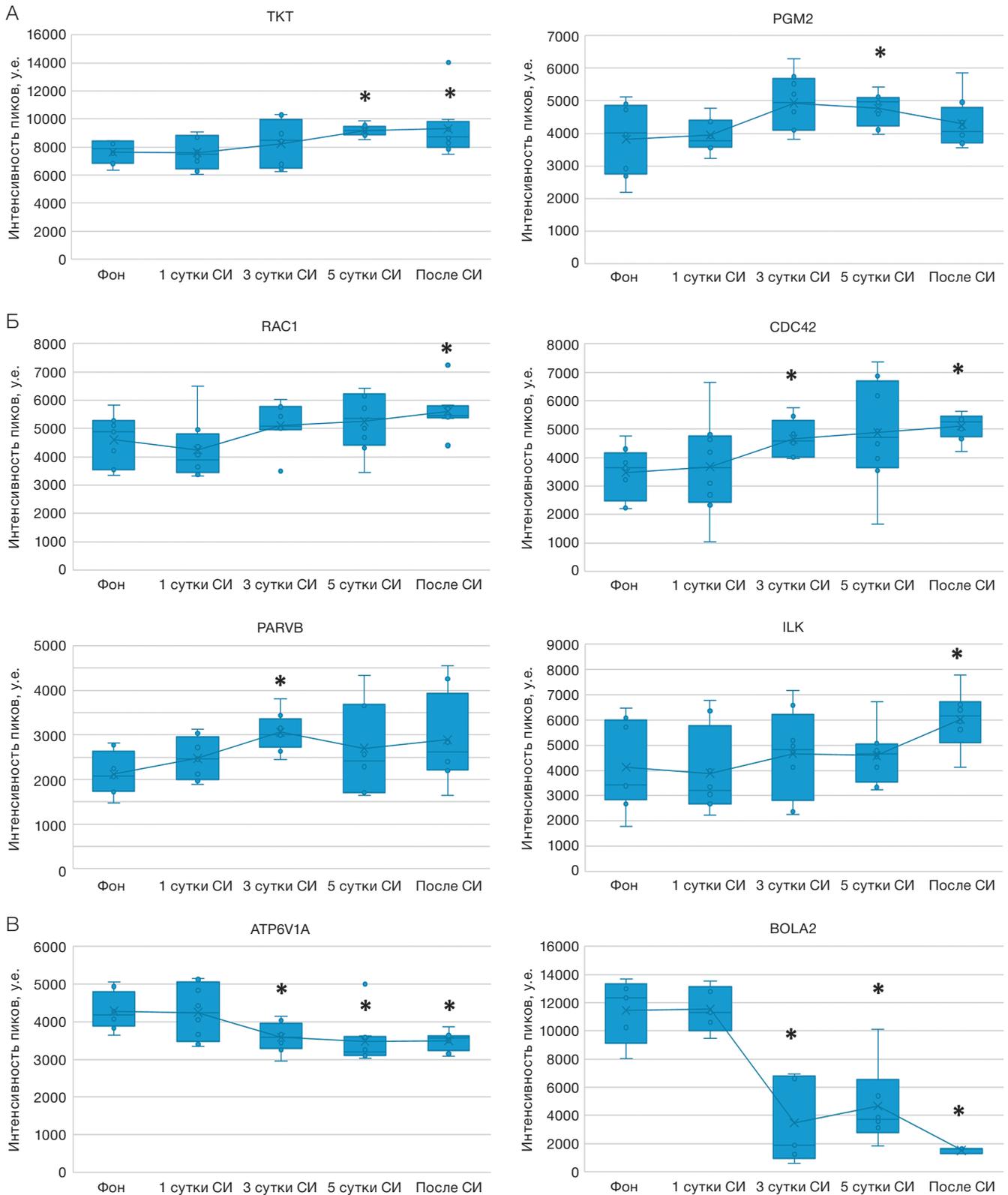


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Графики изменений уровней белков в сухих пятнах крови участников 5-суточной СИ

Примечание: А — динамика изменений уровней белков пентозофосфатного пути; Б — динамика изменений уровней регуляторов НАДФН-оксидазы; В — динамика изменений уровней белков метаболизма железа; * статистически значимые изменения p -value < 0,05; у.е. — условные единицы.

Было многократно показано, что отсутствие физической активности увеличивает выработку АФК в мышцах [11], активирует систему глутатиона [11, 20] и влияет на активность антиоксидантных систем [11]. Глутатион является компонентом одной из основных антиоксидантных

систем, стимулируемых как в мышцах, так и на системном уровне (в печени и эритроцитах) при активации окислительных процессов [21]. Поэтому клетке важно иметь достаточное количество НАДФН для восстановления глутатиона и защиты от окислительного стресса.

Полагаем, что главной причиной окислительного стресса, наблюдающегося и в КП, и в модельных экспериментах, являются последствия эффектов гиподинамии и гипокинезии в мышечной ткани. В мышечных волокнах имеются два основных источника АФК: митохондрии, образующие АФК при неполном сопряжении окисления и фосфорилирования [22], и НАДФН-оксидаза-2 (NOX-2), локализуемая в сарколемме и внутренних мембранах [23]. Показано, что разгрузка мышц приводит к снижению дыхания в митохондриях и изменению работы НАДФН-оксидазы-2.

НАДФН-оксидазы являются одним из основных источников активных форм кислорода (АФК) в клетках и до сих пор находятся в центре обширного исследовательского интереса благодаря своей исключительной функции по производству АФК в нормальных физиологических условиях.

Повышение уровней регуляторов НАДФН-оксидазы RAC1_HUMAN, CDC42, а также белков, передающих сигнал на эти ГТФазы, PARVB и ILK во время и после иммерсии, подтверждают роль НАДФН-оксидазы в генерации АФК в условиях гипокинезии и развитии окислительного стресса. Полагают, что окислительный стресс является одним из путей активации сигнальных путей, ответственных за снижение синтеза мышечных белков и активацию протеолиза, что впоследствии приводит к атрофии мышц [24, 25].

При современном образе жизни населения в городских агломерациях существует необходимость разработки средств предотвращения развития окислительного стресса и его последствий, вызванных низкой физической активностью. Важность такого заключения определяется тем, что отсутствие физической активности увеличивает выработку АФК клеточными компонентами сосудов и ухудшает эндотелий-зависимую вазорелаксацию, что может способствовать эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклероза. Установлено, что статины оказывают благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему, предотвращая сердечно-сосудистые заболевания за счет блокировки Rac1 и НАДФН-оксидазы, тем самым снижая генерацию АФК [26]. Стоит отметить, что противодействие окислительному стрессу также может уменьшить потерю мышечной массы при гиподинамии. Так, при моделировании гипокинезии на животных моделях добавление антиоксидантов предотвращало атрофию [27].

Второй причиной повышения уровня белков защиты от окислительного стресса, как и снижения уровня белков гомеостаза ионов железа (АТР6V1A, BOLA2), которые мы наблюдали во время «сухой» иммерсии (рис. 3B), может быть усиление гемолиза. Активация гемолиза была выявлена как в модельных экспериментах, так и во время КП [12, 28], хотя причины этого явления до сих пор неизвестны. Тщательную оценку статуса железа, а также гематологических реакций проводили в эксперименте с 5-суточной СИ, в котором участвовали 20 здоровых мужчин [12]. Было обнаружено, что иммерсия увеличивает концентрацию железа в селезенке, тогда как запасы железа в печени

не затрагивались. Секвестрации железа в селезенке сопутствовало повышение уровня гепсидина в крови, подавляющего всасывание железа в кишечнике. Увеличение в крови уровня неконъюгированного билирубина, который образуется в норме как результат расщепления белков, содержащих гем (гемоглобина, миоглобина), а также повышение уровня миоглобина подтверждают, что «сухая» иммерсия способствовала гемолизу и миолизу. Эти явления могут объяснять одновременное повышение уровней сывороточного железа и насыщение трансферрина, наблюдавшиеся в исследовании [12].

Метаболизм железа строго контролируется как на системном, так и на клеточном уровне. С одной стороны, железо необходимо для поддержания многих процессов в организме, с другой — перегрузка железом может привести к образованию высокореактивных частиц при взаимодействии лабильного железа с АФК, которые естественным образом производятся во время аэробного дыхания в дыхательной цепи митохондрий. Эти высокореактивные частицы индуцируют окислительный стресс. Предполагается, что перегрузка железом способствует развитию остеопороза и мышечной атрофии по описанному выше механизму [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярный ответ на условия 5-суточной иммерсии, выраженный в изменениях белкового состава экстрактов сухих пятен крови, связан с повышением уровней белков антиоксидантной защиты, процессов катаболизма, связывания белков, фосфорилирования нуклеозид дифосфатов, метаболизма интермедиатов гликолиза и пентозофосфатного пути; уменьшением уровней отрицательных регуляторов эндопептидаз, белков гомеостаза железа. Интересной находкой в данном исследовании явилась активация системы клеточных антиоксидантов. Повышенные уровни белков пентозофосфатного пути и антиоксидантной защиты могут указывать на развитие окислительного стресса во время иммерсии. Вклад в генерацию АФК может вносить и измененный метаболизм железа. Выявленные повышенные уровни активаторов НАДФН-оксидазы свидетельствуют об активации НАДФН-оксидазы в условиях гиподинамии.

Развитию окислительного стресса также может способствовать модификация процессов метаболизма железа и гемолиз, наблюдающиеся при моделировании эффектов микрогравитации и гипокинезии. Эти наблюдения подчеркивают необходимость пристального внимания к оценке метаболизма железа у пациентов с ограниченной подвижностью. Выявленные молекулярные участники ответа организма на условия иммерсии могут предоставить информацию о сигнальных путях и механизмах, задействованных в ответе на гипокинезию или моделируемую микрогравитацию, и в последующем будут способствовать разработке фармакологических мер поддержки здоровья как космонавтов, так и лиц с низким уровнем двигательной активности.

Литература / References

- Tomilovskaya E, Shigueva T, Sayenko D, Rukavishnikov I, Kozlovskaya I. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects. *Front. Physiol.* 2019;10:284. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00284>
- Navasiolava NM, Custaud M-A, Tomilovskaya ES, Larina IM, Mano T, Gauquelin-Koch G, et al. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011;111:1235–60. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1750-x>
- Spitz DR, Azzam EI, Li JJ, Gius D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unify-

ing concept in stress response biology. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2004;23:311–322.

<https://doi.org/10.1023/B:CANC.0000031769.14728.bc>

- Tahimic CGT, Globus RK. Redox signaling and its impact on skeletal and vascular responses to spaceflight. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2153. <https://doi.org/10.3390/ijms18102153>
- da Silveira WA, Fazelinia H, Rosenthal SB, Laiakis EC, Kim MS, Meydan C, et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight

- impact. *Cell*. 2020;183(5):1185–201.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.002>
6. Afshinnekoo E, Scott RT, MacKay MJ, Pariset E, Cekanaviciute E, Barker R, et al. Fundamental biological features of spaceflight: advancing the field to enable deep-space exploration. *Cell*. 2020;183(5):1162–84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.050>
 7. Debevec T, Pialoux V, Ehrstrom S, Ribon A, Eiken O, Mekjavic IB, Millet GP. FemHab: the effects of bed rest and hypoxia on oxidative stress in healthy women. *J. Appl. Physiol*. 2016;120(8):930–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00919.2015>
 8. Zwart SR, Oliver SA, Fesperman JV, Kala G, Krauhs J, Ericson K, Smith SM. Nutritional status assessment before, during, and after long-duration head-down bed rest. *Aviat. Space Environ. Med.* 2009;80(Suppl 5):A15–22. <https://doi.org/10.3357/asem.br07.2009>
 9. Wauquier F, Leotoing L, Coxam V, Guicheux J, Wittrant Y. Oxidative stress in bone remodelling and disease. *Trends Mol. Med.* 2009;15(10):468–77. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.08.004>
 10. Zwart SR, Morgan JLL, Smith SM. Iron status and its relations with oxidative damage and bone loss during long-duration space flight on the International Space Station. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98(1):217–23. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.056465>
 11. Agostini F, Dalla Libera L, Rittweger J, Mazzucco S, Jurdana M, Mekjavic IB, et al. Effects of inactivity on human muscle glutathione synthesis by a double-tracer and single-biopsy approach. *J. Physiol.* 2010;588(Pt 24):5089–104. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.198283>
 12. Nay K, Koechlin-Ramonatxo C, Rochdi S, Island ML, Orfila L, Treffel L, et al. Simulated microgravity disturbs iron metabolism and distribution in humans: Lessons from dry immersion, an innovative ground-based human model. *FASEB J.* 2020;34(11):14920–9. <https://doi.org/10.1096/fj.202001199RR>
 13. Horeau M, Navasiolava N, Van Ombergen A, Custaud MA, Robin A, Ropert M, et al. Dry immersion rapidly disturbs iron metabolism in men and women: results from the VIVALDI studies. *NPJ Microgravity*. 2024;10(1):68. <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00399-z>
 14. Brzhozovskiy AG, Kononikhin AS, Pastushkova LC, Kashirina DN, Indeykina MI, Popov IA, et al. The effects of spaceflight factors on the human plasma proteome, including both real space missions and ground-based experiments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(13):3194. <https://doi.org/10.3390/ijms20133194>
 15. Popov DV, Makhnovskii PA, Zgoda VG, Gazizova GR, Vepkhvadze TF, Lednev EM, et al. Rapid changes in transcriptomic profile and mitochondrial function in human soleus muscle after 3-day dry immersion. *J. Appl. Physiol* (1985). 2023;134(5):1256–64. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00048.2023>
 16. Kashirina D, Brzhozovskiy A, Sun W, Pastushkova L, Popova O, Rusanov V, et al. Proteomic characterization of dry blood spots of healthy women during simulation of the microgravity effects using dry immersion. *Front. Physiol.* 2022;12:75329. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.753291>
 17. Wang X, Ke Z, Chen G, Xu M, Bower KA, Frank JA, et al. Cdc42-dependent activation of NADPH oxidase is involved in ethanol-induced neuronal oxidative stress. *PLoS One*. 2012;7(5):e38075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038075>
 18. Каширина ДН, Пастушкова ЛХ, Бржозовский АГ, Кононихин АС, Николаев ЕН, Ларина ИМ. Эффекты 3-суточного иммерсионного воздействия на протеом крови женщин добровольцев. *Авиакосм. Экол. Мед.* 2023;57(2):47–56. Kashirina DN, Pastushkova LKh, Brzhozovsky AG, Kononikhin AS, Nikolaev EN, Larina IM. Effects of 3-day immersion exposure on the blood proteome of female volunteers. *Aviakosm. Ecol. Med.* 2023;57(2):47–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2023-57-2-47-56>
 19. Иванова СМ, Лабетская ОИ. Метаболизм эритроцитов. В кн. Орбитальная станция «Мир». Т.1. М.: Аником. 2001;612–5. Ivanova SM, Labetskaya OI. Metabolism of erythrocytes. In: Orbital station “Mir”. Vol. 1. Moscow: “Anikom”, 2001;612–5 (In Russ.).
 20. Dalla Libera L, Ravara B, Gobbo V, Tarricone E, Vitadello M, Biolo G, et al. A transient antioxidant stress response accompanies the onset of disuse atrophy in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009;107(2):549–57. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00280.2009>
 21. Dobrowolny G, Aucello M, Rizzuto E, Beccafico S, Mammucari C, Boncompagni S, et al. Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity. *Cell Metab.* 2008;8(5):425–36. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.09.002>
 22. Hyatt H, Deminice R, Yoshihara T, Powers SK. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: A review of the causes and effects. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019;662:49–60. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.11.005>
 23. Henriquez-Olguin C, Boronat S, Cabello-Verrugio C, Jaimovich E, Hidalgo E, Jensen TE. The emerging roles of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 in skeletal muscle redox signaling and metabolism. *Antioxid. Redox Signal.* 2019;31:1371–410. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7678>
 24. Shenkman BS. How postural muscle senses disuse? Early signs and signals. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(14):5037. <https://doi.org/10.3390/ijms21145037>
 25. Powers SK, Kavazis AN, McClung JM. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J. Appl. Physiol.* 2007;102:2389–97. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01202.2006>
 26. Kwok JM, Ma CC, Ma S. Recent development in the effects of statins on cardiovascular disease through Rac1 and NADPH oxidase. *Vascul. Pharmacol.* 2013;58(1–2):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.10.003>
 27. Momken I, Stevens L, Bergouignan A, Desplanches D, Rudwill F, Chery I, et al. Resveratrol prevents the wasting disorders of mechanical unloading by acting as a physical exercise mimetic in the rat. *FASEB J.* 2011;25(10):3646–60. <https://doi.org/10.1096/fj.10-177295>
 28. Trudel G, Shahin N, Ramsay T, Laneuville O, Louati H. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. *Nat. Med.* 2022;28(1):59–62. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01637-7>
 29. Reardon TF, Allen DG. Iron injections in mice increase skeletal muscle iron content, induce oxidative stress and reduce exercise performance. *Exp. Physiol.* 2009;94:720–30. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.046045>
 30. Tsay J, Yang Z, Ross FP, Cunningham-Rundles S, Lin H, Coleman R, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood*. 2010;116(14):2582–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-260083>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.Н. Каширина — написание статьи, статистическая обработка результатов хромато-масс-спектрометрии, биоинформатический анализ данных; Л.Х. Пастушкова — дизайн исследования, сбор проб капиллярной крови; А.Г. Бржозовский — хромато-масс-спектрометрический анализ, идентификация белков; А.С. Кононихин — анализ протеомных данных, обсуждение дизайна статьи; Е.Н. Николаев — обработка протеомных данных, обсуждение статьи; И.М. Ларина — написание статьи, статистический анализ данных, утверждение окончательного варианта рукописи.

ОБ АВТОРАХ

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

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

Бржозовский Александр Геннадьевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1128-1795>
agb.imbp@gmail.com

Кононихин Алексей Сергеевич, канд. физ.-мат. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2238-3458>
konoleha@yandex.ru

Николаев Евгений Николаевич, д-р физ.-мат. наук
ennikolaev@rambler.ru

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

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-2-213-219>

УДК 616.248



ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Пыжьянова¹, С.В. Зайцева^{2,3}, А.Ю. Томилова^{1,2}, А.А. Ибрагимова¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия³ Российский университет медицины, Москва, Россия

Введение. В терапии детей с неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) активно используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В России для лечения детей и подростков с БА зарегистрировано несколько ГИБП: антииммуноглобулин Е (IgE) (омализумаб), антиинтерлейкин 5 (IL-5/анти-IL-5Rα) (Меполизумаб[®]) и анти-IL-4Rα (Дупилумаб[®]). Выбор ГИБП зависит от фенотипа и эндотипа БА. Однако в педиатрической практике определение эндотипа БА затруднительно, в связи с чем поиск эффективного препарата остается непростой задачей. По этой причине существует вероятность недостаточной эффективности рекомендованной дорогостоящей терапии и необходимости пересмотра лечения ГИБП в соответствии с фенотипическими особенностями заболевания.

Описание клинического случая. В работе представлено динамическое наблюдение за ребенком 7 лет с тяжелым течением БА и сопутствующим atopическим дерматитом (АтД), получающим в терапии ГИБП. Исходным биологическим препаратом был омализумаб. В последующем в связи с недостаточным контролем симптомов заболевания и обострением тяжелого atopического дерматита проведено переключение на Дупилумаб[®]. Смена ГИБП способствовала достижению контроля симптомов БА и купированию кожного синдрома.

Выводы. Наше наблюдение показывает эффективность и безопасность переключения с биологического препарата омализумаб на препарат Дупилумаб[®] у детей с тяжелым течением БА и сопутствующим АтД. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения клинического профиля пациентов с целью определения предикторов эффективного выбора биологической терапии и решения вопроса о переходе на различные моноклональные антитела.

Ключевые слова: бронхиальная астма; atopический дерматит; Т2-воспаление; генно-инженерные биологические препараты; омализумаб; Дупилумаб[®]; дети

Для цитирования: Пыжьянова П.А., Зайцева С.В., Томилова А.Ю., Ибрагимова А.А. Возможности переключения биологического препарата при лечении бронхиальной астмы у детей. Клиническое наблюдение. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):213–219. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-2-213-219>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: от законных представителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и обезличенных медицинских данных.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Зайцева Светлана Владимировна zcy16@mail.ru

Статья поступила: 09.12.2024 **После доработки:** 28.03.2025 **Принята к публикации:** 18.04.2025

POSSIBILITY OF SWITCHING OF A BIOLOGICAL DRUG WHEN TREATING CHILDHOOD ASTHMA (A CLINICAL CASE)

Polina A. Pyzhyanova¹, Svetlana V. Zaytseva^{2,3}, Anna U. Tomilova^{1,2}, Anisakhon A. Ibragimova¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Introduction. Genetically engineered biological drugs (GEBD) are widely used in the treatment of children with uncontrolled bronchial asthma (BA). In Russia, several GEBD have been registered for the treatment of children and adolescents with asthma, including anti-immunoglobulin E/anti-IgE (omalizumab), anti-interleukin 5/anti-IL-5Rα (mepolizumab), and anti-IL-4Rα (dupilumab). The choice of GEBD depends on the BA phenotype and genotype. However, in pediatric practice, the difficulty of determining a BA endotype complicates the search for an effective drug. For this reason, there is a possibility of insufficient effectiveness of the recommended expensive therapy and the need to revise the treatment of GEBD in accordance with the phenotypic features of the disease.

Clinical case description. The paper presents a dynamic follow-up of a 7-year-old child with severe asthma and concomitant atopical dermatitis (AD) receiving GEBD therapy. The initial biological drug was omalizumab. Subsequently, due to insufficient control of the symptoms of the disease and exacerbation of severe atopical dermatitis, a switch to dupilumab was performed. The change in GEBD contributed to achieving control over BA symptoms and a relief of the skin condition.

Conclusions. Our observation shows the effectiveness and safety of switching between omalizumab to dupilumab in children with severe asthma and concomitant AD. Further research is needed to clarify the clinical profile of patients in order to determine predictors of an effective choice of biotherapy and resolve the issue of switching to various monoclonal antibodies.

Keywords: bronchial asthma; atopical dermatitis; Type 2 inflammation; genetically engineered biological drugs; omalizumab; dupilumab; children

For citation: Pyzhyanova P.A., Zaytseva S.V., Tomilova A.U., Ibragimova A.A. Possibility of switching of a biological drug when treating childhood asthma (A clinical case). *Extreme Medicine*. 2025;27(2):213–219. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-2-213-219>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: a signed information consent has been obtained from the patient's legal representatives to publish a description of the clinical case and anonymized medical data.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Svetlana V. Zaytseva zcy16@mail.ru

Received: 09 Dec. 2024 **Revised:** 28 Mar. 2025 **Accepted:** 18 Apr. 2025

© П.А. Пыжьянова, С.В. Зайцева, А.Ю. Томилова, А.А. Ибрагимова, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является хроническим гетерогенным заболеванием органов дыхания. В мире от БА страдают около 400 млн человек¹. В России, по результатам эпидемиологических исследований, 6,9% взрослых и около 10% детей и подростков страдают от БА².

В настоящее время целью лечения БА является достижение контроля над симптомами заболевания и предотвращение обострений. Основу контролирующей медикаментозной терапии БА составляют противовоспалительные препараты, при этом терапия подбирается индивидуально в соответствии с фенотипом и возрастом пациента, а ее объем увеличивается или уменьшается в зависимости от контролируемости симптомов заболевания. Согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma (GINA) у детей до 5 лет основу базисной терапии составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), с 6 лет могут использоваться комбинированные препараты — фиксированные комбинации ИГКС с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА). Также с возраста двух лет в качестве базисной терапии рекомендуются антилейкотриеновые препараты (АЛТГ). Большинство пациентов (80%), при условии высокой приверженности и соблюдения правильной техники ингаляции, хорошо отвечают на данную терапию с достижением контроля симптомов заболевания. Однако существуют 5–10% больных, как правило, рефрактерных к традиционной терапии, у которых отмечается высокая частота обострений БА и обращений за неотложной медицинской помощью [1]. В настоящее время у данной группы пациентов препаратами выбора являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Выбор ГИБП проводится с учетом фенотипа и эндотипа заболевания [1].

Фенотип — это комбинация признаков, которая описывает клинические различия между группами пациентов, во многом определяющие клинические исходы БА. У взрослых выделяют 5 основных фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА у пациентов с ожирением [1, 2]. В педиатрической практике наиболее распространен аллергический (атопический) фенотип БА. Данный фенотип ассоциирован с отягощенным по atopическим заболеваниям семейным анамнезом, ранним началом в детском возрасте, наличием сопутствующих аллергических заболеваний у пациента (аллергический ринит, поллиноз, atopический дерматит (АтД)) и характеризуется выраженной сенсibilизацией к аллергенам [1].

Эндотип БА — это подтип болезни, отличающийся уникальным патогенетическим или молекулярным механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов [1–4]. Выделяют 2 наиболее распространенных эндотипа БА: с доминированием Т2-воспаления (Т2-БА) и без такового — не-Т2-БА, а также смешанный эндотип. Не-Т2-БА обычно характеризуется нейтрофильным или малогранулоцитарным воспалением, тогда как Т2-астма характеризуется наличием эозинофильного воспаления дыхательных путей [4]. Эозинофильное воспаление при Т2-БА формируется в результате участия Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), продуцирующих в избытке цитокины Т2-профиля: IL-4, -5, -13. Секреция данных цитокинов

участвует в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активирова и поддерживая воспалительный процесс. Маркерами Т2-эндотипа БА являются повышение иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови, уровень эозинофилов в крови >150 клеток/мкл, и/или число эозинофилов мокроты >2%, и/или уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) >20 частиц на миллиард (ppb) [3].

Описанные выше воспалительные эндотипы послужили теоретической основой для разработки персонализированных подходов к терапии БА. Одним из наиболее распространенных направлений является применение ГИБП. Механизм действия данной группы препаратов обусловлен связыванием с определенной детерминантой, например цитокином или рецептором, и блокадой дальнейшего развития воспалительного процесса. Благодаря этой избирательности биологические препараты идеально подходят для «персонализированной» или «точной» медицины.

В настоящее время в педиатрической практике в России в терапии БА используются три ГИБП: антииммуноглобулин E (IgE) (омализумаб), антиинтерлейкин (IL)-5/анти-IL-5Rα (Меполизумаб[®]) и анти-IL-4Rα (Дупилумаб[®]) [3]. Данные препараты продемонстрировали свою эффективность при лечении БА в клинических исследованиях. На фоне терапии ГИБП в большинстве случаев у пациентов отмечено снижение частоты обострений заболевания, улучшение контроля астмы и функции легких [5–7]. Однако эффективность терапии во многом определяется правильным выбором ГИБП, который базируется на оценке фенотипа и эндотипа БА у пациента. В педиатрической практике определение эндотипа и связанных с ним биомаркеров в ряде случаев затруднительно. Так, у детей с эозинофильной астмой не наблюдаются повышение всех маркеров Т2-воспаления, как это бывает у взрослых пациентов. Пациенты с БА могут быть фенотипически похожими, но иметь разные ответы на ГИБП. Все это приводит к значительным затруднениям при выборе ГИБП и недостаточной их эффективности в реальной клинической практике [3, 5]. Так, по данным В. Salter et al., около 10% пациентов, получающих лечение ГИБП, испытывают недостаточный клинический ответ на фоне терапии [8]. В таких случаях эксперты рекомендуют рассмотреть вопрос о смене препарата и переходе на другое моноклональное антитело [1]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют четкие клинические критерии по выбору наиболее эффективного биологического препарата, а также доказательные рекомендации относительно сроков для перехода от одного биологического препарата к другому [9]. Переключение на другой биологический препарат возможно в случае недостаточного контроля БА на фоне терапии, наличия потенциальных нежелательных явлений (например, гиперэозинофилии), присоединения сопутствующей патологии (полипы носа, АтД) [1].

Омализумаб был первым моноклональным антителом (MкАТ), одобренным в качестве дополнительной терапии для пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Это рекомбинантное гуманизованное MкАТ IgG1, которое ингибирует связывание свободно циркулирующего IgE с высокоаффинным рецептором IgE (FcεR1) на поверхности как тучных клеток, так и базофилов, тем самым ограничивая степень высвобождения медиаторов аллергической реакции. Эффективность омализумаба

¹ GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2024.

² Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

у пациентов, ответивших на лечение, обусловлена ингибирующим эффектом на высвобождение цитокинов 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13) и транспорт эозинофилов.

Многочисленные исследования, выполненные в разных странах мира, в том числе в РФ, показали эффективность омализумаба в терапии взрослых и детей > 6 лет с тяжелой и среднетяжелой атопической БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА [10, 11]. Атопическая природа БА должна быть доказана значимой сенсibilизацией (положительными кожными тестами и/или наличием специфических IgE-антител) к аллергенам. Общий IgE в сыворотке крови должен находиться в диапазоне от 30 до 1500 МЕ/мл у взрослых и детей старше 12 лет и от 30 до 1300 МЕ/мл у детей старше 6 лет. Омализумаб вводят подкожно в дозе от 150 до 375 мг каждые 2 или 4 недели. Дозировка и частота рассчитываются на основе массы тела и общего уровня IgE в сыворотке крови. Первую оценку эффективности лечения омализумабом рекомендуется проводить через 16 недель лечения³. По истечении этого периода наблюдения возможно прекращение лечения в связи с отсутствием эффективности.

С момента одобрения омализумаба несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали терапевтическую эффективность подкожного введения омализумаба [10, 12]. Согласно данным литературы, наилучший эффект терапии отмечен у пациентов при наличии сенсibilизации к аллергенам [13]. В объединенном анализе данных пяти РКИ, включавших 2236 пациентов с умеренной и тяжелой персистирующей аллергической астмой и получавших ИГКС в умеренных и высоких дозах, улучшение клинических исходов во время лечения омализумабом было связано со снижением эозинофилов периферической крови, в то время как худшие клинические исходы были связаны с повышенным уровнем эозинофилов периферической крови [14].

В исследованиях С. Mümmeler et al. представлены данные, свидетельствующие о возможности перехода при недостаточном контроле симптомов БА (например, у пациентов с высоким эозинофильным воспалением) с омализумаба на другие биологические препараты (Меполизумаб®, Дупилумаб®) [15]. Однако отсутствуют четкие клинические критерии и биологические маркеры для определения пациентов, у которых смена препарата окажется эффективной.

Дупилумаб® представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое способно ингибировать передачу сигнала IL-4 и IL-13, специфически связываясь с общим для них компонентом рецептора IL-4R. IL-4 и IL-13 являются ключевыми факторами Т2-воспаления, которое играет важную роль в патогенезе многих атопических заболеваний. Дупилумаб® может быть рекомендован детям с БА от 12 лет. Согласно данным исследований, эффективность препарата доказана у пациентов с повышенным уровнем системных эозинофилов и FeNO (т.е. ≥ 150 клеток/мкл и ≥ 25 ppb соответственно). Важно отметить, что Дупилумаб® является единственным эффективным ГИБП у детей с АтД.

Также имеется достаточно клинических исследований об эффективности Дупилумаба® в лечении БА. В случае

недостаточной его эффективности рекомендуется переключение на другой ГИБП.

Меполизумаб® представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1k), направленное против IL-5 человека и препятствующее его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня IL-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме. Меполизумаб® показан детям от 6 лет в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой БА с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей⁴.

В докладе GINA также перечислены дополнительные показания для назначения ГИБП. Кроме БА для Меполизумаба® — это полипоз носа и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (с 18 лет), у омализумаба — хроническая идиопатическая крапивница (с 12 лет) и полипоз носа (с 18 лет); у Меполизумаба® — хронический риносинусит с полипозом носа (с 18 лет), эозинофильный эзофагит (с 12 лет) и АтД среднетяжелого и тяжелого течения при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами (с 6 месяцев), что особенно важно с учетом встречающейся коморбидности при БА.

Таким образом, выбор ГИБП в реальной клинической практике является сложной задачей. Эффективность биологической терапии зависит от правильной оценки клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных пациента. Только на основании их комплексной оценки с определением фенотипа и предполагаемого эндотипа БА возможно подобрать эффективный биологический препарат. Вместе с тем недостаточный эффект терапии ГИБП, присоединение сопутствующей патологии является поводом для переоценки данных пациента и возможного решения о переключении на другой ГИБП.

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки с тяжелым течением БА, у которой была произведена смена ГИБП в связи с ухудшением течения заболевания и обострением АтД.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 7 лет наблюдалась в ФНКЦ детей и подростков ФМБА России с 2020 по 2024 год. Ребенок поступил с жалобами на рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции, длительно сохраняющийся кашель, заложенность носа в течение года.

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от второй физиологической беременности, вторых срочных самостоятельных родов. Длина тела при рождении — 52 см, масса тела — 3150 г. Оценка по шкале АПГАР 8/9. К груди приложена в первые сутки, находилась на грудном вскармливании до 5,5 месяца. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Вакцинирована согласно Национальному календарю профилактических прививок. Наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям отягощен: у брата и дяди по материнской линии — поллиноз, аллергический риноконъюнктивит, у бабушки по отцовской линии — БА.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 6 месяцев у ребенка после введения прикорма

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар® (омализумаб). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ace7eaa-ac77-48e5-9571-529dc017235a

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала® (меполизумаб). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7a6f6cf-2e9c-4718-91c9-442c9c294777; 2024.

препарата Ксолар® (омализумаб). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ace7eaa-ac77-48e5-9571-529dc017235a

препарата Нукала® (меполизумаб). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7a6f6cf-2e9c-4718-91c9-442c9c294777; 2024.

и перевода на молочную смесь появились кожные высыпания. Кожный процесс носил распространенный характер, располагался на лице, туловище и конечностях. Ребенку был установлен диагноз atopического дерматита. На фоне терапии топическими кортикостероидами (ГКС) и увлажняющими средствами отмечалось улучшение кожного синдрома с положительной возрастной динамикой. К возрасту 1,5 года кожный процесс носил ограниченный характер.

С 2-х лет появились жалобы на заложенность носа, ринорею и зуд глаз в весеннее время. В течение года отмечалась постоянная заложенность носа. В ходе проведенного обследования была выявлена значимая сенсibilизация к пыльцевым (береза, сорные травы), бытовым (дерматофагоидные клещи) и эпидермальным аллергенам (эпителий кошки). В медикаментозной терапии были рекомендованы системные антигистаминные препараты второго поколения и интраназальные ГКС, что существенно улучшало качество жизни пациентки.

Первый эпизод бронхиальной обструкции отмечен в возрасте 2,5 года при контакте с кошкой. В дальнейшем эпизоды бронхиальной обструкции рецидивировали 1–2 раза в месяц на фоне ОРВИ, контакта с животными, а в весенне-летний период отмечались практически ежедневно. В 3 года ребенку был установлен диагноз БА и в качестве контролирующей терапии рекомендованы низкие дозы ИГКС (Будесонид® 250 мкг в сутки через небулайзер). В последующем появились жалобы на приступы бронхиальной обструкции на физическую нагрузку. В терапию были подключены АЛТП (монтелукаст 4 мг/сут). На фоне терапии в течение 1,5 лет отмечался частичный контроль симптомов БА: эпизоды бронхиальной обструкции, кашель возникали в период частых ОРВИ, в весеннее время. Однако с 5 лет эпизоды бронхиальной обструкции участились, возникали в дневные и ночные часы, провоцировались специфическими (животные, запыленное помещение, пыльцевые аллергены) и неспецифическими триггерами (физическая нагрузка, ОРВИ). Рекомендовано увеличение базисной терапии: дозы ИГКС варьировали от средних до высоких (Будесонид® 500–1000 мкг/сут). По поводу тяжелых обострений БА ребенок был неоднократно госпитализирован в стационар. С учетом отсутствия контроля заболевания с 6 лет в терапию включены фиксированные комбинации ДДБА с ИГКС (формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг) в дозе, варьирующей от 2-х до 4-х ингаляций в сутки, продолжен курс АЛТП (монтелукаст 5 мг/сут). На фоне комбинированной терапии в течение последующих двух лет отмечался контроль симптомов БА без тяжелых обострений заболевания.

В возрасте 8 лет состояние ребенка ухудшилось: в связи с тяжелым обострением БА ребенок был госпитализирован в стационар, где проводилась инфузионная терапия, использовались системные ГКС, бронхолитики. На момент госпитализации у ребенка отмечались жалобы на практически ежедневные эпизоды бронхиальной обструкции, ночные симптомы (кашель, затрудненное дыхание, дистантные хрипы). Оценка контроля симптомов БА по результатам АСQ-5 (опросник по контролю симптомов астмы — Asthma Control Questionnaire) составила 4 балла (неконтролируемая БА). Девочка продолжала получать в терапии формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки с периодами увеличения дозы ИГКС (до 600 мкг/сут) за счет дополнительного назначения Будесонида®, монтелукаст 5 мг/сут.

Объективный осмотр в период обострения БА. Состояние по заболеванию тяжелое. Носовое дыхание резко затруднено. Частота дыхательных движений 28–32 в мин. Сатурация кислорода — 89%. Грудная клетка обычной формы. Кожные покровы сухие, очаги гипопигментации в области локтевых сгибов, шелушение вокруг губ. Грудная клетка вздута. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Перкуторно: легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится во все отделы, сухие свистящие хрипы. Артериальное давление — 105/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 98 уд/мин. Рост — 142 см, масса тела — 39 кг.

В ходе комплексного обследования была исключена врожденная патология и наследственные заболевания органов дыхания, иммунодефицитные состояния, которые могут протекать с явлениями бронхиальной обструкции. По результатам аллергологического обследования (методом кожного тестирования) и определения специфических IgE (методом ImmunoCAP) подтверждена высокая сенсibilизация к бытовым аллергенам (домашняя пыль, дерматофагоидные клещи), пыльцевым аллергенам (пыльце деревьев: береза; сорным травам: полынь), эпидермальным (кошка) аллергенам. По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД), выполненного на аппарате JAEGER APS pro (Германия), рестриктивных изменений не обнаружено (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 92%), но выявлены обструктивные нарушения бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) — 76%; максимальная объемная скорость выдоха на уровне средних бронхов (МОС 50) — 48%; максимальная объемная скорость выдоха на уровне мелких бронхов (МОС 75) — 34%), проба с бронхолитиком (сальбутамол) положительная (ОФВ1 + 20%).

Таким образом, на основании клинической картины, динамики заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики ребенку был установлен диагноз «Бронхиальная астма аллергическая, тяжелое неконтролируемое течение. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Аллергический ринит, сезонный. Аллергический конъюнктивит, сезонный. Поллиноз: сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев, сорных трав. Атопический дерматит, ограниченная форма, легкое течение».

Динамика заболевания на фоне терапии

Ребенку с целью купирования бронхиальной обструкции проводилась инфузионная терапия (физиологический раствор, эуфиллин до 12 мг/кг/сут, преднизолон 2 мг/кг/сут) в течение 3-х суток, ингаляционная терапия через небулайзер (будесонид 1000 мкг/сут, сальбутамол 8 мг/сут). На фоне терапии купированы явления обострения бронхиальной астмы. Далее ребенку рекомендована терапия комбинированным препаратом ДДБА/ИГКС (формотерол + будесонид 4,5/80 мкг) 2 дозы 2 раза в сутки с дополнительным введением ИГКС (будесонид 200 мкг), монтелукаст 5 мг/сут.

Учитывая тяжесть БА и недостаточный контроль над симптомами заболевания, в январе 2020 года было принято решение инициировать терапию ГИБП. Принимая во внимание atopический фенотип БА (отягощенный по atopическим заболеваниям семейный и личный анамнез; с раннего возраста бронхиальная

обструкция на причинно-значимые аллергены) и выявленных биомаркеров БА (уровень общего IgE 345 МЕ/мл, полисенсibilизация), препаратом выбора стал ГИБП омализумаб. Доза препарата была рассчитана с учетом веса пациентки и уровня общего IgE — 300 мг (по 150 мг в обе руки) подкожно 1 раз в 4 недели. На фоне комплексной терапии через 16 недель от начала терапии был достигнут контроль симптомов БА: купированы ночные симптомы, расширена физическая активность, снижена доза ИГКС (отменен Будесонид® 200 мкг), уменьшена доза ИГКС в комбинации ДДБА/ИГКС до средних доз, отменены АЛТП.

С учетом хорошего контроля симптомов БА омализумаб был отменен в июне 2022 года. Далее ребенок продолжал получать базисную терапию в объеме ДДБА/ИГКС (формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг) — 1 доза 2 раза в сутки в комбинации с ДДБА с хорошим контролем симптомов БА. В период цветения деревьев ребенок отметил уменьшение симптомов аллергического риноконъюнктивита. По данным АСQ-5, существенно улучшился контроль симптомов БА (АСQ5 = 2 баллам).

Однако через 6 месяцев после прекращения терапии омализумабом, несмотря на продолжение контролирующей терапии ДДБА/ИГКС, у ребенка отмечено ухудшение в течении БА после перенесенного остро респираторного заболевания. Появились приступы бронхиальной обструкции в ночные часы 1–2 раза в неделю, существенно уменьшилась физическая активность. Несмотря на коррекцию терапии с увеличением дозы ДДБА/ИГКС до 4 ингаляций в сутки, сохранялись эпизоды кашля, дистантных хрипов. Оценка по АСQ5 составила 4,5 балла. В период обострения БА отмечены высокая эозинофилия в крови (780 кл/мкл) и высокая эозинофилия в риноцитограмме (41%).

В это же время у ребенка отмечено обострение АтД: появились распространенные кожные высыпания (гиперемия, эксфолиация на лице, теле, конечностях, выраженный зуд кожи, влияющий на сон и качество жизни ребенка). Была проведена терапия ТКС антигистаминными препаратами без стойкого положительного эффекта.

С учетом тяжелого течения и недостаточного контроля симптомов БА и сопутствующего тяжелого протекания АтД было принято решение повторно инициировать биологическую терапию. Принимая во внимание клиническую картину заболевания с сопутствующим АтД и неконтролируемым течением БА, данные лабораторного обследования (высокая эозинофилия), было решено инициировать таргетную терапию с переключением ГИБП на Дупилумаб®. Выбор этого препарата у пациентки был обоснован наличием тяжелого течения АтД и данными доказательной медицины о положительном влиянии Дупилумаба® у пациентов с АтД. Препарат вводился в возрастной дозировке: начальная доза 400 мг подкожно, далее 200 мг 1 раз в 2 недели. На фоне терапии через 16 недель достигнут контроль симптомов БА, АСQ 5 составил 1,5 балла. Девочка начала посещать занятия по спортивной аэробике, отмечалась хорошая толерантность к физической нагрузке. В феврале 2024 года, учитывая хороший контроль над симптомами БА, был уменьшен объем базисной терапии: ребенок переведен на низкие дозы ДДБА/ИГКС (формотерол + Будесонид® 4,5/80 мкг).

На фоне терапии Дупилумабом® через 4 недели отмечено выраженное улучшение в течении АтД: отсутствовало обострение кожного синдрома и зуд кожи. Через 16 недель было достигнуто полное купирование кожных проявлений АтД.

В настоящее время у пациентки на фоне терапии дупилумабом отмечается положительная динамика в виде отсутствия симптомов АтД и сохраняется контроль над симптомами БА. Прогноз заболевания благоприятный. С учетом высокой сенсibilизации к аллергенам березы планируется проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

На сегодняшний день вопрос выбора оптимального ГИБП не теряет своей актуальности. Появление новых биологических препаратов и увеличение их доступности в практическом здравоохранении ставит вопрос об определении критериев прогностической эффективности ГИБП у пациентов. В этом плане определение фенотипических особенностей заболевания и воспалительного эндотипа БА было бы оптимальным методом отбора пациентов с наиболее полным потенциальным ответом на тот или иной ГИБП [1, 2].

В настоящее время рекомендуется перед назначением биологической терапии определять биомаркеры для прогнозирования клинического ответа, такие как уровень FeNO, количество эозинофилов в крови и, по возможности, в мокроте, а также аллерген-специфический IgE^s [14, 16, 17]. Также необходимо проанализировать клинико-anamnestические данные: частоту обострений и сопутствующие заболевания, объем и эффективность ингаляционной терапии, приверженность к использованию базисной терапии БА и триггеры обострения астмы. Однако из-за неоднородности патогенетических механизмов Т2-воспаления выбор эффективного препарата может быть затруднен, особенно в педиатрической практике. Так, по данным японского исследования A. Ito, S. Miyoshi et al., до 1/3 пациентов с тяжелой БА имеют перекрывающиеся критерии для назначения четырех ГИБП (Меполизумаба®, бенрализумаба, Дупилумаба® и омализумаба), а 75% пациентов соответствуют требованиям для назначения двух и более биологических препаратов [18]. В исследовании F.C. Albers et al. было показано, что среди пациентов (n = 101), подходящих для лечения Меполизумабом®, 27–37% также соответствуют критериям для назначения омализумаба [19]. Важно отметить, что не у всех пациентов фенотип остается неизменным в течение жизни. По результатам работы A. Boudier et al. по изучению временной стабильности фенотипов БА у взрослых (n = 3320) через 10 лет наблюдения был сделан вывод, что исходный фенотип сохранился у 54–88% участников исследования. На фенотип могут влиять факторы окружающей среды, аллергены, экологические факторы, инфекция органов дыхания и терапия ИГКС [20]. На выбор ГИБП значительное влияние оказывает наличие сопутствующей патологии, такой как АтД, особенно тяжелого течения, так как у этой группы пациентов препаратом выбора в педиатрии является Дупилумаб®.

В свою очередь, ошибка выбора мишени для терапии и, следовательно, стартового моноклонального антитела часто приводит к замене таргетного препарата

⁵ Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

и обострению аллергического заболевания. По данным ретроспективного когортного исследования с использованием данных пациентов ($n = 3531$) с тяжелой БА из 11 стран было отмечено, что у 10,8% пациентов потребовалось переключение на другой ГИБП и 10,2% прекратили лечение вследствие неэффективности или развития нежелательных явлений [21].

У нашей пациентки была выявлена клинически значимая сенсибилизация с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием обострений БА, что обусловило положительный ответ на терапию омализумабом. Однако вскоре после прекращения биологической терапии отмечен недостаточный контроль симптомов БА и тяжелое обострение АтД, что явилось показанием для инициации терапии Дупилумабом®. Смена ГИБП способствовала положительной динамике в течении как БА, так и АтД.

Таким образом, описанный случай переключения ГИБП у пациентки с тяжелой БА обусловлен особенностями течения заболевания и обострением тяжелого АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГИБП являются терапией выбора у пациентов с неконтролируемым течением БА, однако их влияние на патогенетические механизмы заболевания отличается. Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуального подхода при назначении данного вида терапии, учитывая клиническое течение заболевания и сопутствующую патологию у каждого конкретного пациента.

На данный момент при принятии решения о назначении терапии, а также при переключении с одного ГИБП на другой мы можем опираться на анализ биомаркеров, включающий в себя число эозинофилов в периферической крови и мокроте, измерение FeNO и определение сывороточного IgE. Эти биомаркеры дают представление о механизмах патогенеза, позволяют контролировать эффективность терапии и прогнозировать ответ на лечение. Однако необходимо учитывать, что у пациентов с БА появление/обострение сопутствующей патологии (АтД, полипоз носа) может стать важной причиной переключения на более эффективный ГИБП.

Литература / References

- Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44. <https://doi.org/10.1111/all.14425>
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):926–38. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
- Ненашева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–44. Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Russian Pulmonology*. 2020;30(2):227–244 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001–8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
- Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:158. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00158>
- Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44–56. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.016>
- McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–45. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI>
- Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2022;12:793409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.793409>
- Politis J, Bardin PG. Switching Biological Therapies in Adults with Severe Asthma: What Are the Dilemmas and Is It Worthwhile? *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:65–70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202203-251PS>
- Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–14. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>
- Зайцева СВ, Томилова АЮ, Зайцева ОВ и др. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):460–468. Zaytseva SV, Tomilova AU, Zaytseva OV, et al. Genetically Engineered Biologic Drugs in Management of Children with Bronchial Asthma. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):460–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2325>
- Menzella F, Fontana M, Contoli M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab Treatment Over a 16-Year Follow-Up: When a Clinical Trial Meets Real-Life. *J Asthma Allergy*. 2022;15:505–15. <https://doi.org/10.2147/JAA.S363398>
- Овсянников ДЮ, Колганова НИ. Практические основы выбора препарата биологической терапии бронхиальной астмы у детей и подростков. *Астма и аллергия*. 2022;1:25–36. Ovsyannikov DYu, Kolganova NI. Practical principles of choosing a drug for biological therapy of bronchial asthma in children and adolescents. *Asthma and allergy*. 2022;1:25–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2308-3190-2022-12698>
- Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104(2):188–96. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.09.011>
- Mümmeler C, Munker D, Barnikel M, et al. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1177–85.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.014>
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:2486–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
- Arbes SJ Jr. Do all asthmatics with atopy have atopic asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1202–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.040>
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Arerugi*. 2022;71(3):210–20. <https://doi.org/10.15036/arerugi.71.210>

19. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma*. 2018;55(2):152–60.
<https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>
20. Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):550–60.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0156OC>
21. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:63–78.
<https://doi.org/10.2147/JAA.S328653>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.А. Пыжьянова — поиск и анализ литературы, написание статьи; С.В. Зайцева — написание статьи, формулировка выводов, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; А.Ю. Томилова — ведение пациента, описание клинической части, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; А.А. Ибрагимова — ретроспективный анализ медицинской документации, систематизация данных обследований пациента.

ОБ АВТОРАХ

Пыжьянова Полина Александровна

<https://orcid.org/0000-0003-1649-5493>

polinapzh@mail.ru

Зайцева Светлана Владимировна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>

zcv16@mail.ru

Томилова Анна Юрьевна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0009-0003-8895-262X>

anhen_lily@mail.ru

Ибрагимова Анисахон Алихоновна

<https://orcid.org/0009-0000-1577-4728>

anisaibragimova32@gmail.com

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-286>

УДК 614.876



ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ФАНТОМ ДЛЯ ДОЗИМЕТРИИ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ

П.А. Шарагин¹✉, Е.И. Толстых¹, Е.А. Шишкина^{1,2}¹Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия²Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Введение. Оценка доз внутреннего облучения красного костного мозга (ККМ) от остеотропных радионуклидов основана на дозиметрическом моделировании с использованием вычислительных фантомов. Создание таких фантомов для ^{89,90}Sr требует аккуратного описания формы и размеров костей, а также их микроархитектуры. В настоящее время опубликованы описания фантомов новорожденного, годовалого, 5-летнего и 10-летнего детей. Данное исследование — очередной этап работы по созданию набора вычислительных фантомов скелета для людей разного возраста.

Цель. Разработка вычислительных фантомов скелета взрослых мужчины и женщины для оценки доз в ККМ от инкорпорированных бета-излучающих радионуклидов.

Материалы и методы. В работе был использован СПСД-метод (stochastic parametric skeletal dosimetry) создания фантомов. Участки скелета с активным гемопоэзом разделяли на сегменты. По литературным данным были оценены параметры моделей сегментов: линейные размеры, толщина кортикального слоя, характеристики костной микроархитектуры, плотность, химический состав и доля содержания ККМ.

Результаты. Разработанные фантомы взрослых мужчины и женщины являются составными и включают по 46 сегментов; параметры 21 сегмента не зависели от пола. Размеры фантомов-сегментов были в пределах 4–66 мм, толщина кортикального слоя — в пределах 0,3–2,2 мм. Параметры микроархитектуры костных сегментов представлены в статье.

Выводы. Полученные фантомы имитируют микро- и макроархитектуру костной ткани и вместе с наборами дополнительных фантомов отражают популяционную вариабельность отдельных костей скелета, а также учитывают половые различия. Сгенерированные фантомы могут быть использованы для внутренней дозиметрии остеотропных бета-излучателей, в том числе в составе радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: трабекулярная кость; кортикальная кость; дозиметрия костного мозга; вычислительные фантомы; стронций; вычислительный фантом взрослого

Для цитирования: Шарагин П.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга для взрослых мужчины и женщины. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):220–228. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-286>

Финансирование: работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года» (шифр: «Радиометрия-22») и при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Шарагин Павел Алексеевич sharagin@urcrm.ru

Статья поступила: 30.10.2024 После доработки: 07.02.2025 Принята к публикации: 03.03.2025 Online first: 12.04.2025

COMPUTATIONAL PHANTOM FOR RED BONE MARROW DOSIMETRY IN ADULT MALES AND FEMALES

Pavel A. Sharagin¹✉, Evgenia I. Tolstykh¹, Elena A. Shishkina^{1,2}¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk Russia

Introduction. The dose assessment of internal irradiation of red bone marrow (RBM) by osteotropic radionuclides is based on dosimetric modeling using computational phantoms. Creating such phantoms for ^{89,90}Sr requires careful description of the shape and size of bones, as well as their microarchitecture. Descriptions of phantoms representing newborn, one-year-old, 5-year-old, and 10-year-old children have been published. Our study continues work on creating a set of computational skeletal phantoms for people of different ages.

Objective. Development of computational skeletal phantoms of male and female adults for estimating radiation doses of beta-emitting radionuclides incorporated in RBM.

Materials and methods. The stochastic parametric skeletal dosimetry (SPSD) method of creating phantoms was used. The skeletal sections with active hematopoiesis were divided into segments. On the basis of literature data, the parameters of segment models were evaluated: linear dimensions, cortical layer thickness, bone microarchitecture characteristics, density, chemical composition, and RBM proportion.

Results. The developed phantoms of male and female adults are composite, including 46 segments each; the parameters of 21 segments were independent of sex. The sizes of segment phantoms range within 4–66 mm; the cortical layer thickness ranges within 0.3–2.2 mm. The parameters of bone segment microarchitecture are presented.

Conclusions. The resulting phantoms simulate the micro- and macro-architecture of bone tissue, and, together with sets of additional phantoms, represent the population variability of individual skeletal bones and take sex differences into account. The developed phantoms can be used for internal dosimetry of osteotropic beta-emitters, including as part of radiopharmaceuticals.

Keywords: trabecular bone; cortical bone; bone marrow dosimetry; computational phantoms; strontium; computational phantom of an adult

For citation: Sharagin P.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A. Computational phantom for red bone marrow dosimetry in adult males and females. *Extreme Medicine.* 2025;27(2):220–228. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-286>

Funding: the research was carried out under the state assignment (code “Radiometry-22”) and with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Pavel A. Sharagin sharagin@urcrm.ru

Received: 30 Oct. 2024 Revised: 7 Feb. 2025 Accepted: 3 Mar. 2025 Online first: 12 Apr. 2025

© П.А. Шарагин, Е.И. Толстых, Е.А. Шишкина, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Изотопы стронция накапливаются в минерализованной костной ткани и локально облучают красный костный мозг (ККМ), что может приводить к увеличению риска развития лейкозов. Изотопы $^{89,90}\text{Sr}$ были основными источниками облучения ККМ для жителей прибрежных территорий реки Теча, загрязненной радионуклидами в 1950-е годы в результате радиоактивных сбросов производственного объединения «Маяк» [1–4]. Также эти радионуклиды попадали в окружающую среду в составе глобальных выпадений в результате испытаний ядерного оружия. Таким образом, внутренняя дозиметрия ККМ от изотопов стронция является очень важной задачей в рамках исследований, проводимых для облученного населения.

Оценка доз облучения ККМ от $^{89,90}\text{Sr}$ для населения прибрежных территорий реки Теча включает в себя использование биокинетической и дозиметрической моделей. Разработанная в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ) биокинетическая модель для изотопов стронция имитирует процессы обмена и транспорта этих радионуклидов в организме человека и позволяет оценивать их удельные активности в костной ткани (Бк/г). Дозиметрическая модель разрабатывается для оценки коэффициентов перехода от удельной активности радионуклида в костной ткани к мощности поглощенной дозы в ККМ (Гр/с) [4]. Дозиметрическое моделирование включает использование вычислительных фантомов-моделей, имитирующих геометрию и химический состав сред, в которых происходит симуляция переноса излучений, т.е. кости и ККМ [5]. Создание таких фантомов для бета-излучателей является сложной задачей, так как они должны адекватно описывать как линейные размеры костей, так и их микроструктуру.

Новейшие вычислительные фантомы основаны на анализе изображений компьютерной томографии (КТ) скелетов умерших людей [5–10]¹. Такие фантомы сложны в исполнении и из-за ограниченного количества аутопсийного материала не позволяют оценить неопределенности, связанные с изменчивостью размеров и микроархитектуры скелета внутри популяции [11]. В качестве альтернативы в ФГБУН УНПЦ РМ был разработан оригинальный параметрический метод стохастического моделирования костных структур — SPSD-моделирование (Stochastic parametric skeletal dosimetry) [11], который предназначен для внутренней дозиметрии $^{89,90}\text{Sr}$. Параметры SPSD-фантомов основаны на большом количестве опубликованных результатов измерений костей. Это позволяет оценивать изменчивость характеристик скелета внутри популяции и связанную с ней вариабельность DF, что крайне важно в рамках дозиметрической поддержки исследований облученного населения прибрежных территорий реки Теча. Адекватность модели подтверждена хорошей сходимостью рассчитанных энергетических зависимостей для SPSD-фантомов и аналогичных зависимостей, представленных в литературе [11–13].

В предыдущих опубликованных работах были впервые представлены параметры фантомов скелета новорожденного, годовалого, 5-летнего и 10-летнего детей [14–17]. Так как форма скелета, а также многие характеристики моделируемых участков скелета 15-летнего ребенка схожи с таковыми для взрослого, скелет которого

описан наиболее подробно и полно, было принято решение сначала смоделировать скелет взрослого и в дальнейшем моделировать скелет 15-летнего ребенка на его основе. Стоит отметить, что для взрослых важно оценить половые различия характеристик скелета, используемых для дозиметрического моделирования.

Таким образом, настоящее исследование — это новый этап работы по созданию вычислительных фантомов для различных возрастных групп.

Цель исследования — разработка вычислительных фантомов скелета взрослых мужчины и женщины для оценки доз в ККМ от инкорпорированных бета-излучающих радионуклидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этапы создания вычислительных фантомов взрослых не отличались от таковых для младших возрастных групп [11] и включали:

- 1) выделение моделируемых участков скелета с активным гемопоэзом (гемопоэтических сайтов), оценка массовой доли ККМ в них;
- 2) оценку линейных размеров и параметров микроархитектуры моделируемых костей по опубликованным данным;
- 3) сегментацию гемопоэтических сайтов;
- 4) генерацию воксельных фантомов для каждого сегмента.

Для оценки распределения ККМ внутри скелета взрослых и выделения на этой основе основных гемопоэтических сайтов использовали данные ПЭТ [18]. Этот метод более точен, чем МРТ-исследование, результаты которого использовали для анализа распределения ККМ внутри скелета для младших возрастных групп [19]. Гемопоэтические сайты представляют собой целые кости или наборы костей, они могут включать участки без ККМ. Для того чтобы установить факт наличия ККМ в том или ином участке конкретного гемопоэтического сайта, использовали опубликованные данные МРТ-исследований [20–25].

Параметры фантомов включали усредненные значения характеристик костной микроархитектуры, а именно: толщину трабекул (*Tb. Th.*), размер межтрабекулярного пространства (*Tb. Sp.*), долю костной ткани в объеме кости (*BV/TV*) [26], толщину кортикального слоя (*Ct. Th.*) и линейные размеры костей.

Набор опубликованных данных, используемых для оценки параметров фантомов, а также методика их сбора и анализа подробно описаны ранее [26]. Для оценки параметров фантомов взрослых принимали результаты измерений костей, опубликованные в рецензируемых изданиях, атласах, монографиях и диссертациях, а также использовали электронные ресурсы, содержащие коллекции рентгеновских снимков. Для анализа применяли результаты измерений людей/образцов, определенных авторами как здоровые и не имеющие заболеваний, приводящих к деформации кости. Если опубликованные данные были недоступны, то для получения характеристик конкретного участка скелета были использованы измерения костей из анатомических коллекций Южно-Уральского гуманитарного педагогического университета и Южно-Уральского медицинского университета. Эти кости были без повреждений и не были разделены

¹ Pafundi D. Image-based skeletal tissues and electron dosimetry models for the ICRP reference pediatric age series. Dissertation for the degree of doctor of the philosophy. University of Florida; 2009.

на группы в соответствии с полом. Измерения проводились сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ с использованием микрометров (REXANT МК 12-9110-2, Китай).

В анализе были использованы данные измерений костей у людей, относящихся к этническим группам, характерным для Уральского региона: европеоидной и монголоидной в возрасте от 20 до 50 лет для женщин и от 20 до 60 лет для мужчин.

Характеристики костной микроархитектуры, необходимые для SPSPD-моделирования, включали: толщину трабекул (*Tb. Th.*), размер межтрабекулярного пространства (*Tb. Sp.*), долю костной ткани в объеме кости (*BV/TV*) [26]. Для их оценки использовали результаты исследований, полученные с помощью гистоморфометрии и микроКТ (компьютерная микротомография). Для оценки толщины кортикального слоя кости принимали опубликованные результаты измерений с использованием КТ, микро-КТ, а также микрометров. Линейные размеры костей оценены на основе опубликованных результатов измерений с использованием анатомических боксов, ультразвуковых и рентгенологических исследований, а также компьютерной томографии (КТ).

При отсутствии гендерных различий исследуемых характеристик кости наборы данных для обоих полов были объединены. В этом случае участок кости моделировали независимо от пола. В других случаях фантомы для мужчин и для женщин были смоделированы отдельно.

Участки скелета с активным гемопоэзом были разделены на сегменты меньшего размера. Каждый сегмент имеет однородную микроархитектуру и толщину кортикального слоя кости, а также описывается простой геометрической формой. Для каждого такого участка был смоделирован базовый фантом сегмента кости (БФСК) [27]. Такая сегментация позволила учесть неоднородную микроархитектуру внутри кости и толщину кортикального слоя, а уменьшение размеров фантомов путем их разделения позволяет увеличить их разрешение, что улучшает точность моделирования.

Таблица 1. Массовая доля ККМ (% от общей массы ККМ в скелете) в основных гемопоэтических сайтах скелета взрослого

| № п/п | Гемопоэтический сайт | Массовая доля ККМ, % |
|-------|----------------------|----------------------|
| 1 | Бедро | 5,9 ± 2,5 |
| 2 | Плечо | 3,6 ± 1,9 |
| 3 | Крестец | 7,4 ± 1,8 |
| 4 | Тазовые кости | 23,2 ± 3,0 |
| 5 | Череп | 6,2 ± 2,3 |
| 6 | Ключица | 0,8 ± 0,01 |
| 7 | Лопатка | 4,7 ± 0,8 |
| 8 | Ребра | 9,8 ± 1,7 |
| 9 | Грудина | 1,8 ± 0,7 |
| 10 | Шейные позвонки | 3,5 ± 1,0 |
| 11 | Грудные позвонки | 17,5 ± 2,4 |
| 12 | Поясничные позвонки | 15,5 ± 2,5 |

Таблица подготовлена авторами по данным [18]

Примечание: данные представлены в виде среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*σ*); в источнике [18] дана суммарная доля ККМ в ключицах, лопатках и ребрах, равная 15,3 ± 2,6%; доля ККМ в каждом из этих участков рассчитана пропорционально суммарным объемам БФСК (рассчитывались автоматически в программе «Trabecula»), составляющих каждый гемопоэтический сайт.

Линейные размеры и параметры костной микроархитектуры были определены отдельно для каждого сегмента как усредненные значения характеристик костей [26].

Плотность и химический состав моделируемых сред (минерализованной кости и костного мозга) были одинаковы для всех БФСК и оценивались на основе литературных источников [28, 29].

Генерирование БФСК проводили в программе Trabecula [30]. БФСК состоит из кубов-вокселей, которые, в зависимости от своего положения, имитируют одну из моделируемых сред.

Важно отметить, что в рамках дальнейшего дозиметрического моделирования трабекулярная (ТК) и кортикальная кость (КК) рассматривались как отдельные ткани-источники, несмотря на то что в составе БФСК они смоделированы вокселями, имитирующими минерализованную костную ткань, а костный мозг рассматривался как единая ткань-мишень [30]. ТК представляет собой трехмерную сеть (костных тяжей) трабекул, толщина и взаимное расположение которых определено случайно в рамках варибельности параметров микроархитектуры внутри моделируемой кости [30], оцененной на основе опубликованных данных [31–35]. Такой способ моделирования трабекул позволил учесть их неоднородность и приблизить модель к структуре реальной кости. КМ заполняет пространство между трабекулами, а КК покрывает БФСК снаружи сплошным слоем толщиной, равной *St. Th.* Воксельное разрешение для каждого БФСК выбрано отдельно, размер вокселя не превышал 70% *Tb. Th.* и был в пределах 50–140 мкм [30]. Объемы ТК, КК и КМ автоматически рассчитывались в программе Trabecula.

На рисунке 1 представлены основные гемопоэтические сайты взрослого человека, разделение кости на сегменты, а также срезы смоделированных БФСК на примере бедренной кости взрослого мужчины.

Возможность оценки неопределенности DF является важным достоинством SPSPD-методики. Для этого для каждого БФСК, сгенерированного со средними значениями параметров, было создано 12 дополнительных фантомов сегментов кости (ДФСК) со случайно выбранными параметрами микро- и макроструктуры кости в пределах их индивидуальной варибельности (в границах минимальных и максимальных измеренных значений). Способ оценки неопределенностей в рамках SPSPD-подхода подробно описан ранее [36].

Гемопоэтические сайты скелета взрослого человека, а также массовая доля ККМ в них были определены согласно результатам ПЭТ [18] и представлены в таблице 1.

Как показано в таблице 1, скелет взрослого включает в себя 12 гемопоэтических сайтов. Массовая доля ККМ в них варьирует от 1,8 до 23,2%. Распределение ККМ внутри каждого гемопоэтического сайта дано согласно опубликованным данным МРТ [20–25]. Половых различий в распределении ККМ обнаружено не было.

На основе данных международной комиссии по радиационной защите [28] для взрослых был получен химический состав моделируемых сред; соответствующие данные представлены в таблице 2.

Плотность минерализованной костной ткани оценена на основе опубликованных результатов измерений плотности кортикальной кости взрослых (вне зависимости от пола) и равна 1,9 г/см³ [29]. Плотность красного костного мозга принимали равной плотности жировой ткани (0,98 г/см³) [28].

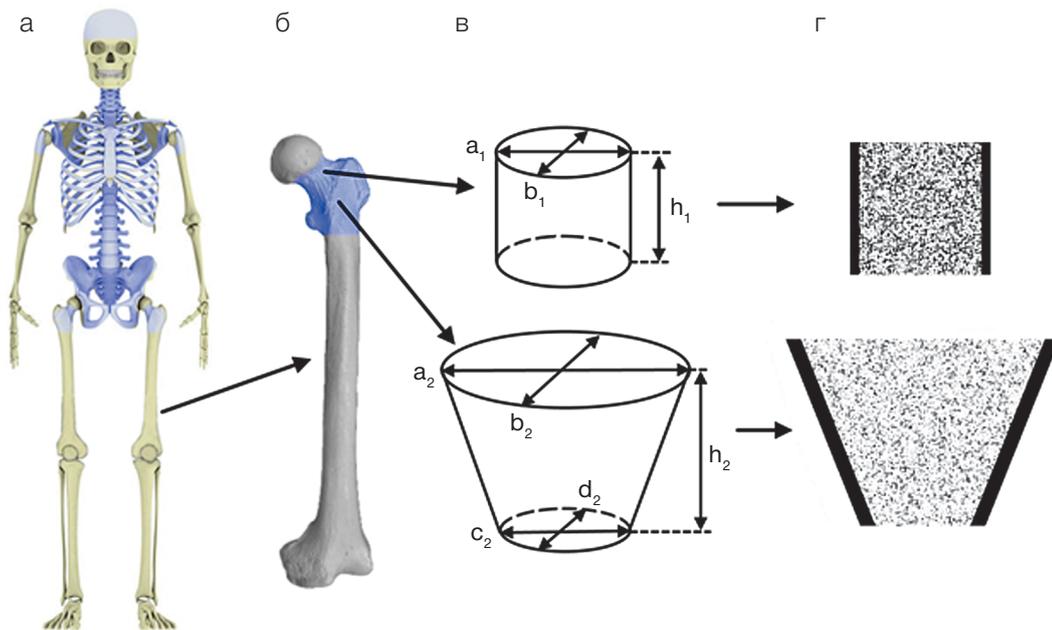


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Гемопоэтические сайты скелета взрослого человека и их сегментация на примере бедренной кости взрослого мужчины: а — скелет взрослого мужчины (синим цветом выделены моделируемые участки скелета с активным гемопоэзом); б — бедренная кость (синим цветом выделены моделируемые участки скелета с активным гемопоэзом); в — схема разделения кости на БФСК и их линейные параметры; г — БФСК бедренной кости в воксельном представлении в разрезе (черным цветом показаны воксели, имитирующие минерализованную кость, белым — КМ)

В результате анализа опубликованных данных не было обнаружено значимых половых различий характеристик костной микроархитектуры [26], поэтому данные мужчин и женщин были объединены. В таблице 3 приведены значения параметров микроархитектуры БФСК взрослых мужчины и женщины.

Для создания реалистичной модели трехмерной сети трабекул необходимо оценить значения вариабельности характеристик микроархитектуры внутри кости. Для этой характеристики нами были найдены опубликованные данные только для костей таза, позвоночника и черепа. Усредненное значение вариабельности среди указанных участков использовано для генерирования остальных фантомов. Значения вариабельности внутри кости, принятые для различных участков скелета взрослого, представлены в таблице 4.

В таблице 5 представлены линейные размеры и толщина кортикального слоя, принятые для БФСК взрослых мужчины и женщины. Ознакомиться с источниками данных, на которых основаны приведенные параметры, можно в опубликованной работе [26].

В отличие от параметров микроструктуры кости для ряда костей взрослого имеются значимые половые различия линейных размеров; для этих участков размеры оценены отдельно для мужчин и отдельно для женщин.

SPSD-фантомы скелета взрослых мужчины и женщины являются сборными и состоят из 71 БФСК, из которых 25 сегментов специфичны для мужчины, еще 25 — для женщин, а 21 сегмент моделировался одинаково для обоих полов, что показано в таблице 5.

Наибольшее количество фантомов в составе одного гемопоэтического сайта определено для крестца — 10, в то время как череп и плечевая кость содержат в своем составе по одному БФСК.

Как и для фантомов младших возрастных групп [14–17], большая часть БФСК взрослого представляет собой цилиндры и прямоугольные параллелепипеды,

линейные размеры которых были в пределах от 4 до 66 мм. Наибольшие половые различия линейных размеров наблюдались для нижней части верхней ветви лобковой кости (область лобкового симфиза) и составили 66%. Наименьшее значение толщины кортикального слоя было определено для БФСК шейных позвонков (0,3 мм) и более чем в семь раз отличалось от максимального значения, принятого для проксимального конца бедренной кости (2,2 мм). Параметры микроархитектуры БФСК также варьировали в широких пределах. Значение BV/TV — от 6 до 52%, $Tb. Th.$ — от 0,1 до 0,29 мм, $Tb. Sp.$ — от 0,5 до 2,37 мм (табл. 3).

Популяционная вариабельность линейных размеров БФСК в среднем равна 12%, наибольшее значение вариабельности оценено для нижней ветви лобковой кости (36%), а наименьшее — для тел шейных позвонков (3%). Вариабельность толщины кортикального слоя кости была в пределах от 2% (шейные позвонки) до 50% (поясничные позвонки) и в среднем равна 20%. Вариабельность

Таблица 2. Химический состав моделируемых сред, принятый для всех БФСК

| Химический состав, отн. ед. | | |
|-----------------------------|-------|--------------|
| Химический элемент | Кость | Костный мозг |
| H | 0,035 | 0,105 |
| C | 0,16 | 0,414 |
| N | 0,042 | 0,034 |
| O | 0,445 | 0,439 |
| Na | 0,003 | 0,001 |
| Mg | 0,002 | 0,002 |
| P | 0,095 | 0,002 |
| S | 0,003 | 0,002 |
| Ca | 0,215 | 0 |

Таблица подготовлена авторами по данным [28]

Таблица 3. Параметры микроархитектуры кости, принятые для БФСК взрослого

| Гемопозитический сайт | BV/TV, % ¹ | Tb. Th., мм ² | Tb. Sp., мм ² |
|--|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Бедро (шейка) | 17 (14–22) | 0,19 (19) | 0,78 (13) |
| Бедро (область бугорков) | 11 (8–13) | 0,136 (65) | 0,99 (20) |
| Плечевая кость | 6 (1–13) | 0,1 (18) | 2,37 (25) |
| Ребра | 12 (5–25) | 0,14 (12) | 0,82 (11) |
| Подвздошная кость | 19 (11–25) | 0,13 (15) | 0,6 (20) |
| Седалищная кость и лобковая кость (нижняя часть) | 25 (23–27) | 0,3 (7) | 1,0 (40) |
| Лобковая кость (верхняя часть) | 17 (12–23) | 0,29 (10) | 1,0 (12) |
| Череп | 52 (41–65) | 0,29 (32) | 0,57 (35) |
| Ключица (центральная часть) | 13 (8–18) | 0,19 (13) | 0,8 (25) |
| Ключица (концевые сегменты) | 29 (15–46) | 0,14 (31) | 0,8 (25) |
| Лопатка | 22 (9–47) | 0,24 (42) | 0,96 (23) |
| Грудина | 15 (8–22) | 0,15 (29) | 1,4 (9) |
| Шейные позвонки | 21 (16–28) | 0,15 (14) | 0,5 (10) |
| Грудные позвонки | 15 (11–28) | 0,1 (15) | 0,6 (15) |
| Поясничные позвонки + крестец | 16 (11–28) | 0,15 (15) | 0,6 (15) |

Таблица подготовлена авторами по данным [26]

Примечание: ¹ в скобках дан диапазон возможных значений; ² в скобках приведен коэффициент вариации (CV) в %.

Таблица 4. Вариабельность параметров микроархитектуры внутри кости

| Гемопозитический сайт | Tb. Th. | Tb. Sp. | Источник данных |
|---------------------------------|---------|---------|-----------------|
| Тазовые кости | 10 | 10 | [25] |
| Позвонки и крестец | 48 | 43 | [26] |
| Череп | 8 | 15 | [27–29] |
| Прочие кости (среднее значение) | 22 | 23 | [26–30] |

Таблица подготовлена авторами по данным [25–30]

Примечание: данные представлены в %.

Таблица 5. Линейные размеры и толщина кортикального слоя, принятые для БФСК взрослого

| Гемопозитический сайт | Сегмент | Форма ¹ | Пол | Параметры фантома, мм (в скобках дан CV, %) ² | | | | | |
|-------------------------------|--|--------------------|-----------|--|-----------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | | | | h | a | b | c | d | Ст. Th. |
| Бедро | Проксимальный конец (шейка) | ц | м | 30 (13) | 36 (6) | 32 (4) | | | 1,9 (5) |
| | | | ж | 31 (14) | 29,4 (10) | 23,9 (9) | | | 1,9 (5) |
| | Проксимальный конец (область бугорков) | дц | м | 43 (26) | 66 (6) | 44 (6) | 30 (7) | 30 (7) | 2,3 (15) |
| | | | ж | 34,5 (5) | 58 (7) | 39 (7) | 27 (6) | 27 (6) | 2,3 (15) |
| Плечо | Проксимальный конец | дц | м | 28 (12) | 56 (5) | 56 (5) | 25 (15) | 25 (15) | 1,1 (18) |
| | | | ж | 24,9 (10) | 51,3 (6) | 51,3 (6) | 23,9 (11) | 23,9 (11) | 1,1 (18) |
| Ребра | Ребра ⁴ 1–2 | п | м | 17 (12) | 30 ⁶ | 7 (14) | | | 0,7 (38) |
| | | | ж | 14 (11) | 30 ⁶ | 5,5 (15) | | | 0,7 (38) |
| | Ребра ⁴ 11–12 | п | м | 11 (18) | 30 ⁶ | 6 (17) | | | 0,7 (38) |
| | | | ж | 9,5 (11) | 30 ⁶ | 4 (25) | | | 0,7 (38) |
| | Ребра ⁴ 3, 4, 9, 10 | п | м | 13 (8) | 30 ⁶ | 7 (14) | | | 0,7 (38) |
| | | | ж | 11,3 (11) | 30 ⁶ | 6 (14) | | | 0,7 (38) |
| Ребра ⁴ 5, 6, 7, 8 | п | м | 14 (14) | 30 ⁶ | 8 (13) | | | 0,7 (38) | |
| | | ж | 12,5 (11) | 30 ⁶ | 6,8 (13) | | | 0,7 (38) | |
| Крестец | Тело 1 | п | м | 30 (7) | 40 (11) | 24,5 (10) | | | 1,5 (8) |
| | | | ж | 30 (9) | 37,8 (11) | 22,2 (12) | | | 1,5 (8) |
| | Тело 2–3 | п | м | 46 (8) | 28,7 (11) | 15 (9) | | | 1,5 (8) |
| | | | ж | 45,2 (15) | 28 (11) | 13,8 (13) | | | 1,5 (8) |
| | Тело 4–5 | п | м | 36 (9) | 28 (11) | 8,5 (13) | | | 1,5 (8) |
| | | | ж | 35 (14) | 28 (11) | 8,5 (12) | | | 1,5 (8) |

Продолжение таблицы 5

| Гемопозитический сайт | Сегмент | Форма ¹ | Пол | Параметры фантома, мм (в скобках дан CV, %)² | | | | | |
|--------------------------|--|--------------------|-----------|--|-----------------|-----------------|----------|--|--|
| | | | | <i>h</i> | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>c</i> | <i>d</i> | <i>Ct. Th.</i> |
| Крестец | Ножка 1 | ц | м + ж | 13,9 (14) | 23,7 (15) | 15,3 (11) | | | 1,5 (8) |
| | Ножка 2 | ц | м + ж | 14,2 (14) | 25,0 (11) | 13,6 (17) | | | 1,5 (8) |
| | Ножка 3 | ц | м + ж | 13,9 (14) | 18,3 (11) | 13,2 (14) | | | 1,5 (8) |
| | Ножка 4 | ц | м + ж | 13,9 (14) | 14,5 (11) | 11,2 (18) | | | 1,5 (8) |
| | Крыло 1 | п | м | 30 (13) | 20 (10) | 42 (13) | | | 1,5 (8) |
| | | | ж | 30 (9) | 21 (15) | 38,6 (8) | | | 1,5 (8) |
| | Крыло 2 | п | м | 26 (15) | 23 (17) | 25 (8) | | | 1,5 (8) |
| ж | | | 26 (9) | 23 (17) | 22,7 (13) | | | 1,5 (8) | |
| Крыло 3–4 | пр | м + ж | 19 (16) | 18 (9) | 38,5 (15) | 38,5 (15) | | 1,5 (8) | |
| Тазовые кости | Крыло подвздошной кости | п | м + ж | 9,5 (31) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1 (30) |
| | Гребень подвздошной кости | п | м | 11 (15) | 30 ⁶ | 13 (9) | | | 1 (30) |
| | | | ж | 11 (15) | 30 ⁶ | 13 (9) | | | 1 (30) |
| | Задняя часть подвздошной кости | п | м + ж | 19 (16) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1 (30) |
| | Верхняя часть седалищной кости | ц | м + ж | 30 ⁶ | 34 (9) | 25 (8) | | | 0,5 (30) |
| | Нижняя ветвь лобковой кости | дц | м + ж | 47 (17) | 16 (25) | 22 (23) | 26 (23) | 14 (36) | 0,5 (30) |
| | Верхняя ветвь лобковой кости (нижняя часть) | п | м | 32 (19) | 15 (20) | 29 (20) | | | 0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴ |
| | | | ж | 19 (13) | 11 (7) | 33 (18) | | | 0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴ |
| | Верхняя ветвь лобковой кости (верхняя часть) | п | м | 51,2 (8) | 14,5 (20) | 16 (20) | | | 0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴ |
| ж | | | 55,8 (77) | 11 (18) | 13 (20) | | | 0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴ | |
| Вертлужная впадина | т | м + ж | 29 (10) | 26 (10) | 21 (20) | | | 0,5 (30) ⁵ 3,6 (30) ⁵ | |
| Череп | Плоские кости свода ⁴ | п | м + ж | 5,2 (12) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1,3 (33) ³ 1,5 (22) ³ |
| Ключица | Акромиальная часть тела | ц | м | 56 (7) | 26 (15) | 24 (12) | 12 (5) | 12 (8) | 0,8 (2) |
| | | | ж | 51,5 (6) | 24 (16) | 21 (14) | 10 (10) | 10 (9) | 0,8 (2) |
| | Концы | дц | м | 20 | 26 (15) | 24 (12) | | | 0,6 (19) |
| | | | ж | 20 | 24 (16) | 21 (14) | | | 0,6 (19) |
| | Грудинная часть тела | дц | м | 56 (7) | 22 (14) | 12 (5) | 12 (9) | 12 (8) | 0,8 (2) |
| ж | | | 51,5 (6) | 21 (14) | 12 (10) | 10 (10) | 10 (9) | 0,8 (2) | |
| Лопатка | Гленоид | ц | м + ж | 8,8 (18) | 48 (11) | 26 (11) | | | 0,8 (13) |
| | Акромион | п | м + ж | 20 (9) | 36 (9) | 26 (10) | | | 0,9 (28) |
| | Латеральный край | п | м + ж | 30 ⁶ | 5 (10) | 10 (13) | | | 0,8 (13) |
| Грудина | Тело | п | м | 1 (10) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1,1 (42) |
| | | | ж | 9 (10) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1,1 (42) |
| | Рукоятка | п | м | 1,3 (16) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1,45 (22) |
| | | | ж | 1,1 (16) | 30 ⁶ | 30 ⁶ | | | 1,45 (22) |
| Шейные позвонки | Тело позвонка 3–7 | ц | м | 13 (16) | 19 (14) | 16 (12) | | | 0,3 (7) |
| | | | ж | 12 (6) | 16 (6) | 15 (8) | | | 0,3 (7) |
| | Тело позвонка 2 | п | м + ж | 19,2 (13) | 14,3 (10) | 17,5 (3) | | | 0,3 (7) |
| Боковая масса позвонка 1 | п | м + ж | 15 (13) | 11,4 (9) | 10,5 (9) | | | 0,3 (7) | |
| Грудные позвонки | Тело позвонка | ц | м | 27 (7) | 33 (9) | 28 (11) | | | 1,3 (16) |
| | | | ж | 22 (6) | 29 (6) | 26 (8) | | | 1,3 (16) |
| | Дужка + нижний суставной отросток | п | м + ж | 32 (12) | 10,2 (14) | 4,2 (13) | | | 1,3 (16) |
| | Остистый отросток | п | м + ж | 10,3 (15) | 50 (4) | 5,1 (20) | | | 1,3 (16) |
| | Верхний суставной отросток | п | м + ж | 11,4 (12) | 11,3 (14) | 4,4 (11) | | | 1,3 (16) |
| Поперечный отросток | п | м + ж | 12 (9) | 18 (11) | 10,6 (13) | | | 1,3 (16) | |

Продолжение таблицы 5

| Гемопозитический сайт | Сегмент | Форма ¹ | Пол | Параметры фантома, мм (в скобках дан CV, %) ² | | | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|--------|--|-----------|----------|----------|----------|----------------|
| | | | | <i>h</i> | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>c</i> | <i>d</i> | <i>Ct. Th.</i> |
| Поясничные позвонки | Тело позвонка | ц | м | 27 (12) | 35 (8) | 47 (9) | | | 1,3 (34) |
| | | | ж | 27 (7) | 32 (8) | 43 (8) | | | 1,3 (34) |
| | Дужка + нижний суставной отросток | п | м + ж | 20,4 (10) | 12,7 (13) | 4,1 (13) | | | 1,0 (34) |
| | Остистый отросток | п | м | 24 (13) | 31 (6) | 6 (17) | | | 0,4 (50) |
| | | | ж | 20 (15) | 31 (6) | 6 (17) | | | 0,4 (50) |
| | Верхний суставной отросток | п | м + ж | 14 (14) | 15 (13) | 12 (17) | | | 1,0 (34) |
| Поперечный отросток | п | м + ж | 12 (8) | 23 (9) | 8 (13) | | | 0,4 (50) | |

Таблица подготовлена авторами по данным [13, 28]

Примечание: м — мужчина; ж — женщина; м + ж — БФСК моделировался независимо от пола; ¹ — форму фантома обозначали следующим образом: ц — цилиндр, дц — деформированный цилиндр, п — прямоугольный параллелепипед, пр — призма с треугольным основанием; т — полый цилиндр; ² — размеры БФСК обозначали следующим образом: *h* — высота, см; *a* — большая ось (ц), большая ось для большего основания (дц) или сторона *a* (п) или внешний диаметр (т); *b* — малая ось (ц), малая ось для большего основания (дц) или сторона *b* (п) или внутренний диаметр (т); *c* — большая ось для меньшего основания (дц); *d* — малая ось для меньшего основания (дц); для призмы (пр): *a*, *b*, *c* — стороны треугольного основания; ³ — толщину кортикального слоя принимали разной для внутренней и внешней поверхностей черепа; ⁴ — симфизальная поверхность покрыта более толстым слоем кортикальной кости, остальные поверхности БФСК — более тонким; ⁵ — большее значение *Ct. Th.* характерно для медиальной стороны вертлужной впадины, меньшее — для прочих сторон БФСК; ⁶ — БФСК имитировал лишь часть моделируемого сегмента кости в случае, если размеры сегмента кости значительно превышали 30 мм, так как в таких случаях с точки зрения дозиметрии не имеет смысла моделировать весь участок кости целиком.

Таблица 6. Сравнение объемов БФСК десятилетнего ребенка и взрослых мужчины и женщины

| БФСК | Моделируемая среда | Объем моделируемой структуры, см ³ | | |
|---------------------------|--------------------|---|----------|---------|
| | | 10 лет | Взрослые | |
| | | | Мужчина | Женщина |
| Шейка бедренной кости | КМ | 6,95 | 18,43 | 10,39 |
| | ТК | 3,77 | 3,68 | 2,14 |
| | КК | 3,93 | 5,94 | 4,58 |
| | Весь БФСК | 14,65 | 28,05 | 17,11 |
| Тело поясничного позвонка | КМ | 12,42 | 28,55 | 23,73 |
| | ТК | 1,97 | 4,96 | 4,19 |
| | КК | 0,38 | 1,37 | 1,26 |
| | Весь БФСК | 14,77 | 34,88 | 29,18 |
| Тело шейного позвонка | КМ | 1,43 | 2,29 | 1,64 |
| | ТК | 0,38 | 0,6 | 0,46 |
| | КК | 0,07 | 0,21 | 0,17 |
| | Весь БФСК | 1,88 | 3,1 | 2,27 |

Таблица подготовлена авторами по данным [17]

параметров микроструктуры была в пределах от 7 до 65% и в среднем составила 18%.

Полученные значения вариабельности параметров фантомов были использованы для генерирования ДФСК. Объем ДФСК был в пределах 23–264% от объема БФСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Характеристики фантомов взрослых людей описаны в литературе наиболее подробно и полно, для их оценки было использовано порядка 260 литературных источников, включающих описание 28 000 людей или образцов костей [26]. Процессы окостенения в скелете взрослого человека завершены, как и превращение костного мозга в желтый. Участки скелета, которые в детском возрасте имели малый размер и/или не окостенели и по этим причинам не моделировались, были смоделированы для взрослых. Поэтому фантом скелета взрослого человека содержит в своем составе большее количество БФСК, чем фантомы младших возрастных групп [14–17]. Распределение ККМ для взрослых существенно отлича-

ется от такового для детей: доля ККМ в черепе составляет 6,2%, что в 2 раза ниже, чем для 10-летних детей [17], наибольшая доля ККМ во взрослом возрасте характерна для костей таза и позвоночника. *BV/TV* для БФСК взрослых в среднем в полтора раза меньше, чем для БФСК 10-летнего ребенка. *Tb. Th.* с возрастом практически не меняется, а *Tb. Sp.* в среднем увеличился на 15% по сравнению с 10-летним. В таблице 6 приведено сравнение объемов сред в составе БФСК для десятилетнего ребенка с объемами для взрослых мужчины и женщины.

Общий объем фантомов взрослых больше, чем у 10-летнего, в среднем на 17% при гораздо более существенном увеличении размеров скелета. Такие малые различия объемов связаны с прекращением гемопоза в участках скелета, моделируемых сравнительно большими фантомами, а также более подробной сегментацией скелета и, как следствие, большим количеством небольших по размеру БФСК. Тем не менее для БФСК, которые моделируются одинаково для 10-летних и для взрослых, заметен существенный рост объемов сред с возрастом, что показано в таблице 6. Для таких БФСК объемы сред

увеличились в среднем в 2 раза. Половые различия объемов сред в составе фантомов, моделируемых для взрослых, для отдельных БФСК достигали 62% (верхняя ветвь седалищной кости), а в среднем составили 8 %.

Для взрослых были найдены опубликованные данные по соотношению масс частей поясничного позвонка [37]. Согласно этим данным масса тела поясничного позвонка составляет $65,3 \pm 4,0\%$ от массы всего позвонка. В рамках SPSPD не моделировали ножки позвонка, так как они содержат небольшое количество ККМ, тем не менее масса БФСК тела составляет $70,0 \pm 5,0\%$ от суммы масс всех БФСК, имитирующих поясничный позвонки, что очень близко к опубликованным результатам измерений реальных костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе впервые было представлено описание SPSPD-фантомов скелета для взрослых мужчины и женщины. Каждый фантом скелета состоит из 46 базовых фантомов-сегментов и включает: проксимальные части бедра и плеча, крестец, ребра тазовые кости, череп, ключицы, лопатки, грудину, а также позвонки шейного,

грудного и поясничного отделов. При этом половые различия линейных размеров были характерны для 25 из 46 сегментов. Параметры микроархитектуры и кортикальная толщина не отличались у женских и мужских фантомов сегментов. На основе оценки variability параметров фантомов-сегментов для каждого базового фантома-сегмента кости было сгенерировано по 12 ДФСК. DF, рассчитанные для ДФСК, будут использованы для оценки популяционной variability DF.

Представленные фантомы взрослых будут использованы для расчета коэффициентов перехода $^{89,90}\text{Sr}$, что позволит усовершенствовать дозовые оценки для жителей Уральского региона. Данная работа является пятой в серии статей, посвященных параметрам вычислительных фантомов скелета людей разного возраста и пола. В качестве направления дальнейшего исследования мы планируем создать SPSPD-фантомы скелета для лиц мужского и женского пола в возрасте 15 лет. Сгенерированные фантомы могут быть использованы для внутренней дозиметрии остеотропных бета-излучателей у населения, а также для дозиметрии других бета-излучающих радионуклидов, в том числе применяемых в радионуклидной терапии, таких как ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$.

Литература / References

- Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, Mikryukova L, Degteva M, Shagina N, et al. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat Environ Biophys*. 2013;52(1):47–57. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0438-5>
- Аклеев АВ. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга; 2012. Akleev AV. Hronicheskiy luchevoy sindrom u zhitel'ey pribrezhnykh sel reki Techa. Chelyabinsk: Kniga; 2012 (In Russ.). EDN: QMDBZR
- Preston DL, Sokolnikov ME, Krestinina LY, Stram DO. Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017;173(1–3):26–31. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw316>
- Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AY, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose From Environmental Exposures. *Health physics*. 2019;117(4):378–87. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001067>
- Spiers FW, Beddoe AH, Whitwell JR. Mean skeletal dose factors for beta-particle emitters in human bone. Part I: volume-seeking radionuclides. *The British journal of radiology*. 1978;51(608):622–7. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-51-608-622>
- O'Reilly SE, DeWeese LS, Maynard MR, Rajon DA, Wayson MB, Marshall EL, et al. An 13 image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult female-internal electron 14 sources. *Phys Med Biol*. 2016;61(24):8794–824. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/61/24/8794>
- Xu XG, Chao TC, Bozkurt A. VIP-Man: an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys*. 2000;78(5):476–86. <https://doi.org/10.1097/00004032-200005000-00003>
- Shah AP, Bolch WE, Rajon DA, Patton PW, Jokisch DW. A paired-image radiation transport model for skeletal dosimetry. *J Nucl Med*. 2005;46(2):344–53. PMID: 15695796
- Hough M, Johnson P, Rajon D, Jokisch D, Lee C, Bolch W. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult male-internal electron sources. *Phys Med Biol*. 2011;56(8):2309–46. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/8/001>
- Bolch WE, Eckerman K, Endo A, Hunt JGS, Jokisch DW, Kim CH, et al. ICRP Publication 143: Paediatric Reference Computational Phantoms. *Ann ICRP*. 2020;49(1):5–297. <https://doi.org/10.1177/0146645320915031>
- 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>
- Volchkova AY, Sharagin PA, Shishkina EA. Internal bone marrow dosimetry: the effect of the exposure due to ^{90}Sr incorporated in the adjacent bone segments. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Mathematical Modelling, Programming & Computer Software*. 2022;15(4):44–58. <https://doi.org/10.14529/mmp220404>
- Шишкина ЕА, Шарагин ПА, Волчкова АЮ. Аналитическое описание дозообразования в костном мозге от ^{90}Sr , инкорпорированного в кальцифицированных тканях. *Вопросы радиационной безопасности*. 2021;3:72–82. Shishkina EA, Sharagin PA, Volchkova AY. Analytical Description of the Dose Formation in Bone Marrow due to ^{90}Sr Incorporated in Calcified Tissues. *Radiation Safety Issues*. 2021;3:72–82 (In Russ.). EDN: LYGTKD
- Шарагин ПА, Шишкина ЕА, Толстых ЕИ. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга новорожденного ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022;4:74–82. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI. Computational red bone marrow dosimetry phantom of a one-year-old child enabling assessment of exposure due to incorporated beta emitters. *Extreme Medicine*. 2023;3:43–52. <https://doi.org/10.47183/mes.2022.045>
- Шарагин ПА, Шишкина ЕА, Толстых ЕИ. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга годовалого ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;3:44–55. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI. Computational red bone marrow dosimetry phantom of a one-year-old child enabling assessment of exposure due to incorporated beta emitters. *Extreme Medicine*. 2023;3:43–52. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.030>
- Шарагин ПА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА. Вычислительный

- фантом для дозиметрии красного костного мозга пятилетнего ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;4:86–97. Sharagin PA, Tolstykh EI, Shishkina EA. Computational phantom for a 5-year old child red bone marrow dosimetry due to incorporated beta emitters. *Extreme Medicine*. 2023;4:79–90. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.061>
17. Шарагин ПА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга десятилетнего ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;2:38–48. Sharagin PA, Tolstykh EI, Shishkina EA. Computational phantom for the dosimetry of the red bone marrow of a 10-year-old child due to incorporated beta-emitters. *Extreme Medicine*. 2024;2:35–45. <https://doi.org/10.47183/mes.2024.032>
 18. Campbell BA, Callahan J, Bressel M, Simoens N, Everitt S, Hofman MS, et al. Distribution Atlas of Proliferating Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Measured by FLT-PET/CT Imaging, With Potential Applicability in Radiation Therapy Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(5):1035–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.027>
 19. Cristy M. Active bone marrow distribution as a function of age in humans. *Phys Med Biol*. 1981;26(3):389–400. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/26/3/003>
 20. Robinson RA. Chemical analysis and electron microscopy of bone. *Bone as a tissue*. 1960;186–250.
 21. Vogler JB. 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988;1683:679–93. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.3.3043546>
 22. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiology*. 1998;27:471–83. <https://doi.org/10.1007/s002560050423>
 23. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *Eur Radiol*. 1998;8(8):1327–34. <https://doi.org/10.1007/s003300050547>
 24. Taccone A, Oddone M, Dell'Acqua AD, Occhi M, Ciccone MA. MRI "road-map" of normal age-related bone marrow. II. Thorax, pelvis and extremities. *Pediatr Radiol*. 1995;25(8):596–606. <https://doi.org/10.1007/bf02011826>
 25. Taccone A, Oddone M, Occhi M, Dell'Acqua AD, Ciccone MA. MRI «road-map» of normal age-related bone marrow. I. Cranial bone and spine. *Pediatr Radiol*. 1995;25(8):588–95. <https://doi.org/10.1007/bf02011825>
 26. Tolstykh EI, Sharagin PA, Shishkina EA, Volchkova AY, Smith MA, Napier BA. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for human: anatomical-morphological basis and parameter evaluation. *PlosOne*. 2024. Submitted.
 27. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI, Volchkova AY, Smith MA, Degteva MO. Segmentation of hematopoietic sites of human skeleton for calculations of dose to active marrow exposed to bone-seeking radionuclides. Conference proceedings of sixth international conference on radiation and applications in various fields of research. Macedonia; 2018. <https://doi.org/10.21175/RadProc.2018.33>
 28. Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. *Annals of the ICRP*. 2002;32(3–4):1–277. [https://doi.org/10.1016/S0146-6453\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S0146-6453(03)00002-2)
 29. Woodard HQ, White DR. The composition of body tissues. *Br.J. Ru&ol*. 1986;59:1209–18. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-59-708-1209>
 30. Shishkina EA, Timofeev YS, Volchkova AY, Sharagin PA, Zalyapin VI, Degteva MO, et al. Trabecula: A Random Generator of Computational Phantoms for Bone Marrow Dosimetry. *Health Phys*. 2020;118(1):53–9. <https://doi.org/10.1097/hp.0000000000001127>
 31. Parisien MV, McMahon D, Pushparaj N, Dempster DW. Trabecular architecture in iliac crest bone biopsies: intra-individual variability in structural parameters and changes with age. *Bone*. 1988;9(5):289–95. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(88\)90012-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(88)90012-9)
 32. Hazrati Marangalou J, Ito K, Taddei F, van Rietbergen B. Inter-individual variability of bone density and morphology distribution in the proximal femur and T12 vertebra. *Bone*. 2014;60:213–20. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.12.019>
 33. Van Dessel J, Huang Y, Depypere M, Rubira-Bullen I, Maes F, Jacobs R. A comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on trabecular bone structures in the human mandible. *Dento maxillo facial radiology*. 2013;42(8):20130145. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20130145>
 34. Fanuscu MI, Chang TL. Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible. *Clinical oral implants research*. 2004;15(2):213–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.00969.x>
 35. Ibrahim N, Parsa A, Hassan B, van der Stelt P, Aartman IH, Nambiar P. Influence of object location in different FOVs on trabecular bone microstructure measurements of human mandible: a cone beam CT study. *Dento maxillo facial radiology*. 2014;43(2):20130329. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20130329>
 36. Shishkina EA, Sharagin PA, Tolstykh EI, Smith MA, Napier BA, Degteva MO. Uncertainty of stochastic parametric approach to bone marrow dosimetry of ^{89,90}Sr. *Heliyon*. 2024;10(4):e26275. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26275>
 37. Wang Y, Videman T, Boyd SK, Battie MC. The distribution of bone mass in the lumbar vertebrae: are we measuring the right target? *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*. 2015;15(11):2412–6. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.06.059>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.А. Шарагин — получение, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; Е.И. Толстых — разработка методики исследования, редактирование статьи; Е.А. Шишкина — разработка концепции, редактирование статьи.

ОБ АВТОРАХ

Шарагин Павел Алексеевич

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

Толстых Евгения Игоревна, д-р. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-4958-3214>
evgenia.tolstykh@yandex.ru

Шишкина Елена Анатольевна, д-р. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0003-4464-0889>
lana@urcrm.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-294>

УДК 544.773.432



АЛЬГИНАТНЫЕ ГЕЛИ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРИРОДНЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ, ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.А. Консон¹, И.А. Барсук², Ю.А. Нащечкина^{1✉}¹ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

Введение. Альгинат — природный полисахарид, который зарекомендовал себя как перспективный нетоксичный материал для формирования раневых покрытий в виде гелей. Такие природные аминокислоты, как аргинин и лизин, являются важными составляющими при синтезе внеклеточного матрикса, а также участвуют во многих жизненно важных процессах в организме.

Цель. Формирование альгинатных гелей, совместимых с фибробластами кожи и модифицированных природными аминокислотами аргинином и лизином, а также исследование скорости выхода данных аминокислот из геля.

Материалы и методы. Работа выполнена на 3 видах водных растворов 3% альгината натрия с содержанием аминокислоты аргинина или лизина в количестве 5, 10 и 20% от сухой массы альгината. Для оценки стабильности гелей с лизином во времени их инкубировали в течение 1, 3 и 7 сут в 600 мкл воды при комнатной температуре. Интенсивность выхода аминокислот из альгинатного геля оценивали спектрофотометрическим методом после проведения нингидриновой реакции. В качестве модельных объектов в работе была использована клеточная линия DF2 (фибробласты кожи человека, «Коллекция культур клеток позвоночных» ИИЦ РАН). На полученных гелях культивировали дермальные фибробласты человека. Оценка клеток на гелях проводили с помощью оптической микроскопии. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, для оценки различий между образцами использовали *t*-тест Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что для геля с минимальной концентрацией лизина (5%) выход аминокислоты в первые сутки составил почти 16% от исходного ее количества, а при длительном инкубировании геля доля десорбированного лизина относительно исходного количества уменьшалась. Получены статистически достоверные отличия между образцами альгинатных гелей с содержанием лизина 5 и 20% ($p \leq 0,05$). При увеличении доли лизина в геле его выход снижался: чем большая концентрация лизина была в геле, тем меньше количество его обнаруживали по истечении 7 сут инкубирования. Показано, что в образце геля с содержанием лизина 5% при инкубировании в большом объеме воды (соотношение геля по отношению к воде — 11%) уже за первый час инкубирования более 40% лизина десорбировалось в воду, т.е. лизин на 4,3% более интенсивно десорбируется из альгинатного геля по сравнению с аргинином. Установлена закономерность в виде снижения процента выхода лизина практически в два раза при увеличении соотношения геля к воде с 11 до 20%.

Выводы. В ходе выполнения исследования были сформированы альгинатные гели, модифицированные аминокислотами. Установлено, что чем больше концентрация аминокислоты в составе геля, тем менее интенсивно она выходит из него. Скорость выхода аминокислоты из геля прямо пропорциональна объему жидкости, в котором инкубировали гель. Фибробласты кожи человека лучше адгезировали на альгинатных гелях, модифицированных аминокислотами, по сравнению с клетками на альгинатных гелях без модификации. В результате исследования получены гели с контролируемой десорбцией аминокислот, способствующие адгезии фибробластов кожи человека.

Ключевые слова: альгинатные гели; лизин; аргинин; фибробласты кожи человека

Для цитирования: Консон В.А., Барсук И.А., Нащечкина Ю.А. Альгинатные гели, модифицированные природными аминокислотами, для регенеративной медицины. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):229–234. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-294>

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения локального биоэтического комитета. В работе использована клеточная линия DF2 (фибробласты кожи человека из коллекции клеточных культур ИИЦ РАН).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Нащечкина Юлия Александровна nashchekina.yu@mail.ru

Статья поступила: 16.10.2024 **После доработки:** 13.03.2025 **Принята к публикации:** 14.03.2025 **Online first:** 12.05.2025

ALGINATE GELS MODIFIED WITH NATURAL AMINO ACIDS FOR REGENERATIVE MEDICINE

Valentina A. Konson¹, Ilya A. Barsuk², Yuliya A. Nashchekina^{1✉}¹ Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia² Main Military Medical Department of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

Introduction. Alginate is a natural polysaccharide that shows promise as a non-toxic material for the development of hydrogel wound dressings. Natural amino acids such as arginine and lysine are important components in the synthesis of the extracellular matrix and other vital bodily processes.

Objectives. Development of alginate gels modified with arginine and lysine and compatible with dermal fibroblasts. Study the release rate of these amino acids from the gel.

Materials and methods. The study was performed using three types of aqueous solutions of 3% sodium alginate containing arginine or lysine in amounts of 5, 10, and 20% of the alginate dry weight. To assess the stability of lysine gels over time, they were incubated for 1, 3, and 7 days in 600 μ L of water at room temperature. The intensity of amino acid release from the alginate gel was evaluated by the spectrophotometric method after the reaction of ninhydrin. The DF2 cell line (human dermal fibroblasts, the shared research facility “Vertebrate cell culture collection” RAS) was used as model objects. Human dermal fibroblasts were cultured on the gels obtained. The cells cultured on the gels were evaluated using optical microscopy. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel software; Student’s *t*-test was used to evaluate the differences between the samples. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. On the first day, the gel containing the minimal lysine concentration of 5% showed the amino acid release of almost 16% of its initial amount. A more prolonged incubation of the gel led to a decrease in the desorbed lysine proportion relative to the initial amount. Statistically significant differences were obtained between the samples of alginate gels with the lysine content of 5 and 20% ($p < 0.05$). An increase in the lysine proportion in the gel was associated with a decrease in its release, i.e., the higher concentration of lysine the gel contained, the less amount of lysine was detected after seven days of incubation. It was

© В.А. Консон, И.А. Барсук, Ю.А. Нащечкина, 2025

shown that when a gel sample with a lysine content of 5% was incubated in a large volume of water (the gel-to-water ratio of 11%), more than 40% of lysine was desorbed into water during the first hour of incubation. Therefore, lysine was 4.3% more intensively desorbed from the alginate gel compared to the arginine gel. The following pattern was established: a twofold decrease in the amount of lysine release under an increase in the gel-to-water ratio from 11% to 20%.

Conclusions. During the study, alginate gels modified with amino acids were obtained. It was found that the higher the concentration of an amino acid in the gel, the less intensively it leaves the gel. The rate of amino acid release from the gel is directly proportional to the volume of liquid in which the gel was incubated. Human dermal fibroblasts adhered better to alginate gels modified with amino acids compared to cells on alginate gels without modification. As a result of the study, gels with controlled desorption of amino acids were obtained, which promote the adhesion of human dermal fibroblasts.

Keywords: alginate gels; lysine; arginine; human dermal fibroblasts

For citation: Konson V.A., Barsuk I.A., Nashchekina Y.A. Alginate gels modified with natural amino acids for regenerative medicine. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):229–234. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-294>

Funding: the study had no sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require the approve of a local bioethical committee. The DF2 cell line (human dermal fibroblasts from the collection of cell cultures of the INC RAS) was used in the work.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Yuliya A. Nashchekina nashchekina.yu@mail.ru

Received: 16 Oct. 2024 **Revised:** 13 Mar. 2025 **Accepted:** 14 Mar. 2025 **Online first:** 12 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Заживление ран является серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире [1]. Использование раневых повязок может обеспечить физический барьер для предотвращения дальнейшего инфицирования в процессе заживления ран [2]. Идеальные раневые повязки должны быть биосовместимыми и биоразлагаемыми, предотвращать потерю биологических жидкостей, удалять экссудат, защищать рану от патогенов, демонстрировать хорошую воздухопроницаемость и влагопроницаемость, способствовать пролиферации клеток и ускорять заживление ран [3].

Альгинат — анионный линейный блочный полисахарид, состоящий из повторяющихся мономерных единиц (1-4)- β -D-маннуриновой кислоты (M) и (1-4)- α -L-гулуриновой кислоты (G), способный формировать достаточно удобные в применении гели [4]. Раневые повязки из альгината доступны в форме гидрогелей, пен, пленок, нановолокон и губок. Альгинатные повязки поглощают раневую жидкость, в результате чего образуются гели, которые поддерживают физиологически влажную среду и минимизируют тем самым присоединение/развитие бактериальных инфекций в ране [5]. Их можно адаптировать так, чтобы они были химически стабильными или разрушались при контакте с биологическими жидкостями в течение определенного периода времени. Гидрогели используются для заживления ран благодаря их биосовместимости, а также способности загружать и высвобождать биоактивные вещества умеренной пористости, высокого содержания воды и гибкости [6].

Успешное заживление ран сопровождается синтезом внеклеточного матрикса. Аргинин и лизин — незаменимые аминокислоты, которые участвуют в синтезе внеклеточного матрикса. Аргинин является α -аминокислотой, причем L-форма является одной из двадцати наиболее распространенных природных аминокислот. L-аргинин обладает множеством биологических активностей [7]. Аргинин выступает в роли одного из ключевых метаболитов, участвующих в процессах азотистого обмена, в частности в орнитинном цикле, характерном для млекопитающих. Аргинин участвует в процессе синтеза оксида

азота (NO), оказывающего множественные эффекты, начиная от противовоспалительного действия до влияния на сосуды (вазодилатация) и стимуляции процесса ангиогенеза. Благодаря биосовместимости и биоразлагаемости L-аргинин используют при разработке компонентов многих биомедицинских матриц [8]. Показано, что передозировка L-аргинина не сопровождается развитием серьезных побочных эффектов, поскольку избыток выводится с мочой в течение нескольких часов [8]. В то же время L-аргинин принимает активное участие в регенерации ран, поэтому пролонгированное и контролируемое введение этой аминокислоты является актуальной задачей регенеративной медицины [9].

Необходимо отметить, что аминокислота лизин также может улучшить заживление ран в организме. Лизин принимает участие в формировании коллагена, белка, который действует как каркас: поддерживает и придает структуру коже и костям. Лизин может действовать как связующее вещество, увеличивая количество новых клеток в ране [10].

Процесс восстановления поврежденных тканей достаточно длительный; в этой связи повысить эффективность регенерации, в том числе синтез нового внеклеточного матрикса, возможно путем дозированного ввода аминокислот в раневое ложе. Создание раневого покрытия, которое бы обладало не только барьерными, бактерицидными, но и регенерирующими свойствами, является актуальной задачей современной регенеративной медицины.

Цель исследования — формирование совместимых с фибробластами кожи альгинатных гелей, модифицированных природными аминокислотами аргинином и лизином, а также исследование скорости выхода данных аминокислот из геля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формирование гелей

Для экспериментов было подготовлено 3 вида водных растворов 3% альгината натрия (Sigma-Aldrich, США) с содержанием аминокислот аргинина или лизина

(Sigma-Aldrich, США) в количестве 5, 10 и 20% от сухой массы альгината.

Аминокислоты добавляли в сухом виде, полученный раствор тщательно перемешивали на магнитной мешалке (Tagler MM 135H, Россия) при комнатной температуре на протяжении 10 мин. Далее раствор альгината с аминокислотой вносили в 24-луночную плату по 300 мкл геля на лунку. Для образования геля альгинат в лунках опрыскивали 10% раствором хлорида кальция (CaCl_2) из распылителя и оставляли на 20 мин. при комнатной температуре.

После желирования гели трижды промывали деионизированной водой для удаления неабсорбированных гелем аминокислот. Затем гели заливали фиксированным объемом воды (600–2500 мкл) для последующего инкубирования и измерения количества вышедших из них аминокислот.

Для оценки стабильности гелей с лизином во времени их инкубировали в течение 1, 3 и 7 сут в 600 мкл воды при комнатной температуре.

Для оценки влияния объема жидкости, в котором находился гель, на скорость выхода аргинина из геля каждый образец объемом 300 мкл с содержанием аргинина 5, 10 и 20% от массы альгината выдерживали в 600, 1200 и 2500 мкл воды при комнатной температуре в течение 1 часа; альгинатный гель по отношению к воде занимал 33, 20 и 11%. Для сравнения выхода аргинина и лизина гели инкубировали в течение 1 часа в 600 мкл воды при комнатной температуре.

Определение количества вышедших из гелей аминокислот

Количество вышедших из гелей аминокислот оценивали спектрофотометрическим методом (спектрофотометр ПЭ-5400УФ, «Экрос», Россия). Для этого проводили нингидриновую реакцию, в ходе которой происходило взаимодействие аминокислот с нингидрином. Далее измеряли оптическую плотность продукта реакции: фиолетово окрашенного комплекса при длине волны 400 нм. Данный метод очень чувствителен и позволяет определить аминокислоты в малых концентрациях [11].

Для построения калибровочных графиков зависимости оптической плотности от концентрации аминокислоты были приготовлены следующие растворы: 0,2% раствор нингидрина (Sigma-Aldrich, США) в деионизированной воде, 0,2% растворы лизина и аргинина в деионизированной воде. Растворы лизина и аргинина в концентрации 0,2% использовали по пять проб объемом 50, 100, 200, 300 мкл, в которых содержалось 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 мкг аминокислоты соответственно. В каждую пробирку добавляли по 250 мкл раствора нингидрина. Затем пробирки помещали в термостат и инкубировали при температуре 100 °С на 3 мин. Объем растворов в каждой пробирке доводили до 6 мл деионизированной водой и измеряли оптическую плотность растворов при длине волны 400 нм. По полученным значениям строили калибровочные кривые зависимости оптической плотности раствора от количества аминокислот в растворе.

Количество вышедших из гелей аминокислот в экспериментах было рассчитано с помощью калибровочных кривых, для этого в каждом опыте отбирали по 500 мкл жидкости, в которой инкубировали гели. В пробирки с жидкостью добавляли по 250 мкл раствора нингидрина, далее пробирки помещали в термостат при $t = 100$ °С

на 3 мин. Объем растворов в каждой пробирке доводили до 6 мл деионизированной водой и измеряли оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 400 нм.

Исследования *in vitro*

В качестве модельных объектов в работе была использована клеточная линия DF2 (фибробласты кожи человека, «Коллекция культур клеток позвоночных» ИНЦ РАН). Для экспериментов с клетками альгинат предварительно стерилизовали под действием озона. После приготовления стерильных гелей с 5% содержанием аминокислот на гели диаметром 1 см наносили суспензию клеток объемом 300 мкл, содержание клеток в которой составило 30 000 клеток на лунку, и инкубировали в среде DMEM/F-12 («Биолот», Россия) с содержанием 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) (Gibco, США) в течение 3 сут. Фиксацию результатов проводили фотосъемкой с помощью инвертированного микроскопа (Nikon eclipse, TS 100, Япония).

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, для оценки статистически значимых различий между конкретными образцами использовали *t*-тест Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние сроков инкубирования на процент выхода лизина из альгинатного геля

Первоначально исследовали кинетику десорбции лизина из альгинатных гелей. Гели с разным содержанием лизина (5, 10 и 20%) инкубировали в воде в течение 7 сут. При сравнении влияния сроков инкубирования на количество связанного с гелем лизина было выявлено, что для геля с минимальной концентрацией лизина (5%) выход аминокислоты в первые сутки составил почти 16% от исходного ее количества; соответствующие данные представлены на рисунке 1. При более длительном инкубировании геля доля десорбированного лизина относительно исходного количества уменьшалась. Однако статистически достоверные отличия обнаружили между образцами с содержанием лизина 5 и 20%. Очевидно, этот результат обусловлен концентрационным равновесием, которое возникает в системе при длительном инкубировании гелей в воде.

Далее в течение 7 сут количество вышедшего из геля лизина не менялось. При увеличении доли лизина в геле его выход снижался в течение всей недели: чем больше лизина было в геле, тем меньшее количество его обнаруживали по истечении 7 сут инкубирования. Это можно объяснить тем, что между гелем и раствором установилось концентрационное равновесие.

При изучении влияния объема жидкости, в которой инкубировали гель, на процент выхода лизина установлено, что чем больше объем воды, в которой инкубировали гель, тем больше аминокислоты десорбируются из геля. На рисунке 2 показано, что выход лизина из геля увеличивался при увеличении объема жидкости, в которой его инкубировали.

Так, в образце геля с содержанием лизина 5% при инкубировании в большом объеме воды (соотношение геля по отношению к воде — 11%) уже за первый

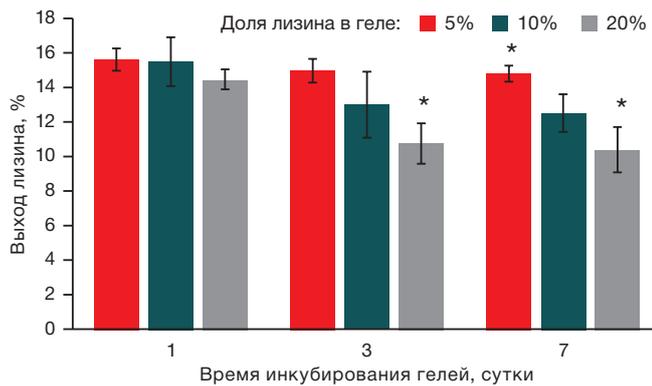


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Кинетика выхода лизина из гелей

Примечание: * уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

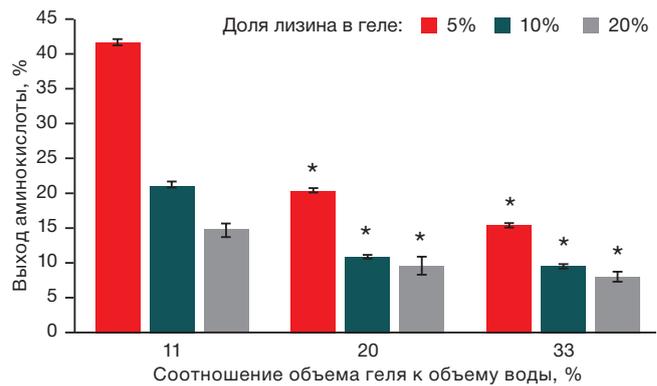


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Влияние соотношения геля и воды на количество десорбированного лизина из геля

Примечание: * уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

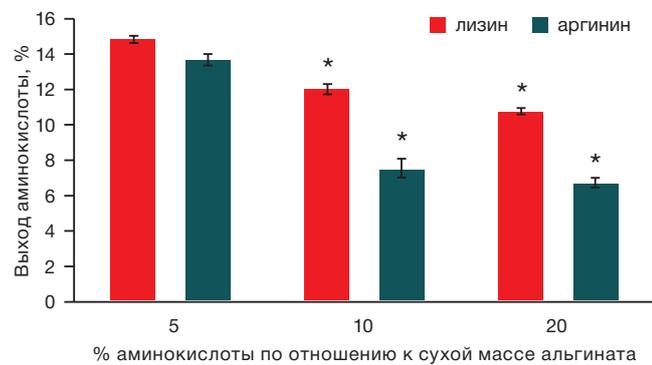


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Динамика выхода аминокислот из геля с различным соотношением аминокислоты и альгината спустя 1 час инкубации в 600 мкл жидкости

Примечание: * уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

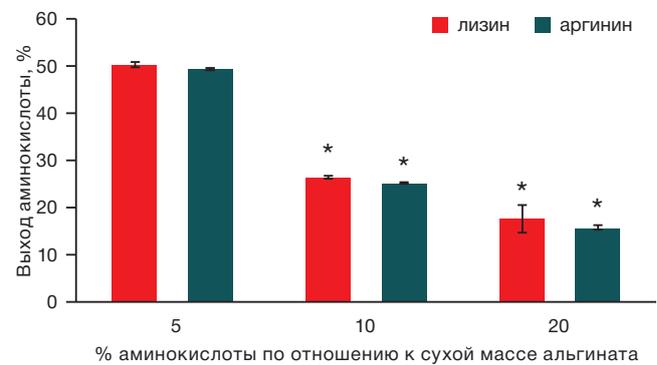


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Динамика выхода аминокислот из геля с различным соотношением аминокислоты и альгината спустя 1 час инкубации в 2500 мкл жидкости

Примечание: * уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

час инкубирования более 40% лизина десорбировалось в воду. Однако при увеличении доли геля по отношению к воде в три раза, до 33%, наблюдали уменьшение интенсивности выхода лизина до 15%, что приблизительно в три раза меньше по сравнению с образцом, где соотношение геля к воде составило 11%. В данном случае также прослеживается закономерность снижения процента выхода лизина в два раза при увеличении соотношения геля к воде с 11 до 20%. Отмеченные изменения можно объяснить тем, что в процессе выхода лизина из геля происходило насыщение окружающего водного раствора аминокислотой и уменьшение скорости десорбции лизина.

Сравнение процента выхода лизина и аргинина из геля спустя 1 час инкубации

В организме человека есть две аминокислоты, которые участвуют в метаболизме и построении новых белков. Поэтому присутствие обеих аминокислот может способствовать более быстрой регенерации тканей. Поскольку лизин и аргинин имеют разные структурные особенности, следует ожидать, что способность их десорбироваться из гелей также будет различной.

При инкубировании гелей как с лизином, так и с аргинином в 600 мкл воды установлено, что лизин выходил из геля интенсивнее, чем аргинин (рис. 3). Причем выход лизина варьировал от 15 до 11% в зависимости

от исходного его содержания, а выход аргинина — с 14 до 7% для образцов гелей с содержанием аминокислоты от 5 до 20%.

При увеличении объема воды с 600 до 2500 мкл при инкубировании гелей разницы в интенсивности десорбции между аргинином и лизином обнаружено не было.

На основании результатов, представленных на рисунках 3 и 4, установлено, что при инкубировании гелей в небольшом объеме воды (600 мкл) лизин из геля выходил быстрее, чем аргинин, в среднем на 4,3%. При увеличении объема воды до 2500 мкл статистически достоверных отличий между десорбцией аргинина и лизина обнаружено не было. Также следует отметить, что для обеих аминокислот интенсивность их десорбции из альгинатного геля увеличивается в несколько раз при увеличении объема воды с 600 до 2500 мкл.

Для объяснения полученных результатов необходимо рассмотреть структуру молекул этих аминокислот. Благодаря своему строению молекула аргинина способна придавать белкам большую стабильность, чем лизин [10]. Гуанидиновая группа аргинина обеспечивает взаимодействие с другими молекулами в трех различных направлениях, в то время как дополнительная аминогруппа лизина — только в одном направлении. Эта особенность позволяет аргинину образовывать множество электростатических и водородных связей и обеспечивать более прочное взаимодействие, чем лизин [12].

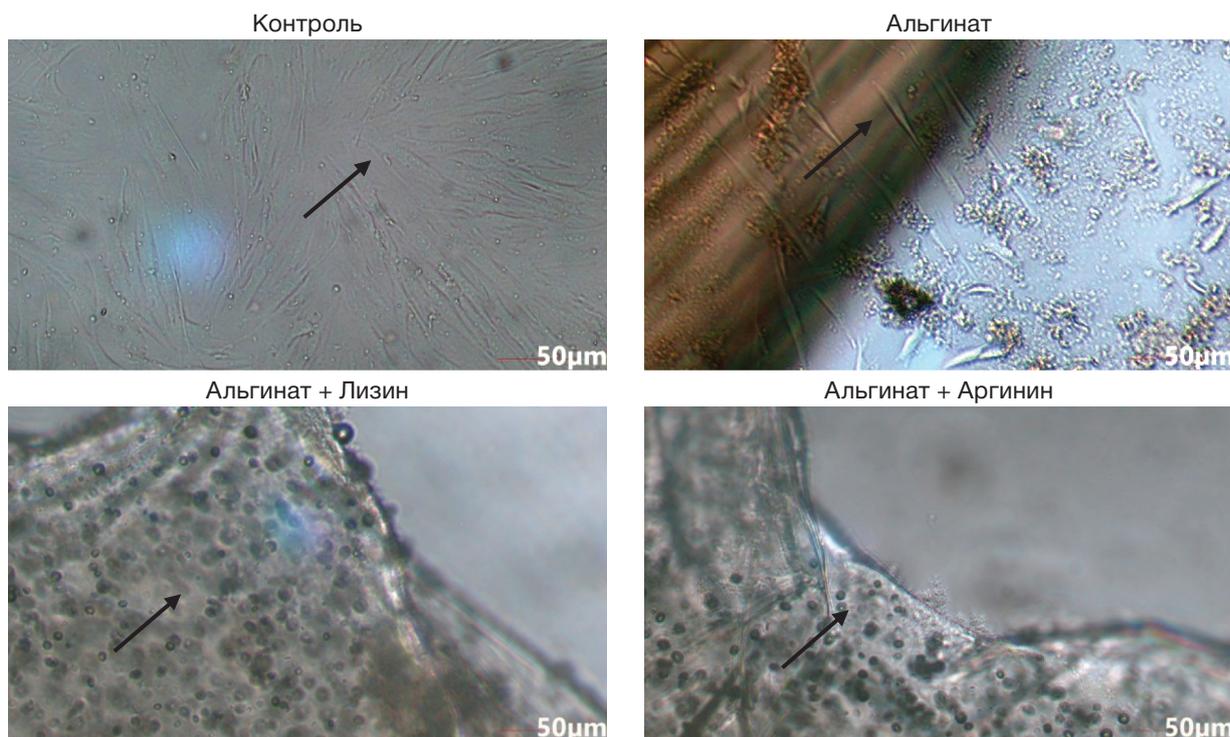


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Оптическая микроскопия клеток линии DF2 на альгинатных гелях
Примечание: стрелкой показаны клетки на поверхности чашки и внутри геля.

Следует принять во внимание также ионное взаимодействие, которое у аргинина должно быть более стабильным, особенно при высоких значениях pH, в связи с более высокой константой диссоциации кислоты (pKa) по сравнению с лизином [13].

Нужно отметить, что дальнейшее увеличение содержания аминокислот в растворе альгината препятствовало образованию геля. При проведении эксперимента необходимо было учесть, что вязкость альгината зависит от кислотности среды. Так, по данным KY Lee & Mooney, она увеличивается при уменьшении кислотности, достигая максимума при значении pH 3–3,5 [14].

При физиологических условиях (pH = 7) аминокислоты L-аргинин и L-лизин имеют положительный заряд. Однако при измерении pH растворов альгината с этими аминокислотами оказалось, что его значение равно 11. Несмотря на большое значение pKa, особенно для аргинина, это могло оказать влияние как на заряд аминокислот, так и на стабильность альгинатного геля [15, 16].

Фибробласты кожи человека наносили на поверхность альгинатных гелей и анализировали гели с помощью оптической микроскопии (рис. 5). В качестве контроля использовали поверхность культурального пластика. Как видно на рисунке 5, после 3 сут культивирования клетки на пластике имели веретеновидную форму, характерную для фибробластоподобных клеток. При нанесении суспензии клеток на альгинатные гели без модификации мы не наблюдали клеток на гелях, все клетки мигрировали на поверхность культурального пластика и пролиферировали только на поверхности культурального сосуда. При нанесении клеточной суспензии на альгинатные гели, модифицированные аминокислотами,

клетки адгезировали на гели, однако их морфология имела сферическую форму. Действительно, такая форма типична для клеток, культивируемых на альгинатных гелях, поскольку отрицательный заряд альгината препятствует расплыванию клеток, но присутствие в гелях таких положительно заряженных аминокислот, как лизин и аргинин, способствовало достаточно высокой адгезии клеток к модифицированным альгинатным гелям. Следовательно, внесение аминокислот в альгинатные гели, модифицированные аминокислотами, способствует адгезии клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были сформированы гели, модифицированные природными аминокислотами — аргинином и лизином. Было показано, что варьирование содержания аминокислот в составе модифицированного альгинатного геля может контролировать скорость десорбции аминокислоты из геля: чем выше концентрация аминокислоты, тем меньше аминокислоты выходит из геля. Также интенсивность десорбции аминокислоты можно повысить, увеличивая объем воды. Скорость десорбции лизина выше скорости десорбции аргинина из альгинатного геля. Достаточно высокая адгезионная способность фибробластов кожи человека к альгинатным гелям, модифицированным аминокислотами, позволяет сделать предположение, что такие раневые покрытия могут быть использованы не только как носители для трансплантируемых клеток, но и будут способствовать миграции собственных клеток пациента из граничащих с раневым ложем окружающих тканей.

Литература / References

- Dong R, Guo B. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today* 2021;41:101290. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290>
- Teoh JH, Tay SM, Fuh J, Wang CH. Fabricating scalable, personalized wound dressings with customizable drug loadings via 3D printing. *J Contr Release*. 2022;341:80. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.017>
- Liang Y, Liang Y, Zhang H, Guo B. Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. *Asian J Pharm Sci* 2022;17(3):353. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2022.01.001>
- Wang L, Sun L, Gu Z, Li W, Guo L, Ma S, et al. N-carboxymethyl chitosan/sodium alginate composite hydrogel loading plasmid DNA as a promising gene activated matrix for in-situ burn wound treatment. *Bioactive Mat*. 2022;15:330–42. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.12.012>
- Song J, Chen Z, Liu Z, Yi Y, Tsigkou O, Li J, Li Y. Controllable release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by wheel spinning alginate/silk fibroin fibers for wound healing. *Mat & Des*. 2021;212:110231. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.110231>
- Sikareepaisan P, Ruktanonchai U, Supaphol P. Preparation and characterization of asiaticoside-loaded alginate films and their potential for use as effectual wound dressings. *Carbohydr Polym* 2011;83:1457. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.09.048>
- Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem* 2004;15(8):442. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2003.11.010>
- Trischitta F, Pidala P, Faggio C. Nitric oxide modulates ionic transport in the isolated intestine of the eel, *Anguilla anguilla*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;148A(2):368. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.05.025>
- Gould AN, Candy GP. The Role of L-Arginine in Wound Healing. L-Arginine in Clinical Nutrition. Nutrition and Health. Humana Press, Cham; 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26009-9_45
- Zhang L, Yao K, Wei J, Li G, Lin Y, Zhou YL, Yang Y. Convenient in situ synthesis of injectable lysine-contained peptide functionalized hydrogels for spinal cord regeneration. *Appl Mat Today* 2022;27:101506. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101506>
- Nashchekina YA, Kurdyukova KE, Zorin IM, Mikhailova NA, Bilibin AY. Spectrophotometric Evaluation of L-Lysine Concentrations in Water–Organic Solutions. *Tech Phys* 2018;63:1341. <https://doi.org/10.1134/S106378421809013X>
- Shi J, Zhang J, Shen Y, Tang L, Zhao J, Tu J, et al. Arginine-stabilized mPEG-PDLLA (50/50) polymeric micelles of docetaxel by electrostatic mechanism for tumor-targeted delivery. *Drug Delivery* 2015;22(2):168–81. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.849779>
- André I, Linse S, Mulder FA. Residue-specific pKa determination of lysine and arginine side chains by indirect ¹⁵N and ¹³C NMR spectroscopy: application to apo calmodulin. *J Am Chem Soc*. 2007;129(51):15805. <https://doi.org/10.1021/ja0721824>
- Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*. 2012;37(1):106. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- Li L, Vorobyov I, Allen TW. The different interactions of lysine and arginine side chains with lipid membranes. *J Phys Chem B*. 2013;117(40):11906–20. <https://doi.org/10.1021/jp405418y>
- Eldin M, Kamoun M, Sofan EA, Mamdouh A, Elbayomi Smaher M. L-Arginine grafted alginate hydrogel beads: A novel pH-sensitive system for specific protein delivery. *Arab J Chem*. 2015;8:355. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.007>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.А. Консон — проведение экспериментов по формированию гелей и оценке десорбции аминокислот; И.А. Барсук — лабораторные исследования, культивирование фибробластов; Ю.А. Нащекина — концепция исследования, научное руководство, написание рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Консон Валентина Александровна
<https://orcid.org/0009-0004-1573-7934>
vkonson@gmail.com

Барсук Илья Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-3728-9966>
barsuk20220@gmail.com

Нащекина Юлия Александровна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4371-7445>
nashchekina.yu@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-243>

УДК 616.34-002.44-089.86-005.1:544.773.432



ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬГИНАТНОГО ПОЛИМЕРНОГО ПОЛИСАХАРИДНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ГИДРОГЕЛЯ ПРИ ПРОДОЛЖАЮЩЕМСЯ АРТЕРИАЛЬНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ГАСТРОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.В. Баранников^{1,2,3}, Е.Ф. Чередников¹, Г.В. Полубкова¹, И.Н. Банин², А.Е. Болховитинов³, С.И. Бережной³, Е.Е. Слюсарева¹¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия² Министерство здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия³ Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Воронеж, Россия

Введение. Проблема лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии — одна из наиболее сложных в экстренной хирургии. Даже при использовании комбинированной технологии эндогемостаза продолжающегося артериального язвенного кровотечения частота рецидивных кровотечений может достигать 21,3%, что указывает на необходимость совершенствования технологий эндогемостаза кровоточащей гастродуоденальной язвы. В совершенствовании комбинированных технологий эндогемостаза перспективным представляется использование тройной терапии, включающей применение традиционных способов (обкалывание, коагуляция, клипирование) с дополнительным включением местных гемостатических систем.

Описание клинического случая. Описан клинический случай применения комбинированной технологии эндоскопического гемостаза продолжающегося артериального кровотечения из пептической язвы гастроэнтероанастомоза с применением обкалывания 5%-ным раствором аминокaproновой кислоты с адреналином в сочетании с аргонплазменной коагуляцией и пневмоинсуффляцией альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля на источник кровотечения.

Выводы. Использование персонализированного подхода к эндоскопическому гемостазу артериального кровотечения из пептической язвы гастроэнтероанастомоза с применением альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля в комплексной терапии позволило улучшить результаты лечения пациента: обеспечить окончательный гемостаз, избежать неотложной операции на «высоте» кровотечения и улучшить качество заживления язвенного дефекта.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения; пептические язвы гастроэнтероанастомоза; эндоскопический гемостаз; альгинатный полимерный полисахаридный гемостатический гидрогель

Для цитирования: Баранников С.В., Чередников Е.Ф., Полубкова Г.В., Банин И.Н., Болховитинов А.Е., Бережной С.И., Слюсарева Е.Е. Применение альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля при продолжающемся артериальном кровотечении из пептической язвы гастроэнтероанастомоза (клинический случай). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):235–242. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-243>

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук № МК-1069.2020.7 и премии Правительства Воронежской области среди молодых ученых (Постановление № 924 Правительства Воронежской области от 18.12.2023).

Соответствие принципам этики: от пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, обезличенных медицинских данных и фотографий.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Баранников Сергей Викторович svbarannikov@rambler.ru

Статья поступила: 23.12.2024 **После доработки:** 27.03.2025 **Принята к публикации:** 21.04.2025 **Online first:** 30.05.2025

APPLICATION OF ALGINATE POLYMER POLYSACCHARIDE HEMOSTATIC HYDROGEL FOR ONGOING ARTERIAL BLEEDING FROM PEPTIC ULCER OF GASTROENTEROANASTOMOSIS (A CLINICAL CASE)

Sergey V. Barannikov^{1,2,3}, Evgeniy F. Cherednikov¹, Galina V. Polubkova¹, Igor N. Banin², Alexey E. Bolkhovitinov³, Sergey I. Berezhnoy³, Eva E. Slyusareva¹¹ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia² Ministry of Health of the Voronezh Region, Voronezh, Russia³ Voronezh City Clinical Emergency Hospital No. 1, Voronezh, Russia

Introduction. Treatment of ulcer gastroduodenal bleeding is a challenging problem of emergency surgery. The combined technique of endoscopic hemostasis in ongoing arterial ulcer bleeding reduces the rate of recurrences in only 21.3% of cases, which indicates the need for improved endoscopic hemostasis technologies. In this regard, the use of triple therapy based on conventional methods (injections, coagulation, clipping) and local hemostatic systems seems promising.

Clinical case description. We describe a clinical case of ongoing arterial ulcer bleeding from a peptic ulcer of gastroenteroanastomosis treated by endoscopic hemostasis using a 5% solution of aminocaproic acid with adrenaline in combination with argon plasma coagulation and pneumatic insufflation of an alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel on the bleeding site.

Conclusions. The use of a personalized approach to endoscopic hemostasis of arterial bleeding from peptic ulcer of gastroenteroanastomosis using an alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel as part of combined therapy improves the treatment outcome by ensuring final hemostasis, avoiding emergency surgery for massive bleeding, and facilitating the healing process of the ulcerous defect.

Keywords: gastrointestinal bleeding; peptic ulcers of gastroenteroanastomosis; endoscopic hemostasis; alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel

For citation: Barannikov S.V., Cherednikov E.F., Polubkova G.V., Banin I.N., Bolkhovitinov A.E., Berezhnoy S.I., Slyusareva E.E. Application of alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel for ongoing arterial bleeding from peptic ulcer of gastroenteroanastomosis (A clinical case). *Extreme Medicine*. 2025;27(2):235–242. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-243>

© С.В. Баранников, Е.Ф. Чередников, Г.В. Полубкова, И.Н. Банин, А.Е. Болховитинов, С.И. Бережной, Е.Е. Слюсарева, 2025

Funding: the research was supported by a grant for state support of young Russian scientists (candidates of science) of the Council on grants of the President of the Russian Federation (Grant MK-1069.2020.7) and Voronezh Region Government's prize for young scientists (Voronezh Region governmental decree No 924 of 18.12.2023).

Compliance with the ethical principles: a written informed voluntary consent was received from the patient to publish a description of the clinical case, anonymized medical data and photographs.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Sergey V. Barannikov svbarannikov@rambler.ru

Received: 23 Dec. 2024 **Revised:** 27 Mar. 2025 **Accepted:** 21 Apr. 2025 **Online first:** 30 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) — широко распространенное заболевание, поражающее преимущественно пациентов молодого и трудоспособного возраста. Частота и распространенность ЯБ в Российской Федерации в период с 2006 по 2017 г. снизилась со 128,7 до 79,5 на 100 000 населения¹. Однако частота осложнений ЯБ не имеет тенденции к снижению. Наиболее частым осложнением ЯБ является желудочно-кишечное кровотечение. Согласно данным главного хирурга Российской Федерации А.Ш. Ревшвили, в 2023 г. в России зарегистрировано 47 224 случая язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК), общая летальность при которых составила от 1,49 до 17,81%, а послеоперационная летальность — 6,17–62,5%².

Особую группу больных с гастродуоденальными кровотечениями составляют кровоточащие пептические язвы гастроэнтероанастомозов (ГЭА). Согласно статистическим данным в настоящее время частота постгастрорезекционных пептических язв составляет от 0,5 до 15%. При этом известно, что от 90 до 98% пептических язв ГЭА развиваются после резекции желудка, выполненной по поводу язв двенадцатиперстной кишки (ДПК). Основными причинами формирования пептических язв ГЭА являются: экономная резекция (менее $\frac{2}{3}$) желудка; оставление части антральной слизистой оболочки желудка в культе ДПК при резекции по способу Бильрот-2; гипертонус блуждающих нервов и неполная ваготомия, если она выполнялась в сочетании с экономной резекцией желудка; неблагоприятное воздействие на слизистую культи желудка билиарного и панкреатического секрета при формировании анастомозов, отличных от отключенной по Ру петле. Особую проблему составляют осложнения пептических язв ГЭА, которые наблюдаются у 75–80% пациентов с данной патологией. Среди осложнений пептических язв ГЭА наиболее частым является желудочно-кишечное кровотечение [1, 2].

Одной из наиболее сложных групп пациентов с кровотечениями гастродуоденальными язвами являются пациенты с продолжающимся артериальным кровотечением Forrest IA (Классификация интенсивности кровотечения J. Forrest [3]). Согласно эпидемиологическим данным этот тип кровотечения в структуре ЯГДК составляет около 7,7% случаев, однако лечение данных больных представляет существенные трудности для клинической медицины. В лечении таких больных крайне важно надежно остановить продолжающееся артериальное ЯГДК и создать условия для профилактики его возобновления [4, 5].

Несмотря на развитие технологий эндоваскулярного гемостаза ЯГДК, по-прежнему ведущее значение в лечении таких больных принадлежит лечебной эндоскопии. Современные технологии эндоскопического гемостаза (ЭГ) продолжающегося артериального ЯГДК включают инъекционный, физический, механический и комбинированный ЭГ. Эндоскопическое обкалывание источника кровотечения различными растворами уменьшает или останавливает артериальное ЯГДК за счет сужения сосудов и местной тампонады. Эффективность инъекционного ЭГ при продолжающемся кровотечении достигает 85–92%. Однако инъекционную монотерапию не рекомендуют из-за ее временного эффекта и высокой частоты рецидивных кровотечений, достигающих 17,6–24,0%. Среди физических методов ЭГ особое место занимает аргоноплазменная коагуляция (АПК). Данный метод является бесконтактным и не сопровождается привариванием диатермомозонда к коагуляционному струпу. Эффективность АПК при первичном ЭГ достигает 95–100%. В то же время метод АПК также не лишен недостатков: при нарушении техники коагуляции возможна перфорация стенки органа, как и при других коагуляционных методах, возможны рецидивы кровотечений, наблюдаемые в 12,5–25,0% случаев [6, 7].

Одной из наиболее эффективных технологий ЭГ артериального ЯГДК является клипирование, заключающееся в сдавлении источника кровотечения металлической клипсой. Механизм ЭГ с применением клипс аналогичен механизму хирургического прошивания кровоточащего сосуда. Клипсу проводят через инструментальный канал эндоскопа и фиксируют клипатором на основании сосуда, при этом достигается надежная остановка кровотечения. Преимуществом клипирования считают его эффективность при кровотечениях из крупных аррозированных сосудов (более 2 мм в диаметре), а также высокую эффективность у пациентов с выраженной гипокоагуляцией. Однако к недостаткам клипирования следует отнести техническую сложность манипуляции. Кроме того, эндоклипсы сложно применять в труднодоступных анатомических областях, таких как малая кривизна желудка, кардия и задняя стенка ДПК. При использовании эндоклипс возможны рецидивы ЯГДК, наблюдаемые в 8–37% случаев [8, 9].

Наиболее совершенной технологией ЭГ артериального ЯГДК в настоящее время считается комбинированный ЭГ. Часто используют обкалывание источника кровотечения с последующим клипированием аррозированного сосуда или обкалывание в сочетании с АПК. Комбинированная терапия (двойная терапия), то есть

¹ Клинические рекомендации «Язвенная болезнь». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024.

² Ревшвили АШ, Оловянный ВЕ, Гогия БШ, Гурмиков БН, Марков ПВ, Ручкин ДВ. и др. Хирургическая помощь в Российской Федерации. М., 2024.

инфильтрация в сочетании с коагуляцией источника кровотечения либо механической компрессией с помощью гемоклипс, остается оптимальной эндоскопической терапией, рекомендованной в основных международных клинических рекомендациях по лечению пациентов с ЯГДК. Однако, согласно данным Н.В. Лебедева, даже при использовании комбинированных технологий ЭГ продолжающегося артериального ЯГДК частота рецидивных кровотечений может достигать 21,3%, что свидетельствует о необходимости совершенствования технологий ЭГ [9–11].

Перспективным методом ЭГ ЯГДК является использование гемостатических порошков и гелей. Гемостатические порошки абсорбируют кровь, оказывают механическое тампонирующее действие и активизируют каскад свертывания крови [12]. Распространение в клинической практике получили эндоскопические порошкообразные системы Hemospray (ТС-325) и EndoClot зарубежного производства. Однако время действия Hemospray и EndoClot ограничено менее чем 24 часами и они не способствуют регенерации тканей [13]. Следует отметить, что в Российской Федерации, в Воронежском городском специализированном центре по лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями, накоплен большой опыт применения порошкообразных гранулированных сорбентов (Сефадекс®, Гелевин, Асептисорб® и др.) в лечении желудочно-кишечных кровотечений. При нанесении данных сорбентов на источник кровотечения формируется мягкоэластичный гель, сохраняющийся на поверхности дефектов до 4 суток, что способствует улучшению качества заживления гастродуоденальных язв. Однако, как показывают авторы, использование порошкообразных гемостатических систем в ЭГ продолжающегося артериального струйного ЯГДК имеет низкую эффективность [14].

Возможность применения гранулированного сорбента Диовин с гемостатиками Желпластан и Лиофилизат НовоСэвн® в комбинированном эндоскопическом лечении ЯГДК описали в своей работе М.Н. Романцов и соавт. Применение данной технологии позволило получить хорошие результаты: уменьшить риск рецидивов ЯГДК до 5,01% и снизить летальность до 1,7% [15].

Японские ученые Т. Uraoka, N. Uedo et al. сообщают об успешном применении инновационной технологии ЭГ с использованием гелеобразного гемостатического матрикса при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта после эндоскопической субмукозной диссекции. Гелеобразный гемостатический матрикс представляет собой вязкий прозрачный пептид, который после контакта с тканью или кровью образует герметизирующий слой. Применение данного матрикса снижает потребность в коагуляции для остановки гастродуоденального кровотечения [16].

В совершенствовании комбинированных технологий ЭГ ЯГДК перспективным представляется использование тройной терапии, включающей применение традиционных способов ЭГ (обкалывание, коагуляция, клипирование) с дополнительным включением в ЭГ местных гемостатических систем. Перспективной отечественной технологией комбинированного ЭГ ЯГДК является способ ЭГ кровоточащей гастродуоденальной язвы с использованием альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля [17].

Ранее мы приводили результаты экспериментального исследования возможности применения альгинатного

полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля (АППГГ) в лечении кровоточащих дефектов желудка [18] и первого опыта клинического применения АППГГ в комплексном эндоскопическом лечении нестабильно остановившегося язвенного кровотечения [19]. В настоящее время продолжается клиническое исследование по изучению возможности применения АППГГ в комбинированном ЭГ ЯГДК. В настоящей статье мы приводим описание использования АППГГ в комплексном лечении продолжающегося артериального ЯГДК у пациента с пептической язвой ГЭА.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больной Я., 73 года, поступил 13.10.2024 в 7 часов 56 минут в экстренном порядке в приемное отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» г. Воронежа.

При поступлении больной предъявлял жалобы на рвоту кровью со сгустками, черный жидкий «мазутообразный» кал, выраженную слабость, головокружение.

Считает себя больным с 1995 г., когда по поводу профузного кровотечения из язвы ДПК была проведена резекция $\frac{3}{4}$ желудка по Бильрот-2. В период с 1995 по 2023 г. жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта не предъявлял. В 2023 г. было выявлено кровотечение из пептической язвы ГЭА, по поводу которого лечился в хирургическом отделении г. Казани. Ухудшение состояния 13.10.2024: появилась выраженная слабость, головокружение, обморочное состояние, снижение АД до 90/60 мм рт. ст., черный жидкий стул и рвота кровью со сгустками. В анамнезе острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, подагра; на постоянной основе принимает Аспирин®.

Объективные данные. Осмотр в протившоковом зале приемного отделения. При поступлении состояние больного тяжелое. Сознание ясное, по Шкале комы Глазго (ШКГ) 15 баллов, артериальное давление (АД) — 90/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 в мин., частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в мин., SpO_2 — 98%.

Общее состояние тяжелое, кожные покровы бледные. При аускультации легких по всем легочным полям везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот не вздут. На передней брюшной стенке имеется старый послеоперационный рубец от верхне-средне-срединной лапаротомии. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Инфильтраты в брюшной полости; печень, селезенка, почки не пальпировались. Перитонеальные симптомы отрицательные во всех отделах живота. При перкуссии печеночная тупость сохранена, смещаемое притупление в боковых отделах живота не определялось. Аускультативно выслушивали нормальные кишечные шумы. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон. *Per rectum*: на перчатке следы жидкого черного кала. Поставлен назогастральный зонд, по зонду получена измененная кровь. Одновременно с проведением интенсивной терапии в приемном отделении проведены диагностические исследования: общий и биохимический анализы крови, исследование системы гемостаза, определение группы крови и резус-фактора, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и осмотр терапевта.

Основной диагноз: пептическая язва гастроэнтероанастомоза с кровотечением (МКБ 10 — K28.4). Осложнение основного диагноза: кровопотеря тяжелой степени по А.И. Горбашко (1982 г.), постгеморрагическая анемия 3-й степени.

Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца; кардиосклероз постинфарктный и атеросклеротический; атеросклероз аорты коронарных артерий; гипертоническая болезнь 3-й стадии; риск сердечно-сосудистых осложнений 4; хроническая сердечная недостаточность класс I, функциональный класс 1; сахарный диабет тип 2; индивидуальный целевой уровень HbA1c менее 7,5%; миокардиодистрофия; диабетическая полинейропатия; диабетическая энцефалопатия; подагра вне обострения.

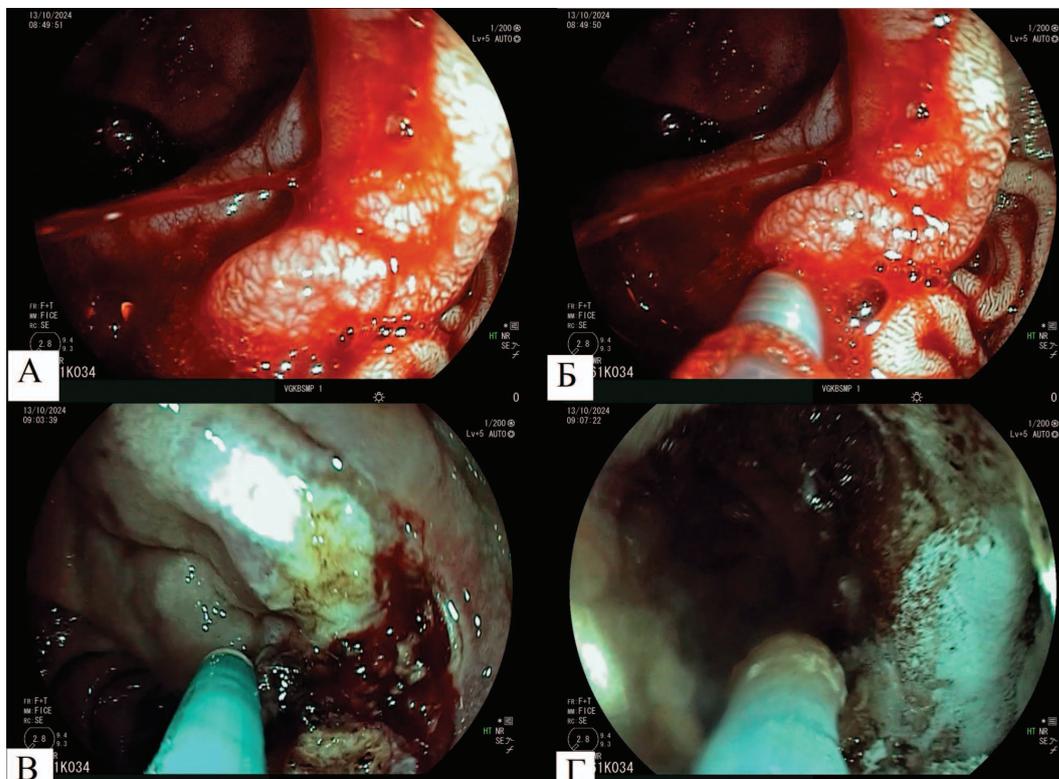
Медицинские вмешательства. В экстренном порядке (через 30 минут после поступления) выполнена неотложная эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) (рис. 1).

При осмотре гастроэнтероанастомоза (резекция по типу Бильрот-2): культя желудка содержала умеренное количество измененной крови, за счет чего детальный осмотр был затруднен. Складки желудка невысокие, продольно извитые, воздухом расправляются. Перистальтика удовлетворительная, ровными волнами во всех отделах. Слизистая ближе к гастроэнтероанастомозу была покрыта свежей кровью. Гастроэнтероанастомоз широкий, свободно проходим, отмечалась неполная визуализация слизистой оболочки из-за остатков крови. В районе шпоры анастомоза отмечали струйное поступление крови из аррозированной сосуда 1,0 мм в диаметре, основание сосуда в поле зрения не выводили (рис. 1А). Паравазально в область анастомоза с помощью одноразового эндоскопического инъектора с диаметром иглы 0,7 мм и длиной иглы 4 мм был введен 5%-ный раствор аминокaproновой

кислоты с 0,1%-ным раствором адреналина до создания инфильтрата (рис. 1Б). Активное кровотечение прекратилось. После отмывания на шпоре анастомоза выявлен плоскоповерхностный язвенный дефект 7 мм в диаметре, глубиной 1,5 мм, в дне которого фиксированный сгусток крови 5 мм в диаметре. Попытка ирригатором удалить сгусток и визуализировать аррозированный сосуд не дала эффекта. Провести клипирование технически не представлялось возможным.

Произведена АПК источника кровотечения через сгусток с помощью коагулятора электрохирургического с принадлежностями ERBE APC 2 (Elektromedizin): рабочий режим FORCED APC, мощность 30 ватт (макс), расход 1,0 л/мин; зонд для аргоноплазменной коагуляции — Flexible Argonsonde REF 932-149 (BOWA) диаметром 2,3 мм. После АПК отмечалось диффузное подтекание крови (рис. 1В). С целью достижения окончательного гемостаза на источник кровотечения с использованием эндоскопической помпы для нагнетания воздушной смеси (EndoClot Air Compressor, EPAC-2, EndoClot Plus. Inc., США) в режиме подачи воздуха 1,3 л/мин через эндоскопический катетер диаметром 2,5 мм произведена инсуффляция порошкообразного АППГГ в количестве 0,5 г. После инсуффляции на источник кровотечения при контакте с кровью и слизью порошкообразный гемостатик активно пропитался кровью, превратившись в гидрогель. Окончательный гемостаз достигнут, подтекание крови прекратилось (рис. 1Г).

Дальнейшее лечение пациента проведено в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). От проведения эндоскопического мониторинга после проведения ЭГ пациент отказался. Для контроля рецидива ЯГДК стоял назогастральный зонд.



Фотография выполнена авторами

Рис. 1. Эндоскопические изображения гастроэнтероанастомоза, осмотр в белом свете: А — язвенный дефект гастроэнтероанастомоза с продолжающимся струйным кровотечением из аррозированного сосуда; Б — инъекционная компрессия аррозированного сосуда; В — аргоноплазменная коагуляция источника кровотечения; Г — инсуффляция АППГГ на язвенный дефект

На 3-и сутки стационарного лечения (15.10.2024) произведена контрольная ЭГДС (рис. 2). Культя желудка содержала умеренное количество вспененной желчи. Крови, гематина нет. Язвенный дефект на шпоре анастомоза 0,7 см в диаметре, поверхностный, дно было закрыто альгинатным гидрогелем, пропитанным желчью (рис. 2А). Гидрогель удален, в дне язвенного дефекта содержался фибрин. С целью профилактики рецидива кровотечения и цитопротективного лечения на язвенный дефект с использованием эндоскопической помпы для нагнетания воздушной смеси в режиме подачи воздуха 1,3 л/мин через эндоскопический катетер диаметром 2,5 мм произведена инсуффляция АППГГ в количестве 0,5 г (рис. 2Б). Экспресс-тест на выявление *Helicobacter pylori* положительный. После динамической ЭГДС пациент переведен в общую палату.

В течение последующих 3 суток статус пациента без существенных изменений. На 6-е сутки стационарного лечения (18.10.2024) проведена контрольная ЭГДС (рис. 3).

В осмотренных отделах культи желудка следов крови, гематина не выявлено (вспененная желчь). Язва шпоры гастроэнтероанастомоза уменьшилась в размерах до 5×4 мм, поверхностная, прикрыта прозрачным гидрогелем, пропитанным желчью (рис. 3А), после чего гидрогель был удален (рис. 3Б). Дно язвы покрыто фибрином с островками грануляционной ткани, наблюдалась краевая эпителизация.

С целью профилактики кровотечения и цитопротективного лечения с использованием эндоскопической помпы для нагнетания воздушной смеси в режиме подачи воздуха 1,3 л/мин через эндоскопический катетер диаметром 2,5 мм произведена инсуффляция АППГГ (рис. 3В, Г). Пациент выписан из стационара, направлен на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства. 29.10.2024 на амбулаторном этапе лечения проведена контрольная ЭГДС (рис. 4).

При осмотре: желудок резецирован по типу Бильрот-2, культя его небольшая, гастроэнтероанастомоз нешироко зияет. На шпоре гастроэнтероанастомоза нежный белесоватый линейной формы рубчик. У пациента установлен умеренный риск повторных гастродуоденальных кровотечений согласно цифровой программе «Профилактика гастродуоденальных кровотечений: индивидуализированная схема оценки фактов рисков, формирование

рекомендаций по тактике ведения пациента» [20]. Пациенту даны персонализированные рекомендации по профилактике повторных гастродуоденальных кровотечений.

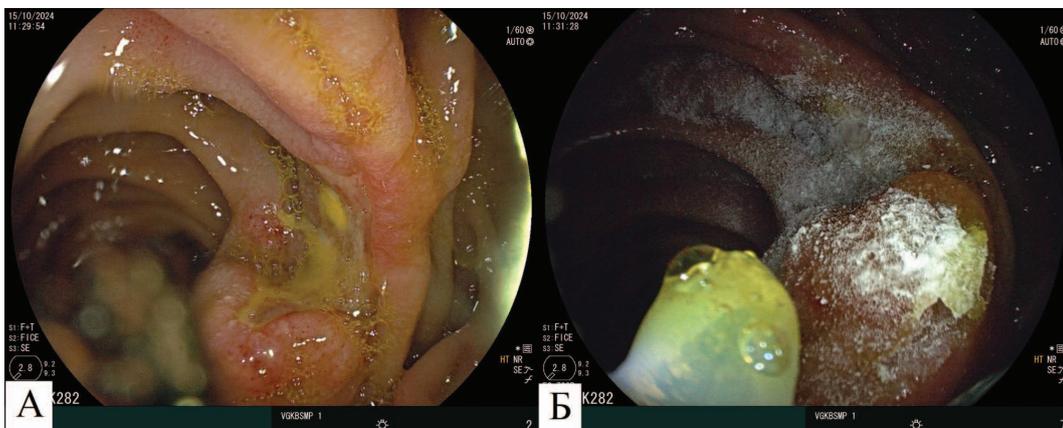
ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Количество больных с ЯБ в Российской Федерации имеет выраженную тенденцию к снижению. Это происходит благодаря достижениям отечественной медицины: программе диспансеризации с широким охватом населения, доступности эндоскопического обследования, а также применению высокоэффективных схем лечения. Однако частота осложненных форм язвенной болезни, и прежде всего ЯГДК, в России сохраняется на высоком уровне и за последние годы не снижается³.

Современные достижения хирургии в вопросах лечения ЯГДК (применение ЭГ, совершенствование медикаментозного гемостаза, использование эндоваскулярного гемостаза и др.) значительно улучшили результаты лечения пациентов с ЯГДК. Однако в ситуации, когда ЯГДК не удается остановить с использованием консервативных методов, хирурги вынуждены проводить экстренные оперативные вмешательства в неблагоприятных условиях на «высоте» кровотечения. Основными видами оперативных вмешательств у таких пациентов является прошивание кровоточащего сосуда в язве и реже резекция желудка [21, 22].

Сегодня уже ни у кого нет сомнения, что ведущая роль в лечении пациентов с ЯГДК принадлежит лечебной эндоскопии. Мировое сообщество активно занимается разработкой и применением локальных гемостатических систем в виде порошков, гелей и др. для ЭГ кровоточащей гастродуоденальной язвы [23]. Большинство современных порошкообразных эндоскопических систем — препараты зарубежного производства. Развитие отечественных технологий эндогемостаза является важным направлением в рамках программы технологического суверенитета и лидерства, что служит основанием для изучения возможности применения АППГГ в клинической практике.

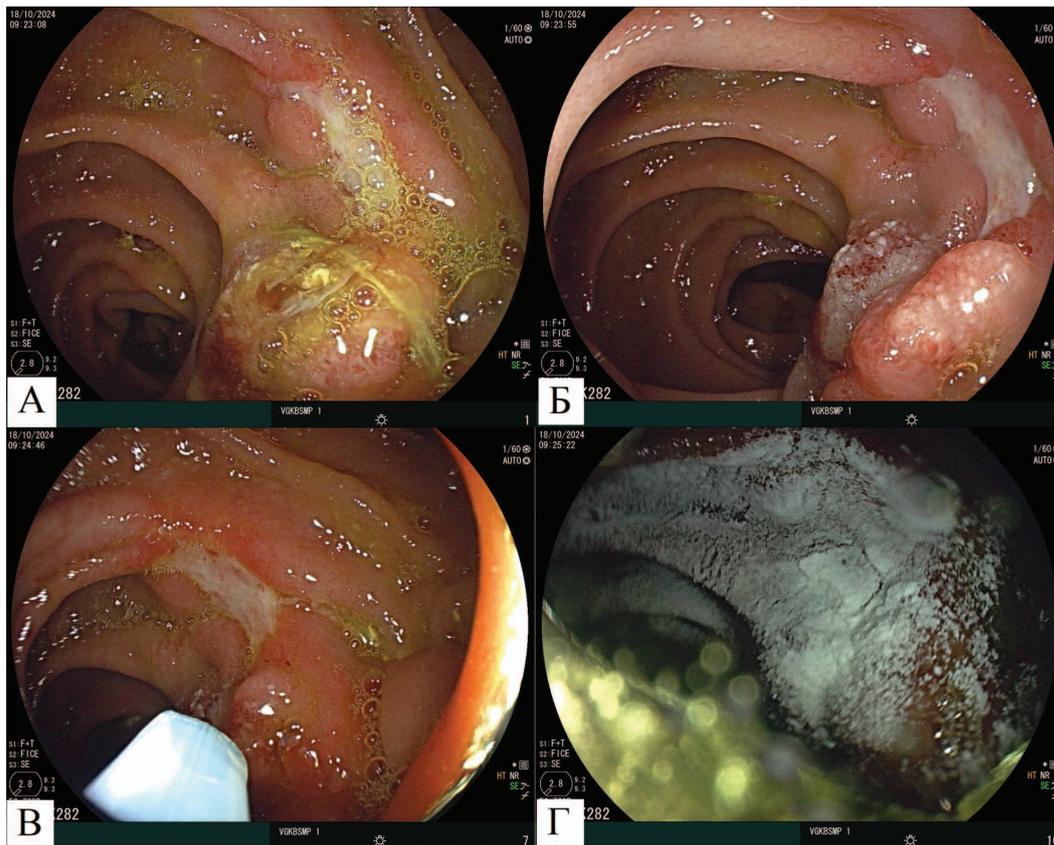
Альгинатный полимерный полисахаридный гемостатический гидрогель является порошкообразным мелкодисперсным гемостатическим средством,



Фотография выполнена авторами

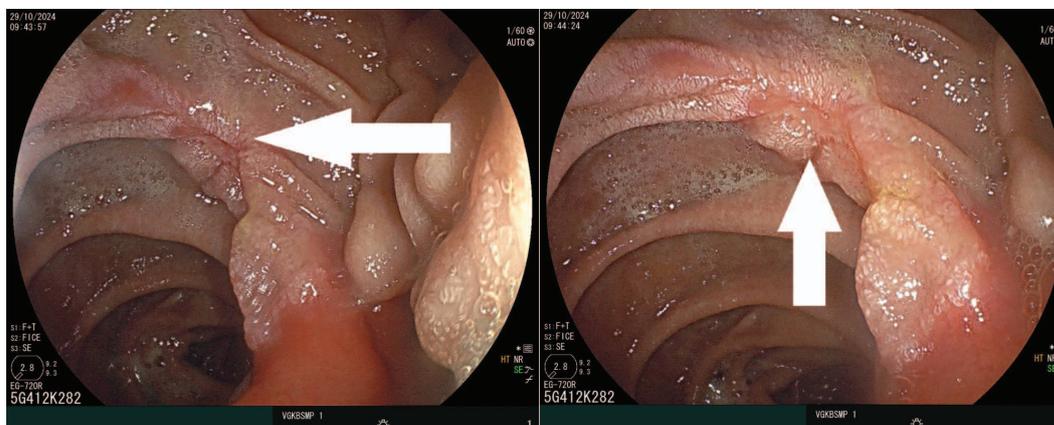
Рис. 2. Эндоскопические изображения гастроэнтероанастомоза на 3-и сутки стационарного лечения, осмотр в белом свете: А — фиксированный АППГГ, пропитанный желчью, в области язвенного дефекта; Б — дополнительная инсуффляция АППГГ на язвенный дефект

³ Котова ЕГ, Кобякова ОС, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ, Поликарпов АВ, Шелепова ЕА. Заболеваемость всего населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России. 2022.



Фотография выполнена авторами

Рис. 3. Эндоскопические изображения гастроэнтероанастомоза на 6-е сутки стационарного лечения, осмотр в белом свете: А — фиксированный АППГГ, пропитанный желчью, в области язвенного дефекта; Б — язвенный дефект на шпоре гастроэнтероанастомоза после отмывания АППГГ; В — начало инфляции АППГГ на язвенный дефект; Г — фиксированный АППГГ в области язвенного дефекта



Фотография выполнена авторами

Рис. 4. Эндоскопические изображения гастроэнтероанастомоза на 17-е сутки лечения, осмотр в белом свете. Стрелкой указан нежный белесоватый линейной формы рубчик на шпоре гастроэнтероанастомоза

производные которого — альгинат натрия, сорбат калия, бензоат натрия, йодоформ, трикальций фосфат. При контакте с кровоточащей поверхностью и слизью данный гемостатик превращается в гидрогель, плотно фиксирующийся в области источника кровотечения и обеспечивающий пролонгированный местный гемостаз. Предварительные экспериментальные исследования по применению АППГГ в лечении кровоточащих дефектов желудка показали, что его использование позволяет не только сократить время остановки экспериментального кровотечения, но и улучшить качество заживления дефектов верхнего отдела пищеварительного

тракта, что подтверждено морфологическими исследованиями [18].

Важно отметить, что ЯБ — хроническое заболевание, поэтому крайне важный момент в лечении гастродуоденальных язв — качество заживления язвенного дефекта, так как, по утверждению Л.И. Аруина, «именно грубый рубец является патоморфологическим субстратом обострения ЯБ» [24].

В настоящей статье описан опыт применения АППГГ в комплексном лечении пациента. Анализируя данный клинический случай, следует отметить, что в сложной ситуации на фоне продолжающегося струйного

артериального ЯГДК был произведен комбинированный ЭГ путем обкалывания источника кровотечения с последующей АПК аррозированной сосуда.

После АПК сохранялась диффузная подтекания крови, и врач-эндоскопист имел возможность продолжить АПК источника кровотечения. При этом всегда необходимо помнить, что интенсивная длительная коагуляция может приводить к перфорации стенки полого органа и развитию перитонита. Данное осложнение является крайне грозным и на фоне острой кровопотери зачастую может приводить к летальному исходу. Решить проблему подтекания крови и достижения окончательного гемостаза позволило нанесение АППГГ на кровоточащий дефект. Проведенные повторные ЭГДС установили отсутствие рецидива кровотечения и выраженные цитопротективные свойства АППГГ, который благодаря выраженным адгезивным свойствам удерживался на язвенном дефекте до 3 сут. ЭГДС на 6-е сутки позволила выявить признаки заживления язвенного дефекта в виде краевой эпителизации, а на 17-е сутки — полное заживление пептической язвы ГЭА в виде «нежного рубчика».

Резюмируя представленный клинический случай, можно заключить, что использование персонализированного подхода к эндоскопическому гемостазу артериального кровотечения из пептической язвы ГЭА у пациента с выраженной соматической патологией и высокой степенью

операционного риска, применение АППГГ в комплексной терапии позволило улучшить результаты лечения пациента: обеспечить окончательный гемостаз, избежать неотложного оперативного вмешательства на «высоте» кровотечения и улучшить качество заживления язвенного дефекта. Данные аспекты крайне важны в лечении пациентов с ЯГДК с различной сопутствующей соматической патологией, у которых в случае невозможности остановки кровотечения консервативными методами приходится проводить оперативные вмешательства, зачастую заканчивающиеся летальными исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение АППГГ в комплексном эндоскопическом лечении продолжающегося струйного язвенного ГДК позволило обеспечить надежный гемостаз, избежать развития рецидива кровотечения и неотложной операции. Следует отметить, что в настоящей публикации описан первый опыт применения данной технологии у пациента с продолжающимся артериальным кровотечением из пептической язвы ГЭА. Накопление данных и более детальный анализ на большей выборке пациентов в будущем позволит показать более надежные результаты возможности применения данной технологии ЭГ в клинической хирургической практике.

Литература / References

1. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Богопольский ПМ. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Практическая медицина; 2016. Chernousov AF, Horobryh TV, Bogopol'skiy P. M. *Surgery of peptic ulcer of the stomach and duodenum*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2016 (In Russ.).
2. Любивый ЕД, Ким ВЛ, Людовских ИВ, Евтихов АВ. Лечение пептической язвы гастроэнтероанастомоза, осложненной продолжающимся кровотечением. Наблюдение из практики. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. 2021;2:84–92. Lyubivyy ED, Kim VL, Lyudovskih IV, Evtihov AV. Treatment of peptic ulcer of gastroenteroanastomosis, complicated by ongoing bleeding. An observation from practice. *Bulletin of the Baltic Federal University named after I. Kant. Series: Natural and Medical Sciences*. 2021;2:84–92 (In Russ.). EDN: ZEZJTO
3. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974;2(7877):394–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91770-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91770-x)
4. Barannikov SV, Cherednikov EF, Yuzefovich IS, Banin IN, Polubkova GV, Vysotskaya AT, et al. Modern Clinical and Epidemiological Features and New Technological Possibilities in the Treatment of Bleeding Gastroduodenal Ulcers. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(4):428–34. [https://doi.org/10.21103/Article11\(4\)_OA6](https://doi.org/10.21103/Article11(4)_OA6)
5. Веденин ЮИ, Мандриков ВВ, Орешкин АЮ, Ногина АА, Михайличенко ГВ, Жуликова СВ. Эндоскопический гемостаз при желудочно-кишечных язвенных кровотечениях: регламентированный подход или личные предпочтения? *Эндоскопическая хирургия*. 2024;30(3):29–33. Vedenin Yul, Mandrikov VV, Oreshkin AYu, Nogina AA, Mikhailichenko GV, Zhulikova SV. Endoscopic hemostasis in gastroduodenal ulcerative bleeding: a regulated approach or personal preferences? *Endoscopic Surgery*. 2024;30(3):29–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20243003129>
6. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1299–308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912484>
7. Лебедев НВ, Климов АЕ, Бархударов АА. Гастроудуоденальные язвенные кровотечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;8:23–7. Lebedev NV, Klimov AE, Barkhudarov AA. Gastroduodenal ulcerative bleeding. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;8:23–7 (In Russ.).
8. Schmidt A, Gölder S, Goetz M, et al. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology*. 2018;155(3):674–86.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.037>
9. Лебедев НВ, Климов АЕ, Мороз ВА. *Гастроудуоденальные кровотечения*. М.: Бином; 2015. Lebedev NV, Klimov AE, Moroz VA. *Gastroduodenal bleeding*. Moscow: Binom; 2015 (In Russ.).
10. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805–22. <https://doi.org/10.7326/M19-1795>
11. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(1):33–2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.016>
12. Aziz M, Weissman S, Mehta TI, et al. Efficacy of Hemospray in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(2):145–54. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0448>
13. Lee AY, Cho JY. Advancements in hemostatic strategies for managing upper gastrointestinal bleeding: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2024;30(15):2087–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i15.2087>
14. Cherednikov EF, Barannikov SV, Yuzefovich IS, Chernykh AV, Berezhnova TA, Polubkova GV, et al. Modern Technologies of Endoscopic Hemostasis in the Treatment of Ulcer Gastroduodenal Bleeding: A Literature Review. *International Journal of Biomedicine*. 2022;12(1):9–18. [https://doi.org/10.21103/Article12\(1\)_RA1](https://doi.org/10.21103/Article12(1)_RA1)

15. Романцов МН, Чередников ЕФ, Глухов АА, Фурсов КО. Новые технологии эндоскопического гемостаза в протоколе лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018;11(1):16–23.
Romantsov MN, Cherednikov EF, Glukhov AA, Fursov KO. New technologies of endoscopic hemostasis in the protocol of treatment of patients with gastroduodenal bleeding. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2018;11(1):16–23 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-1-16-23>
16. Uraoka T, Uedo N, Oyama T, et al. Efficacy and Safety of a Novel Hemostatic Peptide Solution During Endoscopic Submucosal Dissection: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):276–83.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002060>
17. Баранников СВ, Чередников ЕФ, Юзефович ИС, Банин ИН, Бондаренко АА, Малеев ЮВ. Способ эндоскопического гемостаза кровоточащей гастродуоденальной язвы. Патент № 2762120 С1; 2021.
Barannikov SV, Cherednikov EF, Yuzefovich IS, Banin IN, Bondarenko AA, Maleev YuV. Method of endoscopic hemostasis of a bleeding gastroduodenal ulcer. Patent No. 2762120 C1; 2021 (In Russ.).
EDN: [DSFKJA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38111111/)
18. Баранников СВ, Чередников ЕФ, Шишкина ВВ, Самойленко ТВ, Малеев ЮВ, Леонтьев АВ. и др. Морфологические особенности заживления кровоточащих моделированных дефектов желудка при эндоскопическом лечении альгинатным полимерным полисахаридным гемостатическим гидрогелем. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(2):14–24.
Barannikov SV, Cherednikov EF, Shishkina VV, Samoilenko TV, Maleev YuV, Leontiev AV, et al. Morphological characteristics of the healing process in simulated bleeding stomach defects during endoscopic treatment with alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):14–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302114>
19. Баранников СВ, Чередников ЕФ, Полубкова ГВ, Воронцов АК, Малеев ЮВ, Болховитинов АЕ. и др. Первый опыт применения альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля в комплексном эндоскопическом лечении нестабильно остановившегося язвенного гастродуоденального кровотечения: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(3):73–92.
Barannikov SV, Cherednikov EF, Polubkova GV, Vorontsov AK, Maleev YuV, Bolkhovitinov AE, et al. First experience of using alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel in complex endoscopic treatment of unstable gastroduodenal ulcer bleeding: Clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(3):73–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-3-73-92>
20. Банин ИН, Чередников ЕФ, Баранников СВ, Юзефович ИС. Профилактика гастродуоденальных кровотечений: индивидуализированная схема оценки факторов рисков, формирование рекомендаций по тактике ведения пациента. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023667560; 2023.
Banin IN, Cherednikov EF, Barannikov SV, Yuzefovich IS. Prevention of gastroduodenal bleeding: an individualized risk assessment scheme, the formation of recommendations on patient management tactics Certificate of state registration of the computer program No. 2023667560; 2023 (In Russ.).
EDN: [BUHKEI](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38111111/)
21. Tuerk E, Doss S, Polsley K. Peptic Ulcer Disease. *Prim Care*. 2023;50(3):351–62.
<https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.003>
22. Wang A, Yerxa J, Agarwal S, et al. Surgical management of peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg*. 2020;57(2):100728.
<https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2019.100728>
23. Lau LHS, Sung JY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Dig Endosc*. 2021;33(1):83–94.
<https://doi.org/10.1111/den.13674>
24. Аруин ЛИ. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2006;5:40–50.
Aruin LI. The quality of healing of gastroduodenal ulcers: functional morphology, the role of pathogenetic therapy methods. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2006;5:40–50 (In Russ.).
EDN: [PBZWJR](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086228/)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.В. Баранников — анализ литературы, проведение медицинского вмешательства, курация пациента, подготовка черновика рукописи; Е.Ф. Чередников — концепция исследования; Г.В. Полубкова — редактирование рукописи; И.Н. Банин — сбор и обработка данных; А.Е. Болховитинов — проведение эндоскопических исследований; С.И. Бережной — проведение медицинского вмешательства; Е.Е. Слюсарева — анализ литературы.

ОБ АВТОРАХ

Баранников Сергей Викторович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>
svbarannikov@rambler.ru

Чередников Евгений Федорович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7521-0211>
facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru

Полубкова Галина Владимировна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-1445-1668>
polubkova.g@yandex.ru

Банин Игорь Николаевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>
banin_igor@mail.ru

Болховитинов Алексей Евгеньевич
<https://orcid.org/0009-0003-8174-1862>
docbarmaley@gmail.com

Бережной Сергей Игоревич
<https://orcid.org/0009-0009-9714-0512>
Deep-space-2@yandex.ru

Слюсарева Ева Евгеньевна
<https://orcid.org/0009-0008-0462-7229>
eslusareva@bk.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-297>

УДК 61:796/799



ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ МАРКЕРЫ РЕЗИДУАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У СПОРТСМЕНОВ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19

П.В. Ефимов¹, М.С. Тарасова^{2✉}, А.В. Жолинский², С.А. Парастаев^{1,2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия² Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Увеличение числа пациентов с постковидным синдромом, в том числе среди спортсменов, требует совершенствования методов диагностики долгосрочных последствий данного заболевания. Исследование изменений в системе свертывания крови и иммунной регуляции у ограниченной по численности, но однородной по ключевым характеристикам группы спортсменов (интенсивные физические нагрузки и тщательный мониторинг здоровья) с постковидным синдромом может помочь выявить надежные диагностические и прогностические биомаркеры этого состояния.

Цель. Сравнительный анализ особенностей цитокинового профиля и системы гемостаза как перспективных прогностических маркеров диагностики постковидного синдрома у спортсменов.

Материалы и методы. Выполнено обследование 60 спортсменов (24 мужчины и 36 женщин, средний возраст 20,80 ± 1,86 года). Все участники были распределены на 2 группы: группа 1 — 40 атлетов, перенесших коронавирусную инфекцию; группа 2 (контроль) — 20 атлетов, не болевших COVID-19. Спортсмены специализировались в различных видах спорта: фигурное катание, художественная гимнастика, легкая атлетика, регби и спортивная борьба. Для оценки резидуальных явлений COVID-19 у всех участников исследовали биохимические показатели: активность аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, уровень С-реактивного белка, уровень тропонина-I; показатели гемостаза: протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер; показатели иммунного статуса: интерлейкины-6, -8, -10 (ИЛ-6, -8, -10 соответственно), фактор некроза опухолей-α (ФНО-α). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.

Результаты. Выявлено повышение времени свертывания по показателям АЧТВ, протромбинового времени, международного нормализованного отношения и снижение протромбинового индекса ($p < 0,05$). Также были обнаружены статистически значимые различия в функциональном состоянии иммунной системы: повышение ИЛ-8 в 2,5 раза до 7,42 [3,08; 9,96] пг/мл и ИЛ-10 в 2 раза до уровня 5,08 [2,93; 6,66] пг/мл в группе атлетов, переболевших COVID-19, по сравнению с аналогичными показателями у не болевших COVID-19 спортсменов — 3,05 [1,86; 8,15] пг/мл и 2,53 [1,0; 5,68] пг/мл ($p \leq 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между повышением уровня ИЛ-8 и повышением ПТВ ($r_s = 0,355$; $p < 0,05$) и МНО ($r_s = 0,420$; $p < 0,05$) у спортсменов, переболевших коронавирусной инфекцией. В то же время отрицательная ассоциация была выявлена между повышением уровня ИЛ-8 и снижением ПТИ ($r_s = -0,323$; $p < 0,05$).

Выводы. Более высокие уровни активирующих цитокинов и низкие значения параметров в противовоспалительном звене иммунитета указывают на остаточные дисрегуляторные явления в иммунной системе при постковидном синдроме. Выявленные взаимосвязи между показателями коагулограммы и компонентами иммунного ответа позволяют рассматривать их как возможные диагностические маркеры остаточных явлений после перенесенной коронавирусной инфекции. Полученные данные подтверждают состоятельность показателей ИЛ-8 и ИЛ-10 в качестве потенциальных маркеров резидуальных нарушений после COVID-19 у спортсменов. Однако стоит учитывать, что объемы выборок были небольшими и при увеличении количества наблюдений соотношения могут измениться.

Ключевые слова: спортсмены; диагностика; постковидный синдром; цитокины; коагулограмма

Для цитирования: Ефимов П.В., Тарасова М.С., Жолинский А.В., Парастаев С.А. Потенциально значимые маркеры резидуальных нарушений системы иммунитета и свертывания крови у спортсменов, переболевших COVID-19. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):243–248. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-297>

Финансирование: работа выполнена в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Изучение влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на здоровье и функциональное состояние высококвалифицированных спортсменов и разработка методических рекомендаций по обследованию спортсменов, включая несовершеннолетних, по допуску спортсменов к тренировкам и соревнованиям после перенесенного заболевания COVID-19, по восстановлению их здоровья и функционального состояния» (шифр «COVID-22»), проводимой Федеральным научно-клиническим центром спортивной медицины и реабилитации ФМБА России по государственному контракту № 107.003.22.14 от 25.07.2022.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России (протокол № 2 от 24.10.2022). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Тарасова Мария Сергеевна tarasovams@sportfmba.ru

Статья поступила: 06.11.2024 **После доработки:** 13.02.2025 **Принята к публикации:** 05.03.2025 **Online first:** 12.05.2025

POTENTIALLY SIGNIFICANT MARKERS OF IMMUNE SYSTEM AND BLOOD CLOTTING RESIDUAL DISORDERS IN ATHLETES WITH A HISTORY OF COVID-19

Pavel V. Efimov¹, Mariya S. Tarasova^{2✉}, Andrey V. Zholinsky², Sergey A. Parastayev^{1,2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Introduction. The increase in the number of patients with post-acute sequelae of COVID-19, including athletes, requires improved diagnostic methods for the long-term effects of this disease. The study of changes in the blood-clotting and immune regulation in a limited but homogeneous group of athletes (intense physical activity and careful health monitoring) with post-acute sequelae of COVID-19 can contribute to identification of reliable diagnostic and prognostic biomarkers of this condition.

Objective. A comparative analysis of the cytokine profile and hemostasis system features as promising prognostic markers for the diagnosis of post-acute sequelae of COVID-19 in athletes.

© П.В. Ефимов, М.С. Тарасова, А.В. Жолинский, С.А. Парастаев, 2025

Materials and methods. 60 athletes (24 men and 36 women, average age 20.8 ± 1.86 years) were examined. All participants were divided into two groups: group 1 — 40 athletes who had suffered from coronavirus infection; group 2 (control) — 20 athletes who had not had COVID-19. The athletes specialized in various sports: figure skating, rhythmic gymnastics, athletics, rugby, and wrestling. To assess the residual effects of COVID-19, biochemical parameters were studied in all participants: alanine aminotransferase activity, aspartate aminotransferase, C-reactive protein level, troponin-I level; hemostasis parameters: prothrombin time (PT), prothrombin index (PTI), activated partial thromboplastin time (aPTT), international normalized ratio (INR), D-dimer; immune status indicators: interleukins-6, -8, -10 (IL-6, -8, -10, respectively), tumor necrosis factor- α (TNF- α). Statistical data processing was carried out using the Statistica 10 software.

Results. An increase in clotting time was revealed in terms of aPTT, prothrombin time, international normalized ratio, and a decrease in the prothrombin index ($p < 0.05$). Statistically significant differences in the functional state of the immune system were also found: an increase of IL-8 from 2.5 to 7.42 times [3.08; 9.96] pg/mL and IL-10 from 2 to 5.08 times [2.93; 6.66] pg/mL compared to similar indicators in athletes who had not suffered from COVID-19 — 3.05 [1.86; 8.15] pg/mL and 2.53 [1.0; 5.68] pg/mL ($p < 0.05$) in the group of athletes who had undergone COVID-19. A direct correlation was established between an increase in IL-8 levels and an increase in PT ($r_s = 0.355$; $p < 0.05$) and INR ($r_s = 0.420$; $p < 0.05$) in athletes who had undergone a coronavirus infection. At the same time, a negative association was found between an increase in IL-8 levels and a decrease in PTI ($r_s = -0.323$; $p < 0.05$).

Conclusions. Higher levels of activating cytokines and lower values of parameters of the anti-inflammatory immune system indicate residual dysregulatory phenomena in the immune system in post-acute sequelae of COVID-19. The revealed relationships between the coagulation profile and the components of the immune response allow these relationships to be considered as possible diagnostic markers of residual phenomena after coronavirus infection. The data obtained confirm the validity of IL-8 and IL-10 indicators as potential markers of residual disorders after COVID-19 in athletes. However, these findings should be verified on larger samples, where the observed ratios may show a different dynamics.

Keywords: athletes; diagnosis; post-acute sequelae of COVID-19; cytokines; coagulation profile

For citation: Efimov P.V., Tarasova M.S., Zholskiy A.V., Parastaev S.A. Potentially significant markers of immune system and blood clotting residual disorders in athletes with a history of Covid-19. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):243–248. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-297>

Funding: the work was carried out within the framework of applied research work “Studying the impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the health and functional condition of highly qualified athletes and developing methodological recommendations for the examination of athletes, including minors, for the admission of athletes to training and competitions after suffering from COVID-19, to restore their health and functional condition” (cipher “COVID-22”), conducted by the Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation under state contract No. 107.003.22.14 of 25 July 2022.

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the local ethics committee of the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation (Protocol No. 2 of 24 Oct. 2022). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Mariya S. Tarasova tarasovams@sportfmba.ru

Received: 6 Nov. 2024 **Revised:** 13 Feb. 2025 **Accepted:** 5 Mar. 2025 **Online first:** 12 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Термин «Постковидный синдром», или ПКС (англ. post-acute sequelae of COVID-19, или PASC), предложен в 2020 году для описания остаточных проявлений, выявляемых у лиц с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе. В то же время в октябре 2020 года данный синдром выделен отдельным кодом по МКБ-10: U09.9 — состояние после COVID-19 неутонченное.

При развитии ПКС симптомы проявляются в среднем через 3 месяца от начала заболевания и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. На данный момент в литературе не представлена модель диагностики ПКС как для популяции в целом, степень двигательной инертности которой за годы пандемии существенно возросла, так и для спортсменов в частности, доля которых в структуре населения планеты крайне незначительна [1]. При этом, с одной стороны, положительное влияние регулярной физической активности на устойчивость организма к инфекционным агентам общепризнано, что имеет существенное значение в условиях эпидемиологической настороженности; с другой стороны, воздействие избыточных физических нагрузок, свойственное спорту высших достижений, не столь однозначно, и при прохождении определенных этапов годичной подготовки возникает так называемый «феномен открытого окна», выражающийся в повышении восприимчивости организма к инфекционным заболеваниям после значительных физических нагрузок [2].

Клинические проявления постковидного синдрома весьма разнообразны: в общей сложности описаны

55 долгосрочных симптомов, связанных с COVID-19. Большинство из них соответствуют клиническим симптомам или синдромам со стороны ЦНС и психической сферы, дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной систем и т.д. Метаанализ исследований ($n = 15$), включавших характеристику признаков ПКС, показал, что до 80% пациентов, перенесших COVID-19, имеют долгосрочные последствия в виде моносимптомов и их ассоциаций [3]. Однако по когорте спортсменов приводятся иные значения: так, I.R. Lemes в исследовании по изучению долгосрочных последствий заболевания среди 11 518 атлетов различного уровня мастерства констатирует, что частота развития стойких симптомов ПКС составила лишь 8,3% [4]. В качестве вероятной причины столь выраженных различий может рассматриваться тенденция к более легкому (зачастую бессимптомному) течению COVID-19 в когорте спортсменов, с более низкой, нежели в общей популяции, вероятностью развития осложнений, в том числе в виде вирусной пневмонии.

Помимо рутинных маркеров, в программы диагностического поиска у спортивного контингента рекомендуется включать оценку лабораторных параметров сердечной функции, гормонального статуса, иммунного ответа, системы свертывания. При этом в большинстве случаев значения исследуемых параметров остаются в пределах референсных диапазонов, но возможны и длительно существующие отклонения, чаще незначительной выраженности [4].

Данные о показателях иммунной системы и коагулограммы у пациентов с постковидным синдромом

разнородны. Недавнее метааналитическое исследование S.J. Yong, A. Halim et al., включившее 23 работы, показало, что у пациентов с предполагаемым ПКС чаще наблюдаются повышенные уровни лейкоцитов, С-реактивного белка (CRP) и D-димера, однако прогностический эффект отклонений оценивался как незначительный [5]. В то же время авторами D.E. Leisman, L. Ronner предложено рассматривать D-димер и CRP как некие нецитокинные маркеры, значения которых повышаются у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [6]. При этом более выраженные различия в содержании D-димера связаны с сопутствующей патологией, выявленной методами визуализации и функционального тестирования [7].

Кроме того, после перенесенного COVID-19 могут выявляться некоторое повышение активности и иных компонентов системы свертывания крови [5], а также изменения в эффекторном звене иммунного ответа, а именно повышенная активация Т-клеток, о чем свидетельствует уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 [8].

В работе M.A. Queiroz, P. Neves сообщалось об изменениях в системе иммунорегуляции, которые в ряде случаев могут быть разнонаправленными, а именно отмечено, что уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), нередко рассматриваемого ведущим показателем провоспалительной цитокиновой активности, были выше у пациентов с ПКС по сравнению с практически здоровыми пациентами и лицами без долгосрочных последствий от COVID-19 [9]. В исследованиях DM Del Valle, S. Kim-Schulze et al. предложено рассматривать данный цитокин, а также фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) в качестве потенциальных предикторов тяжести COVID-19 у остро инфицированных пациентов без сопутствующих заболеваний [10]. При этом следует учесть, что ИЛ-6 может активно вырабатываться в мышечной ткани наряду с другими миокинами (миостатином, инсулиноподобным фактором роста, фактором роста фибробластов и др.), ассоциированными с уровнем физической активности [11]. Данный факт затрудняет валидность уровней ИЛ-6 в качестве маркера ПКС в когорте спортсменов ввиду его значительной зависимости от уровня тренировочной и соревновательной активности.

В то же время уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8), обладающего провоспалительной активностью, ассоциирован с тяжестью COVID-19 в острый период и может напрямую участвовать в патогенетических путях формирования постковидного синдрома [12].

Один из основных противовоспалительных цитокинов интерлейкин-10 (ИЛ-10) обладает плейотропным воздействием на иммунный ответ. Авторами V. Carlini, D.M. Noonan et al. подчеркивается, что ИЛ-10 является предиктором тяжести и смертности пациентов с острой инфекцией и резидуальными явлениями COVID-19 [13]. В этом контексте ИЛ-10 может действовать как эндогенный противовоспалительный компонент, выделяемый поврежденными тканями в ответ на гиперинфламаторное состояние, что также позволяет выдвинуть гипотезу о состоятельности данного показателя в качестве маркера ПКС.

Растущее количество пациентов с постковидным синдромом, в том числе среди спортсменов с высокой вероятностью развития скрытого постинфекционного поражения миокарда, диктует необходимость оптимизации подходов к диагностике долгосрочных последствий COVID-19. Изучение в динамике изменений гемостаза и иммунной регуляции в целевой группе спортсменов

с ПКС, незначительной по численности, но достаточно однородной по учитываемым характеристикам (значительные физические нагрузки и прицельный/постоянный мониторинг состояния здоровья), вероятно, поможет установить валидные диагностические и прогностические маркеры данного состояния.

Цель исследования — сравнительный анализ особенностей цитокинового профиля и системы гемостаза как перспективных прогностических маркеров диагностики постковидного синдрома у спортсменов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование в рамках научно-исследовательской работы было выполнено 60 спортсменам. В исследование были включены 24 атлета мужского пола и 36 — женского, средний возраст испытуемых составил $20,80 \pm 1,86$ года. Все участники были распределены на 2 группы: группа 1 — 40 атлетов, перенесших коронавирусную инфекцию (по данным медицинских карт); группа 2 (контроль) — 20 атлетов, не болевших коронавирусной инфекцией (по данным медицинских карт). Все спортсмены находились на этапах совершенствования и высшего спортивного мастерства, специализировались в различных видах спорта: фигурное катание ($n = 16$), художественная гимнастика ($n = 15$), легкая атлетика ($n = 10$), а также регби ($n = 10$) и спортивная борьба ($n = 9$). Исследование проведено в подготовительный период тренировочного процесса.

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, эпизод коронавирусной инфекции в анамнезе, информированное добровольное согласие испытуемых. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

Для оценки резидуальных явлений COVID-19 от всех участников получали образцы венозной крови. Забор крови проводился у 30 спортсменов в 2023 г. (19.05.2023–22.09.2023) и у 30 спортсменов в 2024 г. (14.06.2024–10.07.2024). Для лабораторного анализа кровь брали из периферической вены с помощью вакуумной системы в пробирки с антикоагулянтом утром на голодный желудок. Оценивали следующие показатели: биохимические — аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), уровень тропонина-I (высокочувствительный метод); показатели гемостаза: протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер; показатели иммунного статуса: интерлейкины-6, -8, -10 (ИЛ-6, -8, -10 соответственно), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α). Показатели иммунного статуса определяли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Реал Р («Вектор-Бест», Россия) с использованием пробирок с плазмой и раствором ЭДТА Na₂ (6,7%) с твин-20. Для исследования уровней тропонина-I, С-реактивного белка, АЛТ, АСТ, показателей коагулограммы применялся анализатор Cobas 501c (Roche, Германия) с использованием пробирок с плазмой, обработанной Кз-ЭТДА. Определение проведено с помощью следующих наборов реактивов: АЛТ и АСТ — «ALT» и «AST» в соответствии с IFCC без активации пиридоксальфосфата, СРБ — «CRP4» Tina-quant C-Reactive Protein IV, тропонин-I — «Eleclys Troponin I» (Roche Diagnostics GmbH, Германия); АЧТВ — «Pathromtin SL», ПТВ/ПТИ — «Thromborel S», D-димер — «INNOVANCE D-Dimer» (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 10. Выборки были проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью расчета критерия Шапиро — Уилка. Переменные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. При наличии нормального распределения производился расчет *t*-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. При распределении, отличном от нормального, для сравнительного межгруппового анализа применялся непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни. Для выявления внутригрупповых корреляционных взаимосвязей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*). Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у спортсменов из группы 1 установлено статистически значимое увеличение времени свертывания: повышение АЧТВ до 36,6 [34,3; 39,9] сек, ПТВ 12,2 [11,5; 12,8] сек и МНО 1,11 [1,08; 1,16], снижение ПТИ 89,9 [85,6 93,3] % по сравнению с показателями у спортсменов из второй группы: 34,9 [32,8; 35,7] сек, 11,5 [11,1; 11,9] сек, 1,06 [1,02; 1,11], 95,9 [88,5; 101,4] % ($p \leq 0,05$) соответственно. Данные представлены на рисунке 1.

При этом направленность изменений противоречит данным литературных источников о том, что у переболевших COVID-19 лиц чаще отмечается прокоагулянтное состояние. Средство SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), экспрессируемым на эндотелиальных клетках, запускает каскад событий, провоцирующих повреждение эндотелия, что приводит к нарушению регуляции тромбовоспалительных реакций, характеризующихся повышенным высвобождением фактора Виллебранда, нарушением фибринолиза и последующей гиперкоагуляцией [14]. В исследовании N. Chen et al., выполненном у первых пациентов, госпитализированных в Ухани, обнаружены повышенные уровни АЧТВ, ПТВ и D-димера [15]. В дальнейшем в ряде исследований у пациентов, перенесших COVID-19, также отмечалась тенденция к гиперкоагуляции [16–18]. Вероятно, уровень физической активности и подготовленности спортсменов способствует менее выраженному влиянию SARS-CoV-2 на систему гемостаза.

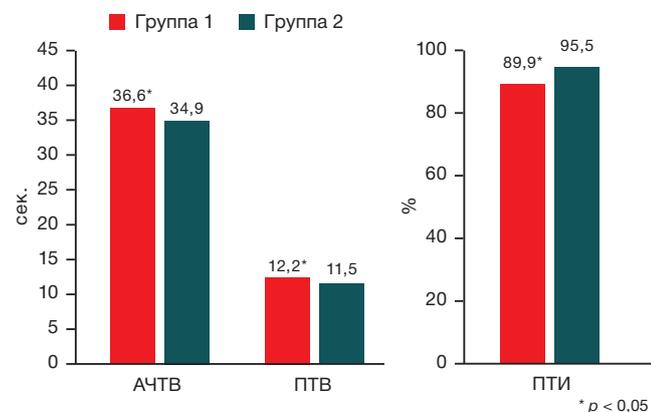


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Изменение показателей коагулограммы среди участников исследования

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПТВ — протромбиновое время, ПТИ — протромбиновый индекс, МНО — международное нормализованное отношение.

Для показателей АЛТ, АСТ, D-димера, ФНО-а у спортсменов не было получено статистически значимой межгрупповой разницы, вероятно, в связи с тем, что в исследовании участвовали атлеты без значимых кардиореспираторных нарушений. Для показателя высокочувствительного тропонина-I сравнительный анализ не проводился ввиду низкой дисперсии значений.

При рассмотрении функционального состояния иммунной системы получены статистически значимые различия для показателей ИЛ-8 и ИЛ-10, свидетельствующих о нарушениях в виде дисбаланса регуляторной цитокиновой активности с преобладанием провоспалительных влияний. Так, у спортсменов, ранее перенесших коронавирусное заболевание, отмечено повышение ИЛ-8 в 2,5 раза, до 7,42 [3,08; 9,96] пг/мл, и ИЛ-10 в 2 раза, до уровня 5,08 [2,93; 6,66] пг/мл, по сравнению с аналогичными показателями у не болевших COVID-19 спортсменов: 3,05 [1,86; 8,15] пг/мл и 2,53 [1,0; 5,68] пг/мл ($p \leq 0,05$) соответственно (рис. 2), что свидетельствует об относительной недостаточности активации противовоспалительного звена иммунитета у атлетов, перенесших COVID-19.

Полученные данные по уровню содержания цитокинов при постковидном синдроме согласуются с данными, представленными в научной литературе. Так, в исследовании SMR Gomes et al. установлено значимое повышение уровней большинства регуляторных хемокинов, в том числе ИЛ-8 и ИЛ-10, у пациентов, переболевших COVID-19 [19]. В работе Е.В. Жданова и соавт. показано, что при анализе цитокинового профиля у пациентов с ПКС в течение 2–3 месяцев после перенесенного COVID-19 выявляли высокие уровни цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-10, в частности, их средние уровни у переболевших были в 2 раза выше по сравнению с показателями у здоровых лиц [20]. Следует отметить, что в нашем исследовании у переболевших спортсменов не было выявлено значимых изменений уровня ИЛ-6 по сравнению с результатами у не болевших COVID-19 атлетов, содержание которого напрямую ассоциировано с развитием постковидных остаточных нарушений [21]. Вероятно, в когорте спортсменов, учитывая уровень физической активности, ИЛ-8 и ИЛ-10 в большей степени коррелируют с развитием постковидных нарушений.

В ходе исследования нами была выявлена зависимость параметров коагуляционного гемостаза

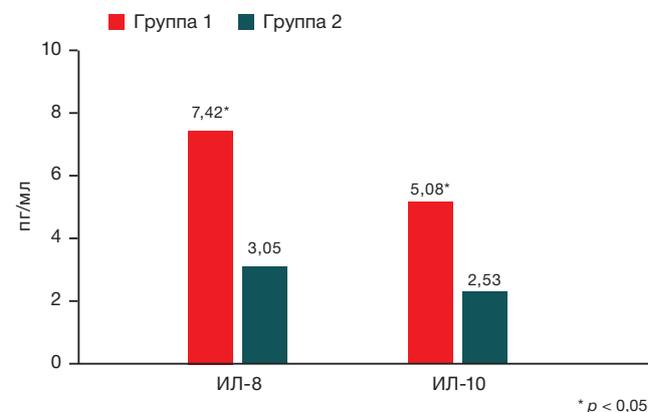


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Изменения некоторых показателей иммунного статуса среди участников исследования

Примечание: ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-10 — интерлейкин-10.

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа показателей в группе переболевших спортсменов

| Переменные | ИЛ-8 | ИЛ-10 | АЧТВ | ПТВ | ПТИ | МНО |
|------------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| ИЛ-8 | | -0,087 | 0,112 | 0,355 | -0,323 | 0,420 |
| ИЛ-10 | -0,087 | | 0,136 | -0,184 | 0,214 | -0,056 |
| АЧТВ | 0,112 | 0,136 | | 0,065 | 0,115 | 0,099 |
| ПТВ | 0,355 | -0,184 | 0,065 | | -0,920 | 0,871 |
| ПТИ | -0,323 | 0,214 | 0,115 | -0,920 | | -0,770 |
| МНО | 0,420 | -0,056 | 0,099 | 0,871 | -0,770 | |

Таблица составлена авторами по собственным данным

и иммунных нарушений у спортсменов, переболевших коронавирусной инфекцией (табл. 1).

Так, была установлена прямая корреляционная связь слабой степени выраженности между повышением уровня ИЛ-8 и повышением ПТВ ($r_s = 0,355$; $p < 0,05$) и МНО ($r_s = 0,420$; $p < 0,05$). В то же время умеренная отрицательная ассоциация была выявлена между повышением уровня ИЛ-8 и снижением ПТИ ($r_s = -0,323$; $p < 0,05$). Учитывая тот факт, что подобные корреляционные взаимосвязи не были обнаружены у не болевших COVID-19 спортсменов, соотношение уровня ИЛ-8 с различными индексами коагулограммы, вероятно, можно рассматривать в качестве потенциального маркера резидуальных явлений после COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного сравнительного анализа функционального состояния системы коагуляционного гемостаза и иммунного профиля у спортсменов, переболевших коронавирусной инфекцией, выявлены разновекторные изменения показателей свертывающей системы в виде

увеличения времени свертывания крови по основным показателям коагулограммы АЧТВ, ПТВ, МНО, а также снижения ПТИ.

Спортсменам, перенесшим коронавирусную инфекцию, свойственно относительное преобладание провоспалительной цитокиновой активности над противовоспалительной, что проявляется более выраженным повышением уровня ИЛ-8, нежели ИЛ-10, и отражает дисбаланс в регуляторном звене иммунного ответа.

В ходе проведенного корреляционного анализа установлена прямая умеренная связь между повышением уровня ИЛ-8 и повышением ПТВ и МНО, а также отрицательная корреляционная связь между повышением уровня ИЛ-8 и снижением ПТИ, что отчасти подтверждает состоятельность показателей ИЛ-8 и ИЛ-10 как потенциальных маркеров резидуальных нарушений после COVID-19 у спортсменов. Ассоциации между показателями системы коагуляционного гемостаза и иммунного профиля позволяют рассматривать их соотношения в качестве диагностических критериев остаточных явлений у спортсменов, перенесших COVID-19.

Литература / References

- Marques A, Henriques-Neto D, Peralta M, Martins J, Demetriou Y, Schönbach DMI, de Matos MG. Prevalence of Physical Activity among Adolescents from 105 Low, Middle, and High-income Countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:3145. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093145>
- Сливин АВ, Ефимов ПВ, Зоренко АВ, Купеев МВ, Яшин ТА, Ядгаров МЯ, Базанович СА, Филиппова НС, Парастаев СА. О применении глутамин-содержащих продуктов специализированного питания в спорте. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):57–68. Slivin AV, Efimov PV, Zorenko AV, Kupeev MV, Yashin TA, Yadgarov MY, et al. On the use of glutamine-containing specialty foods in sports. *Sports medicine: research and practice*. 2021;11(4):57–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.8>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Lemes IR, Smaira FI, Ribeiro WJD, et al. Acute and post-acute COVID-19 presentations in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022;56(16):941–7. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105583>
- Yong SJ, Halim A, Halim M, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Reviews in medical virology*, 33(2):e2424. <https://doi.org/10.1002/rmv.2424>
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233–44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
- Grazioli S, Tavaglione F, Torriani G, et al. Immunological Assessment of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Related to Coronavirus Disease 2019. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(6):706–13. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa142>
- Queiroz MAF, Neves PFMD, Lima SS, et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:922422. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.922422>
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636–43. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- Barbalho SM, Prado Neto EV, De Alvares Goulart R, et al. Myokines: a descriptive review. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020;60(12):1583–90. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10884-3>
- Bekbossynova M, Tauekelova A, Sailybayeva A, et al. Unraveling Acute and Post-COVID Cytokine Patterns to Anticipate Future Challenges. *J Clin Med*. 2023;12(16):5224. <https://doi.org/10.3390/jcm12165224>
- Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions.

- Front Immunol.* 2023;14:1161067.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
14. Obeagu EI, Tukur M, Akaba K. Impacts of COVID-19 on hemostasis: coagulation abnormalities and management perspectives. *Ann Med Surg.* 2024;86(10):5844–50.
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002237>
 15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
 16. Jerah AA, Farasani A, Abu-Tawil H, et al. Unveiling coagulation dysfunction in patients with COVID-19: a retrospective analysis. *J Med Life.* 2024;17(9):886–91.
<https://doi.org/10.25122/jml-2024-0166>
 17. Ikiz F, Ak A. Investigation of the relationship between coagulation parameters and mortality in COVID-19 infection. *Blood Sci.* 2024;6(2):e00191.
<https://doi.org/10.1097/BS9.0000000000000191>
 18. Sekulovski M, Mileva N, Vasilev GV, et al. Blood Coagulation and Thrombotic Disorders following SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination. *Biomedicines.* 2023;11(10):2813.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11102813>
 19. Gomes SMR, Brito ACS, Manfro WFP, et al. High levels of pro-inflammatory SARS-CoV-2-specific biomarkers revealed by in vitro whole blood cytokine release assay (CRA) in recovered and long-COVID-19 patients. *PLoS One.* 2023;18(4):e0283983.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283983>
 20. Жданова ЕВ, Рубцова ЕВ, Костоломова ЕГ. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(2):46–54. Zhdanova EV, Rubtsova EV, Kostolomova EG. Clinical and immunological characteristics of post-COVID syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(2):46–54 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-46-54>
 21. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med.* 2022;3(6):100663.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.В. Ефимов — формирование гипотезы исследования, статистическая обработка данных, критическая интерпретация данных, анализ литературы, участие в написании текста статьи; М.С. Тарасова — формирование протокола исследования, набор клинического материала; А.В. Жолинский — разработка концепции статьи, редактирование текста статьи; С.А. Парастаев — разработка концепции исследования, общее руководство проектом, редактирование текста статьи.

ОБ АВТОРАХ

Ефимов Павел Владимирович

<https://orcid.org/0000-0002-3807-3286>
efimovvpavel@yandex.ru

Тарасова Мария Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-2636-7578>
tarasovams@sportfmba.ru

Жолинский Андрей Владимирович, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-0267-9761>
fnkcsm@sportfmba.ru

Парастаев Сергей Андреевич, д-р. мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-2281-9936>
parastaevsa@sportfmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-288>

УДК 577.121.7:796.331.441



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ У СПОРТСМЕНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.А. Яшин, Ж.В. Гришина[✉], С.А. Парастаев, А.В. Жолинский

Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Многие метаболиты цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса, ЦТК) применяются в медицине. Развитие методов химического синтеза и удешевление производства отдельных метаболитов ЦТК делает их перспективными субстанциями для создания средств повышения адаптационного потенциала организма человека.

Цель. Выявление физиологических эффектов основных метаболитов ЦТК, позволяющих использовать продукцию на их основе для медико-биологического обеспечения спортсменов.

Обсуждение. На основе анализа литературы изучены физиологические эффекты субстратов энергетического обмена — метаболитов ЦТК, которые применяются в спортивной медицине. В настоящее время нашли обоснованное применение сукцинат, цитрат, малат, оксалоацетат. В ряде исследований отмечался антикатаболический эффект альфа-кетоглутарата, но уровень доказательности его недостаточен. Перспективным для использования в спортивной медицине, но недостаточно изученным на настоящий момент является изоцитрат.

Выводы. Физиологические эффекты большинства основных метаболитов ЦТК позволяют использовать продукцию на их основе в качестве антигипоксантов, антиоксидантов, нейропротекторов, средств коррекции метаболизма. Ряд метаболитов ЦТК являются перспективными субстанциями для создания новой продукции для медико-биологического обеспечения спортсменов, но их физиологические эффекты требуют дополнительного изучения.

Ключевые слова: цикл трикарбоновых кислот; цикл Кребса; трикарбоновые кислоты; энергообмен; субстраты энергетического обмена; спорт высших достижений; антиоксиданты; антигипоксанты; изолимонная кислота

Для цитирования: Яшин Т.А., Гришина Ж.В., Парастаев С.А., Жолинский А.В. Возможности применения отдельных метаболитов цикла трикарбоновых кислот у спортсменов (обзор литературы). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):249–256. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-288>

Финансирование: работа выполнена в рамках прикладной НИР по теме «Возможности использования изолимонной кислоты и специализированной пищевой продукции на ее основе для улучшения энергетического баланса организма и повышения его адаптационных возможностей на фоне профессиональных спортивных нагрузок» (шифр «Энергобаланс-24»), государственный контракт ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России № 67.002.24.800 от 09.01.2024.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Гришина Жанна Валерьевна grinzanetk@gmail.com

Статья поступила: 16.10.2024 **После доработки:** 07.02.2025 **Принята к публикации:** 17.02.2025 **Online first:** 08.05.2025

APPLICABILITY OF INDIVIDUAL METABOLITES OF THE TRICARBOXYLIC ACID CYCLE IN ATHLETES (A LITERATURE REVIEW)

Timofey A. Yashin, Zhanna V. Grishina[✉], Sergey A. Parastaev, Andrey V. Zholinsky

Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Introduction. Various metabolites of the tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle, TCA cycle, TCAC) find application in medicine. The emergence of improved chemical synthesis methods and the more affordable production of individual TCA metabolites make them promising candidates for developing effective compositions capable of increasing the adaptive potential of the human body.

Objective. Identification of the physiological effects of the main TCA metabolites. This knowledge is important for informed application of TCA metabolite-based products in the medical and biological support of athletes.

Discussion. The conducted literature review investigated the physiological effects of TCA metabolites — energy metabolism substrates — used in sports medicine. At present, succinate, citrate, malate, and oxaloacetate have found reasonable use. A number of publications have reported the anti-catabolic effect of alpha-ketoglutarate; however, the current level of evidence is insufficient. Isocitrate dehydrogenase is promising for use in sports medicine, which substantiates its further detailed study.

Conclusions. Due to their physiological effects, the majority of TCA metabolites can be used in the compositions of antihypoxic, antioxidant, neuroprotector, and metabolic correction agents. A number of TCA metabolites are promising substances for creating new products for the medical and biological support of athletes, which validates additional research of their physiological effects.

Keywords: tricarboxylic acid cycle; Krebs cycle; tricarboxylic acids; energy metabolism; energy metabolism substrates; high-performance sport; antioxidants; antihypoxic agents, isocitric acid

For citation: Yashin T.A., Grishina Z.V., Parastaev S.A., Zholinsky A.V. Applicability of individual metabolites of the tricarboxylic acid cycle in athletes (A literature review). *Extreme Medicine*. 2025;27(2):249–256. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-288>

Funding: the work was carried out within the framework of AR&D “Isocitric acid and specialized isocitric acid-based food products applicability to improve the body energy balance and increase its adaptive capabilities against the background of professional sports loads” (code EnergoBalance-24), state contract No.67.002.24.800 of 9 Jan. 2024.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Zhanna V. Grishina grinzanetk@gmail.com

Received: 16 Oct. 2024 **Revised:** 7 Feb. 2025 **Accepted:** 17 Feb. 2025 **Online first:** 8 May 2024

© Т.А. Яшин, Ж.В. Гришина, С.А. Парастаев, А.В. Жолинский, 2025

ВВЕДЕНИЕ

В современной спортивной медицине актуальным направлением является поиск новых безопасных веществ, способных оптимизировать обменные процессы у атлетов на фоне высоких профессиональных нагрузок. Снижение частоты возникновения нарушений энергетического обмена при глубоких изменениях гипоксического и ишемического характера может быть достигнуто благодаря своевременному применению антигипоксантов, непосредственно влияющих на окислительно-восстановительные процессы [1–3].

В качестве средств, препятствующих возникновению нарушений энергетического обмена на фоне профессиональных спортивных нагрузок, представляет интерес группа веществ, относящихся к метаболитам цикла трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса, цикл лимонной кислоты).

Цикл трикарбоновых кислот является центральным путем превращения органических кислот при анаэробном окислении глюкозы в клетке с выделением энергии в форме АТФ, играет ключевую роль в клеточном дыхании, являясь основным источником энергии в аэробных условиях¹. Глюкоза в анаэробных условиях окисляется до пирувиноградной кислоты (ПВК), которая под действием

ферментов превращается в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА), с которого начинается ЦТК (рис. 1).

У спортсменов ЦТК имеет свои особенности: так, во время физических упражнений с интенсивностью выше 50% от максимального потребления кислорода (МПК) наблюдается увеличение общей концентрации промежуточных продуктов ЦТК в скелетных мышцах. Это явление носит название «анаплероз» [4–6]. Анаплероз, как правило, связан с увеличением активности фермента аланинаминотрансфераза (АЛТ) за счет повышенной доступности пирувата, когда в результате гликолиза скорость его образования превышает скорость окисления: глутамат + пируват ↔ аланин + альфа-кетоглутарат. Одна из ведущих на настоящий момент гипотез возникновения явления анаплероза на фоне спортивных нагрузок заключается в том, что наблюдаемое увеличение пула промежуточных продуктов ЦТК в мышцах необходимо для достижения высоких темпов обеспечения аэробного пути энергообразования. Вот почему увеличение пула промежуточных продуктов ЦТК с помощью экзогенного добавления отдельных метаболитов ЦТК может являться фактором улучшения пиковой окислительной способности мышц, что особенно актуально для профессиональных спортсменов [5, 6].

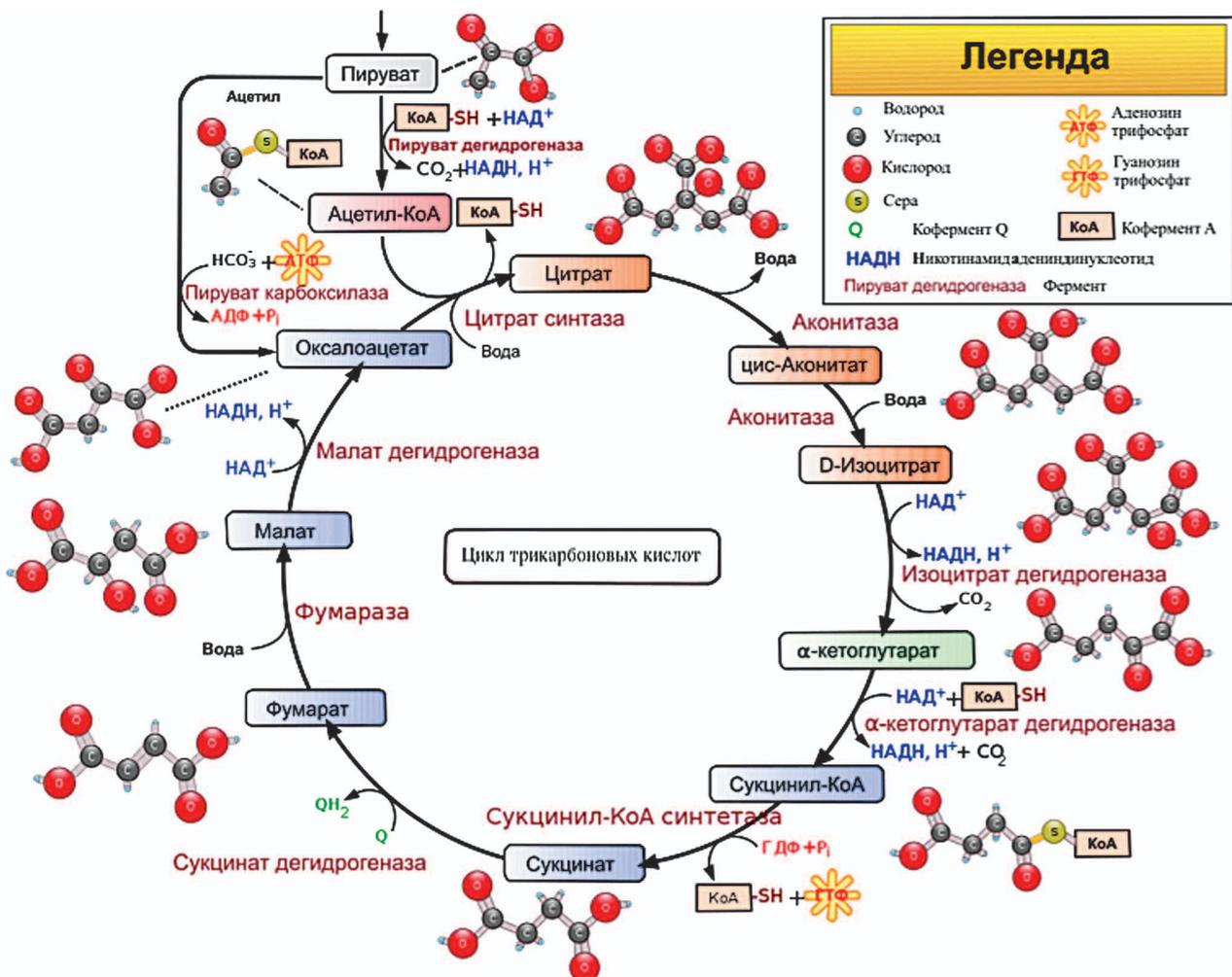


Рисунок подготовлен авторами по данным источника²

Рис. 1. Схема цикла трикарбоновых кислот

¹ Несен ЭН, Волков НИ, Осипенко АА, Корсун СН. Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература; 2013.

² <https://chemicalportal.ru/compounds/tsikl-trikarbonovyh-kislot>

Цель исследования — выявление физиологических эффектов основных метаболитов ЦТК, позволяющих использовать продукцию на их основе для медико-биологического обеспечения спортсменов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Поискковые запросы включали в себя слова: цикл Кребса; трикарбоновые кислоты; цикл трикарбоновых кислот; энергообмен; субстраты энергетического обмена; спорт высших достижений; антиоксиданты; антигипоксанты; изолимонная кислота. Глубина поиска составила 30 лет. Критериями включения было наличие данных о результатах рандомизированных контролируемых исследований, в том числе данных доклинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цикл трикарбоновых кислот является центральным звеном энергетического метаболизма клетки. Ряд веществ, относящихся к метаболитам ЦТК, нашли свое применение в медицине в целом и в спортивной медицине в частности. Подобные средства актуальны для использования спортсменами, в том числе с целью повышения адаптационного потенциала организма, оптимизации энергопродукции в мышечных клетках, защиты организма от воздействия различных неблагоприятных факторов на фоне повышенных нагрузок. Далее приводится обобщенная информация по метаболитам ЦТК.

Лимонная кислота (цитрат) — первый метаболит ЦТК, который образуется при конденсации двух молекул ПВК³. При повышенном содержании глюкозы образуется большое количество цитрата, при этом происходит ингибирование фермента фосфофруктокиназы и замедление гликолиза, что для клетки энергетически выгодно, т.к. высокие концентрации цитрата указывают на наличие большого запаса молекул-предшественников, поэтому фосфофруктокиназа не отправляет молекулы фруктозо-6-фосфата в гликолиз и происходит экономия энергетических субстратов [7].

Препараты лимонной кислоты и ее солей достаточно широко используются в медицине. Например, цитраты используются для ощелачивания мочи (в качестве альтернативы бикарбонату натрия) в условиях, когда по показаниям здоровья желательна поддержка ее рН на щелочном уровне в течение определенного промежутка времени. Это свойство производных лимонной кислоты актуально в отношении спортсменов, у которых на фоне приема препаратов на их основе происходит повышение буферной емкости жидких сред организма и в связи с этим отложенное наступление утомления из-за снижения уровня кислотности в организме [8, 9].

Цитрат проявляет также свойства антиоксиданта, обладая синергическим действием с витамином Е [8, 9]. Использование цитрата способствует ослаблению нагрузки на компоненты антиоксидантной системы организма (АОС), что проявляется снижением активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы, уровня восстановленного глутатиона, а также активности некоторых НАДФН-генерирующих

ферментов, в том числе при напряженной физической работе [8]. Кроме этого, цитрат способен проявлять цитопротекторные свойства и выступать активатором биосинтеза жирных кислот и поставщиком ацетильных фрагментов для восстановления мембран клеток [7]. Еще одним важным свойством цитрата является его способность удерживать магний внутри митохондрий, защищая тем самым их от повреждения [9, 10]. Все вышеперечисленные физиологические свойства цитрата и его производных делают использование препаратов на его основе актуальным на фоне высоких нагрузок на организм, характерных для профессионального спорта.

Следующий важный метаболит ЦТК — *изоцитрат (изолимонная кислота, ИЛК)*. ИЛК синтезируется из лимонной кислоты через промежуточную цис-аконитовую кислоту под действием фермента аконитазы. Считается, что именно реакция превращения изолимонной кислоты в альфа-кетоглутарат является реакцией, лимитирующей скорость протекания всего ЦТК. Несмотря на этот факт, изолимонная кислота на сегодня является одним из наименее изученных метаболитов ЦТК в отношении влияния на организм человека. Долгое время изоцитрат использовался только в качестве специфического биохимического реагента для анализа активности аконитатгидратазы, NAD-изоцитратдегидрогеназы, NADP-изоцитратдегидрогеназы, изоцитратлиазы и других ферментов [11, 12]. Относительно недавно ИЛК начала изучаться как природное профилактическое и терапевтическое средство, была описана ее эффективность в терапии железодефицитной анемии и при терапевтическом тромболлизисе [12].

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность применения изолимонной кислоты при анемии, возникающей при хронических заболеваниях и воспалительных процессах (anemia of chronic disease and inflammation, ACDI), а также на фоне профессиональных спортивных нагрузок [13, 14]. При помощи изоцитрата можно терапевтически манипулировать эритропозом без использования препаратов железа. Это особенно актуально в тех случаях, когда нагрузка организма железом нежелательна или неэффективна [13, 14].

В экспериментальной модели на крысах были продемонстрированы антиоксидантные свойства изоцитрата: было обнаружено, что монокалиевая соль изоцитрата является более эффективным антиоксидантом, чем аскорбиновая кислота. Монокалиевая соль изоцитрата также смягчала нейротоксический эффект солей свинца и молибдена, уменьшала угнетение обучения и памяти у крыс, отравленных тяжелыми металлами, и противодействовала окислительному стрессу, вызванному тяжелыми металлами [15].

В работе С.А. Прибыловой и соавт. был продемонстрирован стресс-протекторный эффект на фоне 10-суточного приема изолимонной кислоты при антигипертензионной терапии. Этот эффект, вероятно, связан с влиянием изоцитрата на процессы возбуждения и торможения в ЦНС. Также в работе был отмечен антигипертензивный эффект, выражающийся в достоверном снижении среднесуточного диастолического артериального давления при приеме изолимонной кислоты; этот эффект ранее в литературе не описан [16].

Кроме того, в контроле ЦТК при физических упражнениях центральное место отводится ферменту изоцитратдегидрогеназе (IDH) [17]. Изоформы IDH играют важную

³ Кулиненков ОС, Лапшин ИА. Биохимия в практике спорта: Справочник. М.: Спорт; 2019.

роль в защите клеток от окислительного повреждения благодаря реакции прямого окислительного декарбоксилирования и в качестве источника NADPH [17].

Еще одна область исследования физиологических эффектов изоцитрата — его антигипоксические эффекты. Гипоксия по-разному влияет на ферменты, участвующие в ЦТК. В частности, в условиях гипоксии аконитаза подавляется, тогда как IDH не затрагивается или активируется. Было показано, что IDH необходима для альтернативных метаболических путей, которые поддерживают функцию клеток в условиях гипоксии. Предполагается, что добавление экзогенного изоцитрата снимает ингибирование аконитазы и служит субстратом IDH для обеспечения альтернативного источника энергии при гипоксии [18, 19]. Данный эффект изоцитрата может использоваться в видах спорта, в которых присутствуют гипоксические условия, а также при тренировках в горах.

Изоцитрат является перспективным веществом для создания препаратов и специализированной пищевой продукции для применения в медико-биологическом обеспечении спортсменов. Однако для обоснованного применения данной органической кислоты в спортивной медицине требуется дальнейшее изучение ее влияния на организм, в том числе на фоне повышенных физических и психоэмоциональных нагрузок.

Альфа-кетоглутаровая кислота (альфа-кетоглутарат, АКГ, 2-оксоглутарат) является важным промежуточным продуктом в ЦТК, идущим после изоцитрата до сукцинил-КоА [15, 19]. Анаплеротические реакции могут пополнять ЦТК на этом этапе путем синтеза альфа-кетоглутарата в результате переаминирования глутамата или под действием глутаматдегидрогеназы. Другая функция этого метаболита заключается в предотвращении перегрузки клеток азотом благодаря тому, что альфа-кетоглутарат соединяется с избыточным азотом и направляет его в цикл мочевины [19]. Кроме этого, альфа-кетоглутарат вступает в реакцию переаминирования с глутамином с образованием возбуждающего нейромедиатора глутамата. Затем глутамат может быть декарбоксилирован (требуется витамин B₆) в тормозной нейромедиатор гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [20].

В исследованиях Н. Yamamoto et al. на мышцах было показано, что альфа-кетоглутаровая кислота проявляет антиоксидантные свойства и может предотвратить повреждение митохондриальной ДНК, вызванное свободными радикалами в нервных клетках [21].

Альфа-кетоглутаровая кислота также может функционировать как сигнальная молекула, регулируя функцию G-белка. Сигнализация через этот путь мобилизует внутриклеточный Ca²⁺, который действует как диффузионный второй мессенджер, регулирующий широкий спектр жизненно важных функций клеток, включая клеточный метаболизм и рост, а также деление и дифференциацию клеток [22]. Также есть исследования, демонстрирующие эффективность АКГ в ускорении восстановления тканей после хирургических вмешательств, травм и ожогов [19, 23].

Как предшественник глутамина альфа-кетоглутарат является молекулой с высоким потенциалом при коррекции состояний с повышенным катаболизмом белка, возникающих в том числе на фоне длительных аэробных нагрузок у спортсменов. Было показано, что добавка АКГ улучшает азотистый баланс организма, поддерживает уровень анаболических гормонов и гормоноподобных соединений (инсулина, гормона роста

и инсулиноподобного фактора роста) на фоне хирургических вмешательств, травм и ожогов [23]. Помимо этого, было показано, что АКГ способствовал защите клеток печени от повреждений и предотвращению снижения активности семейства цитохрома P-450. Данный эффект гепатопротектора также может быть актуален в спортивной медицине [23].

Описанный в ряде работ положительный эффект от применения альфа-кетоглутаровой кислоты на метаболизм в костной ткани предполагает его потенциальное применение в профилактике нарушений формирования костного матрикса, в лечении заболеваний с прогрессирующей потерей костной массы, таких как остеопороз, или в улучшении костной массы организма, что также актуально для профессиональных спортсменов [24].

В исследовании Y. Yuan et al. было показано, что значительное накопление АКГ в крови является метаболическим сигналом результативности упражнений на сопротивление. Интересно, что его уровень в плазме крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела. В данной работе на мышцах *in vivo* установлено, что повышение циркулирующего в крови АКГ, вызванного его экзогенным поступлением в организм, способствует гипертрофическим изменениям мышечной ткани, термогенезу за счет бурого жира и липолизу белого жира. Также было обнаружено, что он стимулирует высвобождение адреналина. Результаты данных исследований показывают недооцененный механизм АКГ в качестве молекулы в стимуляции надпочечников для гипертрофии мышц и потери жира в упражнениях на сопротивление [25].

В настоящее время в практике спортивной медицины АКГ используется в сочетании с аминокислотой L-аргинин в качестве компонента специализированной пищевой продукции, имеющей общее название «ААКГ». В отдельных работах были выявлены анаболизующие и антикатаболические эффекты от применения ААКГ [26]. Однако в настоящее время из-за недостаточной изученности и ограниченного числа исследований на спортсменах ААКГ относится к специализированной пищевой продукции, имеющей малую степень доказательной эффективности при использовании в профессиональном спорте [27].

Янтарная кислота (ЯК, сукцинат) образуется из альфа-кетоглутарата через сукцинил-КоА. Все метаболические пути, которые взаимосвязаны с ЦТК, включая метаболизм углеводов, аминокислот, жирных кислот, холестерина и гема, зависят от временного образования сукцината.

Сукцинат может выходить из митохондриального матрикса и функционировать как в цитоплазме, так и во внеклеточном пространстве, изменяя паттерны экспрессии генов, модулируя эпигенетический ландшафт или демонстрируя гормоноподобную сигнализацию. Например, в адипоцитах сигнальный каскад, активируемый сукцинатом, ингибирует липолиз. Чаще всего передача сигналов сукцинатом происходит в ответ на гипоксические условия [26].

Окисляясь, сукцинат монополизирует дыхательную цепь, что приводит к быстрому ресинтезу АТФ клетками и более выражено, чем другие субстраты ЦТК, повышает количество восстановленных митохондриальных НАД⁺, стимулируя протекание восстановительного синтеза в клетке и поддерживая транспорт кальция. Его положительное влияние на функции органов связано с энергизирующим воздействием на функциональное

состояние структур, оказывающих центральное регуляторное действие [28].

Этот метаболит является точкой повторного входа для шунта ГАМК в ЦТК, в котором синтезируется и перерабатывается ГАМК, чем объясняется его антистрессорный эффект [29]. Кроме того, сукцинат может усиливать адаптивный иммунитет, запуская активность антигенов, которые активируют Т-клетки. Также было показано, что накопление сукцината регулирует выработку воспалительных цитокинов [30].

В работах Ariza et al. изучались антигипоксические и антиоксидантные эффекты сукцината, которые основаны не только на способности активировать IDH (путь ресинтеза АТФ), снижать уровень НАД-зависимых субстратов ЦТК и жирных кислот, но и связаны со стимуляцией активности цитохромоксидазы, которая является ключевым ферментом дыхательной цепи митохондрий. Сукцинат способствует нормализации уровня гистамина и серотонина в крови и эпидермисе, а также оказывает благоприятное действие на микроциркуляторное русло, не влияя на уровень артериального давления (АД) и функцию сердца [30].

В работе de Castro et al. исследовался гепатопротекторный эффект сукцината, который заключается в активации фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в митохондриях гепатоцитов, что приводит к нормализации нарушений синтеза мочевины, явлений печеночного холестаза, предупреждает жировое перерождение печени, а также развитие в ней коллагенозной ткани [31].

В экспериментах на модели иммобилизационного стресса и стресса, спровоцированного ожогом, электрическим шоком, переохлаждением, описано адаптивное действие сукцината [31]. Также известно, что при тяжелых физических нагрузках сукцинат способствует ускоренному восстановлению⁴.

Одним из ограничений применения сукцината в спортивной медицине является его биодоступность, которая ниже, чем у фумарата, малата или цитрата. Для повышения биодоступности сукцината используют его соединения с другими метаболитами ЦТК в виде солей⁵.

В настоящее время в отечественной спортивной медицине широко применяется сукцинат-содержащий препарат метаболического типа действия Мексидол® (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), обладающий мощным ингибирующим действием на процессы перекисного окисления липидов, а также способствующий нейтрализации свободных радикалов и активации СОД. Мексидол® способствует активации сукцинатоксидазного пути окисления, благодаря чему на начальных этапах гипоксии в условиях угнетения НАД-зависимого окисления в митохондриях сохраняется определенный уровень окислительного фосфорилирования [32]. Однако стоит заметить, что использование Мексидола® профессиональными спортсменами разрешено в форме таблеток, тогда как внутривенные инфузии и/или инъекции в объеме более 100 мл в течение 12-часового периода запрещены кодексом Всемирного антидопингового агентства (ВАДА). Это же правило касается и препарата Реамберин®, который в своем составе содержит меглюмина натрия сукцинат⁶.

Кроме препарата Мексидол® в настоящее время достаточно широкое использование в качестве компонента

медико-биологического обеспечения спортсменов в нашей стране получил препарат Цитофлавин®, активными веществами которого являются собственно янтарная кислота в сочетании с инозином, никотинамидом и рибофлавином. Установлено, что на фоне напряженной физической нагрузки Цитофлавин® усиливает клеточное дыхание, обеспечивая оптимальный уровень поглощения кислорода клетками [32, 33]. Также показано, что курсовое использование Цитофлавина® положительно влияет на метаболические процессы в организме: поддерживает белково-синтетическую функцию, способствует поглощению клетками глюкозы и жирных кислот, улучшая клеточную обеспеченность энергией, и восстановлению активности ферментов антиоксидантной системы. Данный препарат можно отнести к категории препаратов, проявляющих адаптогенные и стресс-протекторные свойства [32, 34, 35]. В работе В.В. Куршева выявлены эффекты Цитофлавина® по улучшению работоспособности профессиональных хоккеистов в предсоревновательном периоде [33, 34].

Фумаровая кислота (фумарат) образуется в результате окисления сукцината с участием фермента СДГ, который также участвует в митохондриальной цепи переноса электронов (дыхательный комплекс II). Фумарат функционирует как промежуточный продукт синтеза мочевины и окисления фенилаланина, тирозина, лейцина, триптофана и лизина [36, 37]. Имеются данные о производных фумарата как средств, повышающих аппетит, оказывающих противогрибковое действие, используемых в качестве транквилизаторов, рентгеноконтрастных препаратов, при нарушениях свертывания крови (бенциклан гидрофумарат), рините [36–38].

Фумарат хорошо проникает через мембраны и легко утилизируется в митохондриях. Это соединение, подобно лактату и ацетату натрия, способствует ликвидации ацидемии путем химической нейтрализации кислых продуктов метаболизма. Однако преимущество фумарата перед лактатом и ацетатом заключается в том, что он метаболизируется при тяжелой гипоксии, причем его утилизация сопровождается образованием АТФ [37, 38].

Практическое использование в качестве антигипоксантов начали находить препараты на основе фумарата, поддерживающие активность сукцинатного звена на фоне гипоксии различного генеза. Одним из таких препаратов является Мафусол® (1 л водного раствора для инъекций содержит натрия хлорида 6,0 г, калия хлорида 0,3 г, магния хлорида 0,12 г и натрия фумарата 14,0 г) [40]. Мафусол® также может применяться в спортивной медицине, если это не противоречит антидопинговому правилу ВАДА: внутривенные инфузии и/или инъекции в объеме более 100 мл в течение 12-часового периода запрещены.

Яблочная кислота (малат) образуется из фумарата в аэробных условиях. Малат обладает свойствами клеточного протектора и способен увеличивать за счет усиления экспрессии матричной РНК активность таких ферментных комплексов, как СОД и глутатионпероксидаза [3].

Было отмечено, что в сердечной мышце активность переносчика малат-аспартат более чем в 10 раз превосходит все остальные известные системы транспорта электронов. Исследование кардиомиоцитов на фоне ишемии и в момент постишемической реперфузии показало

⁴ Исаков ВА, Сологуб ТВ, Коваленко АЛ, Романцов МГ. Реамберин в терапии критических состояний. Руководство для врачей. СПб.: СП Минимакс; 2001.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

колоссальную важность данной системы в адекватном обеспечении клеток энергией. Кроме того, малат-аспартатный механизм является звеном антиоксидантной защиты и участвует в синтезе инсулина [3, 39, 40].

Малат выполняет различные функции переносителя путей метаболизма: принимает участие в гликолизе, бета-окислении жирных кислот, синтезе аминокислот, играет важную роль в транспортном сообщении между митохондриями и цитозолем, оказывая анаплеротическое или катплеротическое действие на ЦТК [3, 39, 40]. Известно, что малат может опосредованно оказывать антигипоксический эффект, предварительно дегидратируясь до фумарата [3, 39, 40].

В спортивной медицине используется соединение яблочной кислоты с аминокислотой цитруллин, которое оказывает тонизирующее воздействие, снижает чувство усталости и повышает выносливость [41, 42]. Примером такого препарата является Стимол®, который широко используется спортивными врачами для ускорения восстановления спортсмена после тяжелых нагрузок. В работе С. Олейника et al. продемонстрировано ускоренное выведение лактата из мышц у спортсменов-спринтеров при применении данного препарата [43].

Щавелевоуксусная кислота (ЩУК, оксалоацетат) — еще один важный метаболит ЦТК. Его синтез поддерживается главным образом за счет карбоксилирования пирувата, поэтому сниженная интенсивность гликолиза при гипогликемии и истощении гликогенных депо приводит к дефициту пирувата и, как следствие, к недостатку оксалоацетата. Это ограничивает не только вход ацетил-КоА в ЦТК, но и течение других важных адаптивных реакций [3, 44].

Оксалоацетат принимает участие в глюконеогенезе, цикле мочевины, глиоксилатном цикле, синтезе аминокислот, синтезе жирных кислот. Он важен для образования незаменимых и заменимых аминокислот: аспартата, аспарагина, метионина, лизина, треонина [44, 45].

На основе производных оксалоацетата разработаны биоэнергетические препараты для повышения уровня энергии клеток, которые обладают протективным, промитохондриальными действиями, препятствуют нейровоспалению, нейродегенерации [44, 45]. Оксалоацетат действует как нейропротектор благодаря способности уменьшать содержание глутамата в головном мозге в результате активации фермента глутамат-оксалоацетаттрансаминазы, который катализирует обратимое превращение оксалоацетата и глутамата в аспартат и альфа-кетоглутарат. Он способствует восстановлению после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), вызывая нейрореабилитационные

эффекты, что также имеет перспективы применения в спортивной медицине при реабилитации после ЧМТ, полученных во время тренировок или соревнований [45].

Продолжая перечислять свойства оксалоацетата, важно отметить участие данного интермедиата в процессах глюконеогенеза и глицерогенеза. Оксалоацетат способен увеличивать объем митохондрий в поперечно-полосатой мускулатуре, что положительно сказывается на выносливости и уменьшает мышечное утомление [44, 45]. Другим важным преимуществом, связанным с введением оксалоацетата, является увеличение митохондриального биогенеза [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство метаболитов ЦТК активно используются в медицине в качестве антигипоксантов, антиоксидантов, нейропротекторов, средств метаболической терапии. В спортивной медицине нашли свое применение сукцинат и его производные (эргогенные, антигипоксические препараты Цитофлавин®, Мексидол®), цитрат (в качестве буферного средства и переносчика магния), альфа-кетоглутарат (для подавления катаболизма, стимуляции анаболизма, гепатопротекции), малат (в форме цитруллин малата для повышения выносливости, препарат стимол), оксалоацетат (в качестве компонента препаратов, действие которых направлено на восстановление после ЧМТ, снижение уровня утомления и метаболическую регуляцию глюконеогенеза).

В настоящее время не все метаболиты ЦТК имеют достаточный уровень изученности и широкое использование в медико-биологическом обеспечении профессиональных спортсменов. Так, например, альфа-кетоглутарат в качестве компонента специализированной пищевой продукции в комбинации с аминокислотой L-аргинин, несмотря на показанные в отдельных работах антикатаболический и анаболический эффекты, имеет на сегодняшний день низкую степень доказательной эффективности при использовании в профессиональном спорте. Исоцитрат, несмотря на свою безопасность и перспективность в качестве компонента препаратов и специализированной пищевой продукции, используемой в спортивной медицине, пока не получил широкого распространения ввиду того, что его синтез был долгое время дорогостоящим. Однако в последние годы произошло кратное удешевление процесса производства изоцитрата, что позволило сделать данное вещество более доступным для использования его в практике спортивного врача.

Литература / References

- Gibala MJ, Peirce N, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. Exercise with low muscle glycogen augments TCA cycle anaplerosis but impairs oxidative energy provision in humans. *J Physiol.* 2002;540(3):1079–86. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.012983>
- Маевский ЕИ., Гришина ЕВ. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* 2017;18:50–80. Mayevsky EI., Grishina EV. Biochemical basis of the mechanism of action of fumarate-containing drugs. *Medline.ru. Russian biomedical journal.* 2017;18:50–80 (In Russ.). EDN: YRIDMT
- Колотьева НА., Гильмиярова ФН. Роль малых молекул в регуляции обмена веществ (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019;64(12):716–22. Kolotyeva NA., Gilmiyarova FN. The role of small molecules in the regulation of metabolism (literature review). *Clinical laboratory diagnostics.* 2019;64(12):716–22 (In Russ.). EDN: YBGBCR
- Mourtzakis M, Graham TE, González-Alonso J, Saltin B. Glutamate availability is important in intramuscular amino acid metabolism and TCA cycle intermediates but does not affect peak oxidative metabolism. *Journal of Applied Physiology.* 2008;105(2):547–54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90394.2008>
- Gibala MJ, González-Alonso J, Saltin B. Dissociation between muscle tricarboxylic acid cycle pool size and aerobic energy provision during prolonged exercise in humans. *J Physiol.* 2002;545: 705–13. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.028084>

6. Howarth KR, LeBlanc PJ, Heigenhauser GJF, Gibala MJ. Effect of endurance training on muscle TCA cycle metabolism during exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2004;97:579–84. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01344.2003>
7. Hu YY, Rawal A, Schmidt-Rohr, K. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(52):22425–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009219107>
8. Сафонова ОА, Попова ТН, Саиди Л. Активность некоторых НАДФН-продуцирующих ферментов в тканях крыс при токсическом гепатите и действии цитрата. *Фундаментальные исследования*. 2008;7:39–40.
Safonova OA, Popova TN, Saidi L. Activity of some NADPH-producing enzymes in the tissues of rats during toxic hepatitis and the action of citrate. *Basic research*. 2008;7:39–40 (In Russ.).
EDN: [JKFPRN](#)
9. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. *Трудный пациент*. 2010;8:35–44.
Gromova OA, Torshin IYu. Grishina TR. World experience in the use of magnesium citrate in medicine. *Difficult patient*. 2010;8:35–44 (In Russ.).
EDN: [OGBOIV](#)
10. Westergaard N, Waagepetersen HS, Belhage B, Schousboe A. Citrate a Ubiquitous Key Metabolite with Regulatory Function in the CNS. *Neurochem Res*. 2017;42(6):1583–8. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2159-7>
11. Finogenova TV, Morgunov IG, Kamzolova SV, Chernyavskaya OG. Organic acid production by the yeast *Yarrowia lipolytica*: a review of prospects. *Appl Biochem Microbiol*. 2005;41:418–25. <https://doi.org/10.1007/s10438-005-0076-7>
12. Yang J, Kim MJ, Yoon W, Kim EY, Kim H, Lee Y, Min B, Kang KS, Son JH, Park HT, Chung J, Koh H. Isocitrate protects DJ-1 null dopaminergic cells from oxidative stress through NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase (IDH). *PLoS Genet*. 2017;13(8):e1006975. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006975>
13. Richardson CL, Delehanty LL, Bullock GC, Rival CM, Tung KS, Kimpel DL, Gardenghi S, Rivella S, Goldfarb AN. Isocitrate ameliorates anemia by suppressing the erythroid iron restriction response. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3614–23. <https://doi.org/10.1172/JCI68487>
14. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-286260>
15. Morgunov IG, Karpukhina OV, Kamzolova SV, Samoilenko VA, Inozemtsev AN. Investigation of the effect of biologically active threo-Ds-isocitric acid on oxidative stress in *Paramecium caudatum*. *Prep Biochem Biotechnol*. 2017;48(1):1–5. <https://doi.org/10.1080/10826068.2017.1381622>
16. Прибылова СА, Песков АБ, Хохлов МП, Сытник ВВ, Лыкова НС, Керова ИР. Результаты применения изолимонной и α -кетоглутаровой кислот в комплексной терапии артериальной гипертензии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;1:31–35.
Pribilova SA, Peskov AB, Khokhlov MP, Sytnik VV, Lykova NS, Kerova IR. Results of the use of isocitric and α ketoglutaric acids in the complex therapy of arterial hypertension. *Bulletin of new medical technologies*. 2012;1:31–35 (In Russ.).
EDN: [PKJWGB](#)
17. Howlett RA, Willis WT. Fiber-type-related differences in the enzymes of a proposed substrate cycle. *Biochim Biophys Acta*. 1998;25;1363(3):224–30. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(98\)00002-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(98)00002-4)
18. Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, Mattaini KR, Yang J, Hiller. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature*. 2012;481:380–4. <https://doi.org/10.1038/nature10602>
19. Zdzisińska B, Żurek A, Kandefer-Szerszeń M. Alpha-ketoglutarate as a Molecule with Pleiotropic Activity: Well-Known and Novel Possibilities of Therapeutic Use. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(1):21–36. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0406-x>
20. Newsholme P, Procopio J, Ramos Lima MM et al. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem*. 2009;21:1–9. <https://doi.org/10.1002/cbf.1003>
21. Yamamoto H, Mohanan PV. Effect of α -ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Toxicol Lett*. 2003;143:115–22. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00114-0](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00114-0)
22. He W, Miao FJ, Lin DC, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429:188–93. <https://doi.org/10.1038/nature02488>
23. Cynober L, Lasnier E, Le Boucher J et al. Effect of ornithine α -ketoglutarate on glutamine pools in burn injury: evidence of component interaction. *Intensive Care Med*. 2007;33:538–41. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0511-0>
24. Tataru MR, Krupski W, Tymczyna B et al. Effects of combined maternal administration with α -ketoglutarate (AKG) and β -ta-hydroxy-methylbutyrate (HMB) on prenatal programming of skeletal properties in the offspring. *Nutr Metab*. 2012;9:39. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-39>
25. Yuan Y, Xu P, Jiang Q, Cai X, Wang T, Peng W. Exercise-induced α -ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation. *EMBO J*. 2020;39(7):e103304. <https://doi.org/10.15252/embj.2019103304>
26. Bill Campbell MS, et al. Pharmacokinetics, safety, and effects on exercise performance of L-arginine α -ketoglutarate in trained adult men. *Nutrition*. 2006;22(9):872–81. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.06.003>
27. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2008;15:38. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0242-y>
28. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Bioenergetics*. 1857(8):1086–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.012>
29. Olsen Richard W, DeLorey Timothy M, In Siegel, Agranoff BW, Albers RW, et al. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1999.
30. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Frontiers in Endocrinology*. 2012;3:22. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
31. de Castro FM, Aguiar CJ, da Rocha Franco JA, Gingold RN, Leite MF. GPR91: expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Cell Communication and Signaling*. 2016;14:3. <https://doi.org/10.1186/s12964-016-0126-1>
32. Галенко-Ярошевский ПА, Чекман ИС, Горчакова НА. *Очерки фармакологии средств метаболической терапии*. М.: Медицина; 2001.
Galenko-Yaroshevsky PA, Chekman IS, Gorchakova NA. *Essays on the pharmacology of metabolic therapy*. Moscow: Medicine; 2001 (In Russ.).
EDN: [QIYLHN](#)
33. Куршев ВВ, Заборова ВА, Ачкасов ЕЕ, Небожаева СФ. Динамика лабораторных показателей под влиянием метаболической коррекции у хоккеистов высшей квалификации в подготовительном периоде. *Актуальные вопросы диагностики и лечения: Сборник научных трудов*. М.: Медицина; 2018.
Kurshev VV, Zaborova VA, Achkasov EE, Nebozhaeva SF. Dynamics of laboratory parameters under the influence of metabolic correction in highly qualified hockey players in the preparatory period. *Current issues of diagnosis and treatment: Collection of scientific papers*. Moscow: Medicine; 2018 (In Russ.).
EDN: [XWUSPZ](#)
34. Ачкасов ЕЕ, Куршев ВВ, Заборова ВА, Небожаева СФ. Влияние ступенчатой терапии цитофлавином на динамику лабораторных показателей у профессиональных спортсме-

- нов — хоккеистов на первом этапе подготовки к игровому сезону. *Клиническая медицина*. 2018;96(4):354–60.
- Achkasov EE, Kurshev VV, Zaborova VA, Nebozhaeva SF. The influence of stepwise cytoflavin therapy on the dynamics of laboratory parameters in professional athletes — hockey players at the first stage of preparation for the playing season. *Clinical medicine*. 2018;96(4):354–60 (In Russ.).
35. Косинец ВА, Столбицкий ВВ, Штурич ИП. Опыт применения цитофлавина в спортивном питании. *Клиническая медицина*. 2012;90(7):56–9.
- Kosinets VA, Stolbitsky VV, Shturich IP. Experience of using cytoflavin in sports nutrition. *Clinical medicine*. 2012;90(7):56–9 (In Russ.).
EDN: [RBINKP](#)
36. Сухомлин АК, Великий КФ, Алексеева НН, Алексеева НН. Эффективность фумаратсодержащих антигипоксантов в коррекции системной гипоксии и эндогенной интоксикации при разлитом перитоните (экспериментальные и клинические исследования). *Журнал международной медицины*. 2016;2:67–70.
- Sukhomlin AK, Velikiy KF, Alekseeva NN, Alekseeva NN. Efficacy of fumarate-containing antihypoxants in the correction of systemic hypoxia and endogenous intoxication in general peritonitis (experimental and clinical studies). *Journal of International Medicine*. 2016;2:67–70 (In Russ.).
EDN: [YJQLXB](#)
37. Шахмарданова СА, Гулевская ОН, Хананашвили ЯА, Зеленская АВ, Нefeldов ДА, Галенко-Ярошевский ПА. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:16–30.
- Shakhmardanova SA, Gulevskaya ON, Khananashvili YA, Zelenskaya AV, Nefedov DA, Galenko-Yaroshevsky PA. Preparations of succinic and fumaric acids as a means of prevention and treatment of various diseases. *Journal of Basic Medicine and Biology*. 2016;3:16–30 (In Russ.).
EDN: [XQSIDV](#)
38. Слепнева ЛВ, Хмылова ГА, Алексеева НН, Селиванова ЕА. Лекарственное средство антигипоксического действия. Патент Российской Федерации № 2189813;2002.
- Slepneva LV, Khmylova GA, Alekseeva NN, Selivanova EA. Antihypoxic drug. Patent of the Russian Federation No. 2189813;2002 (In Russ.).
39. Сафонова ОА, Попова ТН, Матасова ЛВ. Некоторые кинетические параметры и регуляторные свойства НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы из кардиомиоцитов крысы в норме и при ишемии. *Вестник ВГУ. Химия. Биология. Фармация*. 2004;1:142–6.
- Safonova OA, Popova TN, Matasova LV. Some kinetic parameters and regulatory properties of NADP-dependent malate dehydrogenase from rat cardiomyocytes under normal conditions and ischemia. *VSU Bulletin. Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2004;1:142–6 (In Russ.).
EDN: [OITHUB](#)
40. Wang W, Karamanlidis G, Tian R. Novel targets for mitochondrial medicine. *Sci Transl. Med*. 2016;8:326.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7410>
41. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *British Journal of Sports Medicine*. 2002;36:282–9.
<https://doi.org/10.1136/bjism.36.4.282>
42. Pérez-guisado J, Jakeman PM. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *J Strength Cond Res*. 2010;24(5):1215–22.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181cb28e0>
43. Divito B, McLaughlin M, Jacobs I. The Effects of L-Citrulline on Blood-Lactate Removal Kinetics Following Maximal-Effort Exercise. *J Diet Suppl*. 2022;19(6):704–16.
<https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1926392>
44. Zlotnik A, Gruenbaum SE, Artru AA, Rozet I, Dubilet M. The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21(3):235–41.
<https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181a2bf0b>
45. Wilkins HM, Koppel S., Carl SM, et al. Oxaloacetate enhances neuronal cell bioenergetic fluxes and infrastructure. *J Neurochem*. 2016;137(1):76–87.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13545>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.А. Яшин — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Ж.В. Гришина — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; С.А. Парастаев — редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи; А.В. Жолинский — редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Яшин Тимофей Александрович

<https://orcid.org/0000-0002-6015-4947>
yatim79@mail.ru

Гришина Жанна Валерьевна, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-9051-9580>
grinzanetk@gmail.com

Парастаев Сергей Андреевич, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-2281-9936>
parastaevs@sportfmba.ru

Жолинский Андрей Владимирович, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-0267-9761>
ZholinskiiAV@sportfmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-318>

УДК 615.03:615.015.8



ОЦЕНКА УСТОЙЧИВОСТИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* IN VITRO К ТИГЕЦИКЛИНУ В ИРАНЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

М. Рахманян¹, М.Н. Варжови², Н. Дерави^{1,3}, З. Нариман¹, А. Голамзад³, К. Кайлани¹, А. Ализаде⁴, С.П. Мусави-ан-фард¹¹ Университет медицинских наук Шахид Бехешти, Тегеран, Иран² Тебризский университет медицинских наук, Тебриз, Иран³ Исламский университет Азад, Тегеран, Иран⁴ Исламский университет Азад, Мешхед, Иран

Введение. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) — это распространенный и исключительно госпитальный микроорганизм, новая мутация которого устойчива к большинству доступных антибиотиков, за исключением тигециклина. Клиницисты выражают озабоченность в связи с недавними данными о резистентности к этому антибиотику, зафиксированными в Иране.

Цель. Оценить устойчивость *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) к тигециклину в Иране, учитывая его клиническое значение в лечении инфекций с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. В базах данных MEDLINE, PubMed, Web of Science (WOS), Scopus проведен поиск исследований, опубликованных за все время до января 2024 г. Выполнен расширенный поиск с использованием медицинских тематических рубрик (MeSH) по таким терминам, как «*Acinetobacter baumannii*», «тигециклин». В соответствии с критериями приемлемости были отобраны название, аннотация и полный текст статей. Также были включены перекрестные исследования, в которых сообщалось об устойчивости к тигециклину у последовательных изолятов *A. baumannii* среди госпитализированных пациентов иранских клиник.

Результаты. В метаанализ было включено в общей сложности 16 исследований. Общая распространенность штаммов *A. baumannii*, устойчивых к тигециклину, составила 18,1%. Выявлены отчетливые различия в устойчивости. Несмотря на то, что исследования проводились в ограниченном количестве регионов, сообщалось о широком диапазоне резистентности: от минимальной в исследовании в Тегеране (0%) до максимальной в исследовании в Тебризе (100%).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что, несмотря на высокий уровень резистентности в некоторых городах Ирана, тигециклин по-прежнему остается одним из наиболее эффективных антибиотиков для лечения инфекции *A. baumannii*. Существует вероятность, что, улучшив контроль за применением антибиотиков, можно замедлить или остановить распространение устойчивости к ним.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*; тигециклин; антибиотикорезистентность; *in vitro*; метаанализ; множественная антибиотикорезистентность

Для цитирования: Рахманян М., Варжови М.Н., Дерави Н., Нариман З., Голамзад А., Кайлани К., Ализаде А., Мусави-ан-фард С.П. Оценка устойчивости *Acinetobacter baumannii* *in vitro* к тигециклину в Иране: систематический обзор и метаанализ. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):257–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-318>

Финансирование: работа проводилась без финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Нилуфар Дерави nilooFar.deravi@gmail.com

Статья поступила: 16.09.2024 **После доработки:** 25.03.2025 **Принята к публикации:** 07.05.2025 **Online first:** 04.06.2025

IN VITRO EVALUATION OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* RESISTANCE TO TIGECYCLINE IN IRAN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Mohammad Rahmadian¹, Mahdiyeh Nozad Varjovi², Niloofar Deravi^{1,3}, Zahra Nariman¹, Amir Gholamzad³, Kimia Keylani¹, Alaleh Alizadeh⁴, Seyed Reza Mousavianfard¹¹ Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran² Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran³ Islamic Azad University, Tehran, Iran⁴ Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Introduction. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is a widespread and exclusively hospital-acquired microorganism whose new mutation is resistant to most available antibiotics, with the exception of tigecycline. Clinicians are concerned about recent evidence of resistance to this antibiotic in Iran.

Objective. This study evaluates the resistance of *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) to tigecycline in Iran, considering its clinical significance in treating multi-drug-resistant infections.

Methods. The MEDLINE, PubMed, Web of Science (WOS), and Scopus databases were searched for studies published over all this time to January 2024. The advanced search using Medical Subject Headings (MeSH) terms for “*Acinetobacter baumannii*” and “Tigecycline” was performed. The title, abstract, and full text of the articles were screened based on eligibility criteria. The cross-sectional studies reporting Tigecycline resistance in sequential isolates of *A. baumannii* in patients admitted to the hospitals in Iran were included.

Results. A total of 16 studies were included for meta-analysis. The overall prevalence of *A. baumannii* strains resistant to tigecycline in Iran equals 18.1%. Among the reviewed studies, distinct variances of resistance were detected. Although investigations were conducted in limited regions, the studies reported a wide range of resistance in Tehran (0%) and in Tabriz (100%) as minimum and maximum, respectively.

Conclusion. Despite the high level of resistance in some cities of Iran, tigecycline is still one of the most effective antibiotics for the treatment of *A. baumannii* infection. Improved control over the use of antibiotics may contribute to hampering the spread of resistance to these agents.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; tigecycline; drug resistance; *in vitro*; meta-analysis; multiple drug resistance

© М. Рахманян, М.Н. Варжови, Н. Дерави, З. Нариман, А. Голамзад, К. Кайлани, А. Ализаде, С.П. Мусави-ан-фард, 2025

For citation: Rahmanian M., Varjovi M.N., Deravi N., Nariman Z., Gholamzad A., Keylani K., Alizadeh A., Moosavianfard S.R. *In vitro* evaluation of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):257–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-318>

Funding: this study was carried out without financial sponsorship.

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

✉ Niloofer Deravi niloofer.deravi@gmail.com

Received: 16 Sept. 2024 **Revised:** 25 Mar. 2025 **Accepted:** 7 May 2025 **Online first:** 4 Jun. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) — это повсеместно встречающаяся аэробная грамотрицательная коккобацилла, широко распространенная в воде, почве, больничной среде и способная выживать в течение длительного времени [1, 2]. Кроме того, *A. baumannii* является наиболее распространенным патогеном, высеваемым с поверхности кожи, из крови, мочи, плевральной жидкости и мокроты [3]. Миграция патогена из окружающей среды, способность длительно сохранять свою патогенность, в том числе в больничных условиях, а также сложности его эрадикации привели к увеличению частоты встречаемости данной бактериальной инфекции и к росту госпитальной инфекции [4]. Более того, ситуация осложнилась появлением, размножением и распространением нового лекарственно-устойчивого вида *A. baumannii*, способного к передаче наследуемой генетической информации относительно устойчивости к различным антибиотикам [5]. В опубликованных исследованиях сообщалось о резистентности *A. baumannii* к самым разным классам противомикробных препаратов: аминогликозидам, β-лактамам, хинолонам, а также карбапенемам. Таким образом, для лечения лекарственно-устойчивых инфекций, вызываемых *A. baumannii*, одним из потенциальных лекарственных препаратов можно рассматривать тигециклин [2, 6].

Тигециклин — бактериостатическое средство с более высокой аффинностью и структурой, сходной с другими тетрациклинами. Его механизм действия аналогичен иным препаратам тетрациклинового ряда, в том числе препарат препятствует трансляции бактериального белка посредством гибкого связывания со спиральным участком (H34) на 30S-субъединице рибосомы. Фактически тигециклин препятствует интеграции аминокислотных остатков для расширения пептидных последовательностей и вызывает нарушение конфигурации пептидов и деления бактериальных клеток [7]. Механизм резистентности к тетрациклинам, как правило, опосредован получением генетических участков, передающих гены резистентности, особенно к тетрациклину, мутациями внутри области прикрепления рибосом и/или мутациями в хромосомах, приводящих к усиленной экспрессии основных механизмов резистентности [8].

Тигециклин — это полусинтетическое средство, известное как основной антибиотик класса глицилциклинов. Тигециклин, антибиотик, созданный на основе миноциклина, обладает широким спектром действия и способен преодолевать основные механизмы устойчивости бактерий к тетрациклинам, такие как эффлюкс и защита рибосом. Это достигается благодаря добавлению глицикламидного фрагмента к молекуле

миноциклина [7]. Это доступный препарат для борьбы с инфекцией *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [9]. Он проявляет активность в отношении многих патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, таких как энтеробактерии, золотистый стафилококк и ацинетобактерии [10]. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2005 г. одобрило этот препарат для лечения внебольничной пневмонии, неосложненных и осложненных кожных инфекций, за исключением инфекции диабетической стопы, и осложненных абдоминальных инфекций [11].

Тигециклин обладает заметной активностью в отношении грамотрицательных бактерий с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и МЛУ, в частности *A. baumannii*, но недавно появились сообщения об устойчивости к нему [12–14]. Некоторые механизмы, такие как хромосомный или дополнительный кодирующий процесс генов, также ответственны за устойчивость к тигециклину [7]. Поскольку этот препарат является одним из немногих оставшихся средств для лечения инфекции, вызываемой *A. baumannii* с МЛУ, необходимо своевременно определить его потенциальную резистентность. Поскольку эффективность превентивных мер в области здравоохранения в развитых странах значительно выше, в развивающихся странах, таких как Иран, необходимо внедрение надлежащих мер по контролю назначения лекарств, распространения информации об антибиотикорезистентности среди пациентов, механизмов регулирования правильного применения лекарственных препаратов [15]. Таким образом, исследование устойчивости *A. baumannii* к тигециклину у пациентов в Иране является важной и актуальной задачей.

Цель работы — оценка устойчивости *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) к тигециклину в Иране с учетом его клинического значения в лечении инфекций с множественной лекарственной устойчивостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это исследование было проведено на основе стандартной методологии Кокрейновского руководства по систематическим обзорам вмешательств на основе чек-листа PRISMA (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов).

Систематический поиск опубликованных исследований проводили в базах данных Google Scholar, PubMed, Web of Science и Scopus для выявления всех доступных публикаций за все время до января 2024 г. Для поиска мы использовали ключевые слова и их комбинации, соответствующие предметным рубрикам: *Acinetobacter baumannii*, Тигацил[®], тигециклин. Кроме

того, для повышения результативности мы провели поиск научной литературы на основе цитирования (CoCites), который более эффективен, чем традиционные методы поиска по ключевым словам.

Критерии включения и исключения в исследование

Записи, полученные в результате поиска в базах данных, были объединены в библиотеке Endnote 20 (Thomson Reuters, Торонто, Онтарио, Канада), а дублирующие материалы были удалены.

Для анализа были отобраны материалы поперечных исследований *in vitro*, в которых изучали устойчивость *A. baumannii* к тигециклину, при этом возбудитель был получен из биологических сред, взятых у пациентов, поступивших в стационары Ирана, с использованием различных методов, включая микродилюцию в бульоне, дисковую диффузию и *E*-тест [16]. Более того, в это исследование были включены только пациенты с МЛУ, которую определяли как невосприимчивость по крайней мере к одному антибиотику из трех классов антимикробных препаратов, признанных в качестве вариантов лечения заболеваний, связанных с *A. baumannii* [17]. Были исключены биологические и биомедицинские исследования на животных моделях, а также отчеты о случаях, серии случаев, контрольные случаи и исследования, в которых оценивались переменные, не имеющие отношения к уровню резистентности.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием комплексного программного обеспечения для метаанализа версии 3.0 (Biostat Inc., Энглвуд, Нью-Джерси, США). Были рассчитаны 95% доверительные интервалы (CIs) и точечные оценки уровня резистентности к тигециклину.

Степень существующей неоднородности между различными метаисследованиями оценивали с помощью значения I^2 (количественного показателя неоднородности, который показывает меру степени несогласованности результатов исследований; величина, которую мы называем I^2 , описывает процент общего разброса между исследованиями, который обусловлен скорее неоднородностью, чем случайностью) и *p*-критерия.

Показатель I^2 вычисляется на основе базовых результатов, полученных в результате типичного метаанализа, по формуле:

$$I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q, \quad (1)$$

где Q — статистика неоднородности Кокрана, а df — степени свободы.

Отрицательные значения I^2 приравнивали к нулю, так что I^2 находился в диапазоне 0–100%. Значение 0% указывает на отсутствие наблюдаемой неоднородности, а большие значения указывают на увеличение неоднородности. Для оценки неоднородности между исследованиями использовали статистику I^2 и *Q*-критерий Кокрана. Из-за высокого уровня гетерогенности между исследованиями ($I^2 > 50\%$ или $p < 0,1$) мы использовали модель случайных эффектов. Также для оценки достоверности публикации мы использовали критерий Эггера. Соответственно значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым показателем достоверности публикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор исследования

На основе систематического поиска было выявлено 365 соответствующих цели исследования публикаций, в которых оценивалась распространенность резистентного *A. baumannii* к тигециклину у пациентов в Иране. В ходе первого скрининга было отобрано 190 статей по названию и аннотации, а во время второго — 53 статьи, основанных на полнотекстовой оценке. В соответствии с критериями включения и исключения 16 научных статей были признаны удовлетворяющими и включены в текущий систематический обзор и метаанализ (рис. 1).

Характеристики включенных исследований

Все отобранные статьи с данными о проведенных одномоментных углубленных исследованиях были опубликованы в период 2014–2022 гг. и охватывали разные области страны: столицу ($n = 10$), северный регион ($n = 2$), южный регион ($n = 3$) и юго-западный регион ($n = 1$) Ирана. Были взяты различные типы биологических сред/образцов у пациентов, включая содержимое ожоговых ран, мочу, мокроту, кровь и другие биологические жидкости организма (табл. 1).

Количество госпитальных изолятов МЛУ колеблется от 26 до 200. В 9 исследованиях проводили определение чувствительности *A. baumannii* к противомикробным препаратам с использованием метода дисковой диффузии, в четырех — метода микроразведения в бульоне, в трех исследованиях применяли *E*-тест и в одном — комбинацию методов дисковой диффузии и микроразведения в бульоне (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследованиях были отмечены различия в степени распространенности резистентных штаммов *A. baumannii*. Так, в исследовании Saadati et al. [13] было обнаружено, что все изоляты являются МЛУ (100 из 100), и авторы сообщили о самом высоком уровне резистентности (100%) к тигециклину на северо-западе Ирана. В своем исследовании Salehi et al. [18, 33] выявили, что на севере Ирана к тигециклину устойчивы были 1,6% клинических изолятов с МЛУ (2 из 125). В опубликованном исследовании Bahador et al. [31] описано, что на севере Ирана в течение пяти лет наблюдался заметный рост резистентности к тигециклину, причем в 2006 г. все изоляты продемонстрировали восприимчивость к тигециклину, тогда как уже в 2011 г. резистентность была установлена у 8% госпитальных изолятов. Исследование Kooti et al., проведенного в 2015 г. в госпиталях южных регионов Ирана [30], показало, что резистентность к тигециклину была выявлена у 2% (4 из 200) изолятов с МЛУ. Авторами Alaei et al. в 2016 г. [27] опубликованы данные о предполагаемом уровне резистентности в 8,8% (4 из 45) в том же регионе. В ходе эпидемиологических исследований, проведенных в столице Ирана в 2016–2018 гг., был зафиксирован широкий диапазон результатов о развитии резистентности к тигециклину — 1,6–84%. В исследовании Jasemi et al. [29] в нескольких больницах была проведена оценка распространенности и динамики фенотипов лекарственной устойчивости *Acinetobacter baumannii* в 2011–2013 гг.

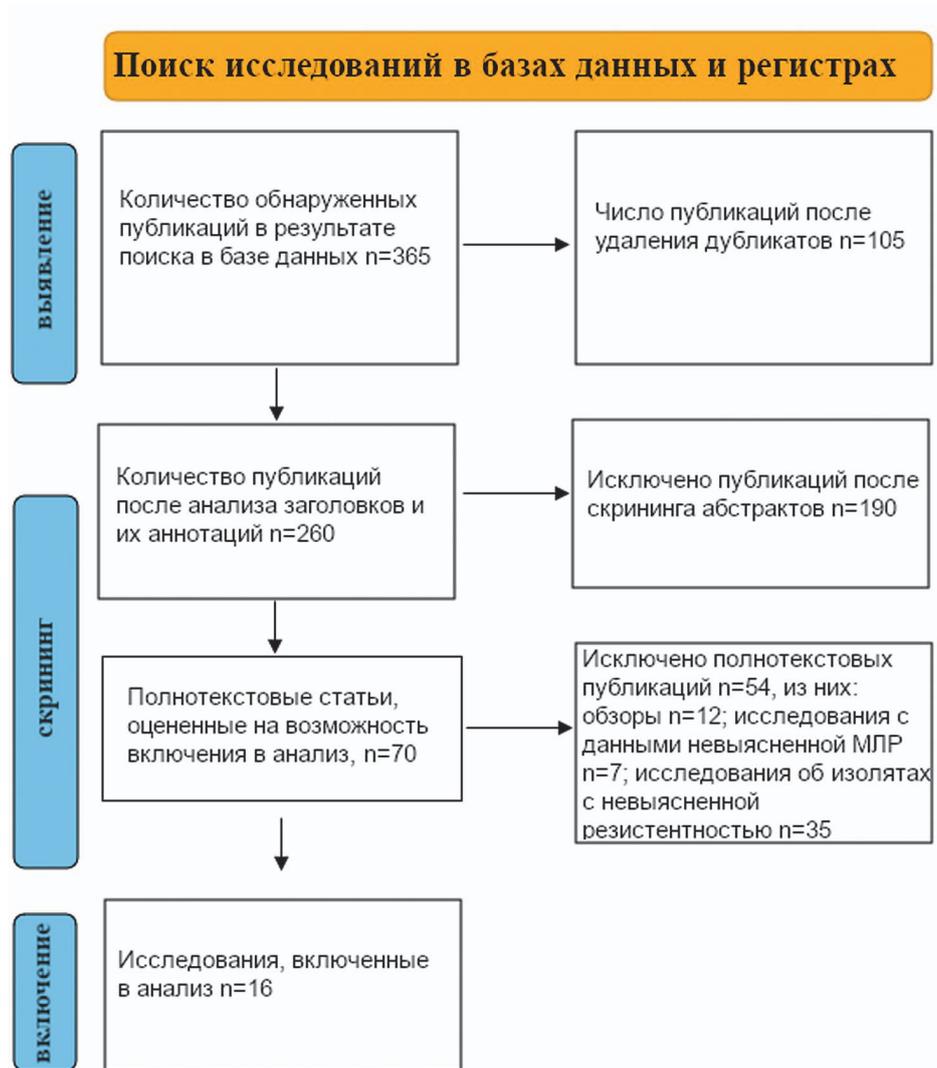


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Блок-схема исследований, включенных в систематический обзор

в Тегеране. Авторами отмечено значительное снижение резистентности к тигециклину.

Механизм резистентности к этому антибиотику, вероятно, связан с генотипическими особенностями изолятов *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-AB) и генами, участвующими в процессе формирования резистентности.

В исследовании Kooti et al. [30] с использованием мультиплексной ПЦР (полимеразной цепной реакции) выявлено 0,5, 7 и 40% изолятов, обладающих генами, подобными $bla_{OXA-58-like}$, $bla_{OXA-24-like}$ и $bla_{OXA-23-like}$ соответственно.

В исследовании Bahador et al. [31] инсерционные последовательности ISAba1 и ISAba4 (семейство транспозазы) были идентифицированы выше $bla_{OXA-23-like}$ гена у 45,1 и 12,9% изолятов соответственно. Sarhaddi et al. [25] оценили частоту встречаемости bla_{TEM} (семейство бета лактамазы класс A), $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-24-like}$, bla_{VIM} и bla_{IMP} (семейство металл-бета-лактамаз подкласса B1) в 64,8, 66,7, 68,5, 70,4 и 70,4% соответственно. Наличие этих генов может свидетельствовать о корреляции с приобретением устойчивости к противомикробным препаратам.

Форест-диаграмма на основе данных, полученных в результате метаанализа, продемонстрировала, что устойчивость *A. baumannii* с МЛУ к тигециклину наблюдалась в 18,1% случаев (рис. 2). Что касается теста

на гетерогенность, то для выбранных исследований были получены следующие результаты: $Q = 305,71$; $df(Q) = 16$; $p = 0,000$; $I^2 = 94,766$. Во включенных исследованиях наблюдалась предвзятость публикаций, основанная на значимых результатах теста Эггера ($p < 0,05$), а воронкообразная диаграмма была асимметрична (рис. 3).

Анализ подгрупп

Общая частота резистентности *A. baumannii* из образцов от пациентов в палатах и отделениях интенсивной терапии (ПИТ/ОРИТ) и в других отделениях составила 0,072 и 0,222% соответственно (рис. 4). Подгруппа образцов от пациентов ПИТ/ОРИТ имела более низкую гетерогенность ($I^2 = 14,18\%$), в то время как у других пациентов ПИТ/ОРИТ, наблюдалась высокая гетерогенность ($I^2 = 95,28\%$).

Общая частота резистентности *A. baumannii* к тигециклину в Ширазе и Тегеране составила 0,079 и 0,161% соответственно (рис. 5). Значения I^2 для этих исследований составили 91,31% для Ширазы и 95,14% для Тегерана.

ОБСУЖДЕНИЕ

A. baumannii играет ключевую роль в распространении внутрибольничной инфекции из-за своей устойчивости

Таблица 1. Краткое описание включенных исследований

| | Исследование | Год публикации | Даты исследования | Тип исследований | Город | Популяция |
|----|-----------------------------|----------------|-------------------|------------------|------------|--|
| 1 | Sepahvand et al. [18] | 2022 | н.д. | Одномоментное | Шираз | ГП |
| 2 | Saadati et al. [13] | 2021 | 08.2017–02.2018 | Одномоментное | Тегериз | ГП |
| 3 | Alavi-Moghaddam et al. [19] | 2020 | 01.2016–11.2018 | Одномоментное | Тегеран | ГП |
| 4 | Salehi et al. 2019 [20] | 2019 | 08.2016–02.2017 | Одномоментное | Тегеран | ГП |
| 5 | Tafreshi et al. [21] | 2019 | 2016–2018 | Одномоментное | Тегеран | ГП |
| 6 | Yazdansetad et al. [22] | 2019 | 2013 | Одномоментное | Тегеран | ГП ожоговые |
| 7 | Salehi et al. 2018 [23] | 2018 | н.д. | Одномоментное | Тегеран | Пациенты, персонал и внешние объекты университетской клиники |
| 8 | Zafari et al. [24] | 2017 | 09.2015–06.2016 | Одномоментное | Тегеран | ГП |
| 9 | Sarhaddi et al. [25] | 2017 | 01.2014–12.2014 | Одномоментное | Мешхед | ГП |
| 10 | Ansari et al. [26] | 2017 | 09.2015–04.2016 | Одномоментное | Шехре-Корд | ГП |
| 11 | Alaei et al. [27] | 2016 | 02.2010–03.2011 | Одномоментное | Шираз | Пациенты ОРИТ/ПИТ |
| 12 | Pourhajibagher et al. [28] | 2016 | н.д. | Одномоментное | Тегеран | ГП |
| 13 | Jasemi et al. [29] | 2016 | 08.2011–12.2013 | Одномоментное | Тегеран | ГП |
| 14 | Kooti et al. [30] | 2015 | 12.2012–05.2013 | Одномоментное | Шираз | ГП |
| 15 | Bahador et al. 2015 [31] | 2015 | 2012 | Одномоментное | Тегеран | Ожоговые пациенты |
| 16 | Bahador et al. 2014 [32] | 2014 | 2011 | Одномоментное | Тегеран | Пациенты ОРИТ/ПИТ |
| 17 | Bahador et al. 2014 [32] | 2014 | 2006 | Одномоментное | Тегеран | Пациенты ОРИТ/ПИТ |

Таблица составлена авторами по данным источников [13, 18–32]

Примечание: ГП — госпитальные пациенты; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПИТ — палата интенсивной терапии; н.д. — нет данных.

Таблица 2. Перечень отобранных проб и методов исследования

| № п/п | Исследование | Биологический субстрат | МЛУ изоляты | TGC/МЛУ | Диагностический тест |
|-------|-----------------------------|--|-------------|---------|---|
| 1 | Sepahvand et al. [18] | Кровь, отделяемое ран, моча и мокрота | 100 | 22 | Дискодиффузионный метод |
| 2 | Saadati et al. [13] | Трахеальный секрет, кровь, отделяемое раны, катетер, смывы бронхов, СМЖ, моча, мокрота, асцитическая жидкость | 100 | 100 | Дискодиффузионный метод |
| 3 | Alavi-Moghaddam et al. [19] | Кровь, трахеальный секрет, моча, СМЖ, катетер, плевральная жидкость | 109 | 35 | Дискодиффузионный метод |
| 4 | Salehi et al. 2019 [20] | Различные образцы, в основном мокрота | 180 | 152 | Дискодиффузионный метод |
| 5 | Tafreshi et al. [21] | Инфицированная ожоговая рана | 84 | 28 | Метод микроразведения в бульоне |
| 6 | Yazdansetad et al. [22] | Ожоговая рана | 63 | 22 | Метод микроразведения в бульоне |
| 7 | Salehi et al. 2018 [23] | Смывы с одежды и рук персонала, медицинского оборудования и стационарной обстановки | 125 | 2 | Дискодиффузионный метод |
| 8 | Zafari et al. [24] | Кровь, отделяемое раны, моча, мокрота, слизь из дыхательных путей | 100 | 2 | Дискодиффузионный метод |
| 9 | Sarhaddi et al. [25] | Ожоговая рана | 54 | 2 | Е-тест |
| 10 | Ansari et al. [26] | Клинические образцы | 30 | 18 | Дискодиффузионный метод |
| 11 | Alaei et al. [27] | Моча, мокрота, кровь, отделяемое послеоперационных ран, СМЖ, назальный секрет, слезная жидкость | 45 | 4 | Метод микроразведения в бульоне |
| 12 | Pourhajibagher et al. [28] | Ожоговая рана | 33 | 2 | Дискодиффузионный метод и метод микроразведения в бульоне |
| 13 | Jasemi et al. [29] | Клинические образцы | 26 | 8 | Дискодиффузионный метод |
| 14 | Kooti et al. [30] | Моча, отделяемое ран, кровь, мокрота, ЭТТ, биологические жидкости, отделяемое из носовой полости, глотки, глаз | 200 | 4 | Дискодиффузионный метод |
| 15 | Bahador et al. 2015 [31] | Клинические образцы | 62 | 11 | Метод микроразведения в бульоне |
| 16 | Bahador et al. 2014 [32] | Отделяемое ран, секрет дыхательных путей, моча, кровь, СМЖ | 50 | 4 | Е-тест |
| 17 | Bahador et al. 2014 [32] | Отделяемое ран, секрет дыхательных путей, моча, кровь, СМЖ | 50 | 0 | Е-тест |

Таблица составлена авторами по данным источников [13, 18–32]

Примечание: TGC — тигецилин; СМЖ — спинномозговая жидкость; ЭТТ — эндотрахеальная трубка; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость.

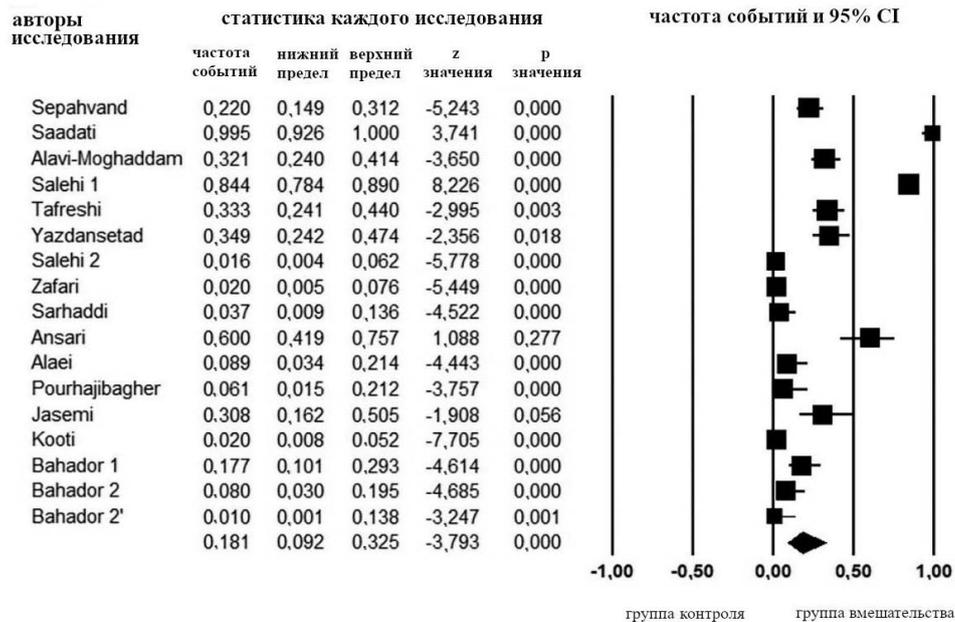


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Результаты метаанализа, оценивающего устойчивость к тигециклину среди различных изолятов *A. baumannii* в Иране

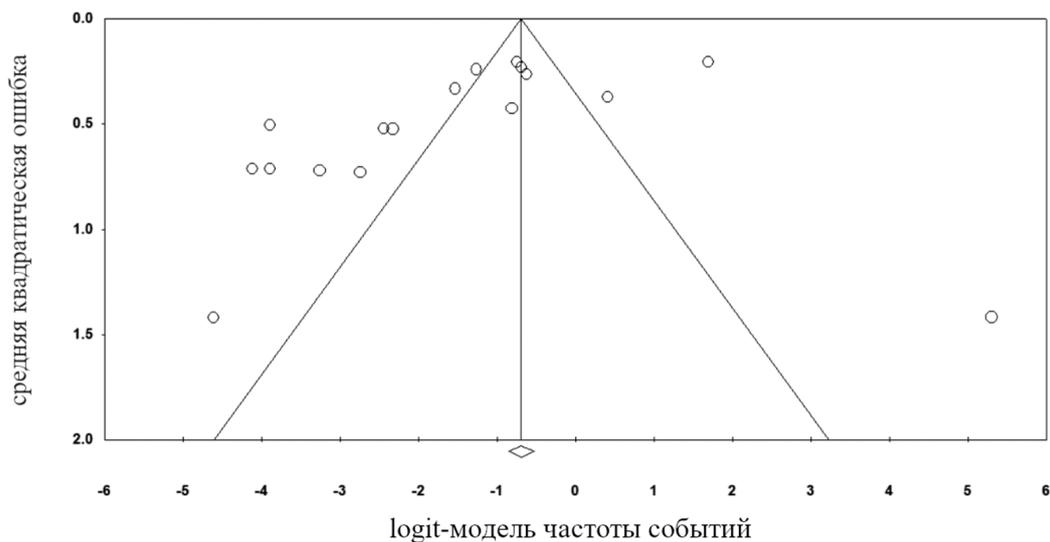


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Воронкообразная диаграмма средней квадратической ошибки с использованием logit-модели частоты событий

к различным классам антибиотиков [34, 35]. На основании этого применение эффективных антибиотиков и постоянный мониторинг устойчивости к противомикробным препаратам могут помочь снизить темпы распространения *A. baumannii*.

Тигециклин — мощное полусинтетическое производное тетрациклина, признан основным препаратом среди новых лекарственных препаратов для лечения инфекций, вызываемых МЛУ штаммами *Acinetobacter spp.* и устойчивыми к карбапенемам *A. baumannii* [7, 36]. Отличающиеся показатели степени резистентности могут быть объяснены различными способами применения препарата, применяемыми дозами и методами идентификации колоний согласно требованиям региональных отделов эпидемиологии. С 2005 г. уровень резистентности к тигециклину значительно возрос в результате длительного применения этого препарата

в качестве монотерапии и одобрения этих протоколов лечения FDA.

В 2006 г. тигециклин был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), в 2011 г. был представлен в Китае, а начиная с 2007 г. во всем мире появились сообщения о резистентности возбудителей к тигециклину. О резистентных штаммах *Acinetobacter* сообщалось вплоть до 2011 г. [37]. Было установлено, что чрезмерное/неконтролируемое применение антибиотиков этой группы связано с более высоким уровнем резистентности микроорганизмов [38]. Вероятно, существует косвенная корреляция между предшествующим применением антибиотиков других классов и резистентностью к тигециклину из-за транспорта аналогичной эффлюксной помпы [39]. Кроме того, лечение антибиотиками широкого спектра действия вместо применения антибиотиков узкого спектра действия из-за неточного

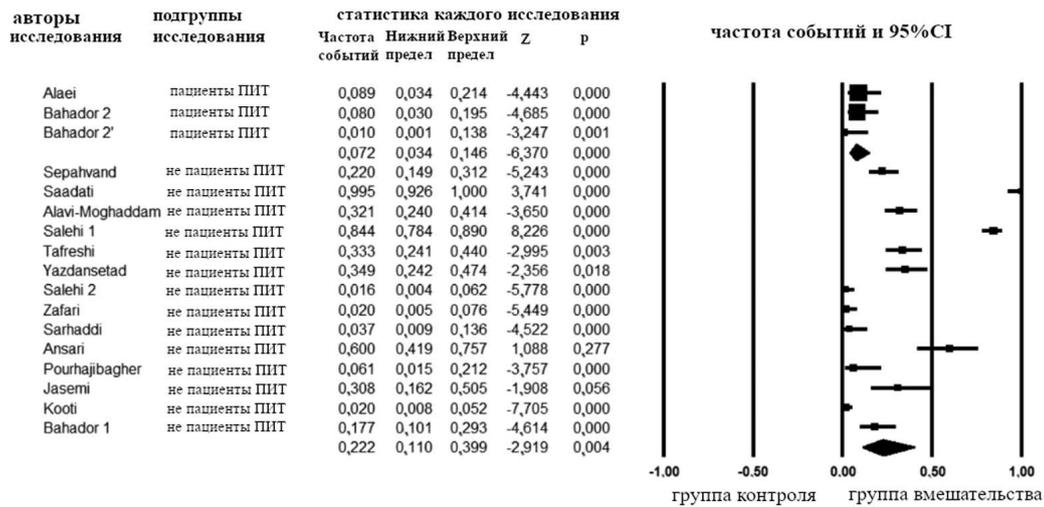


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Анализ исследований образцов пациентов ПИТ/ОРИТ

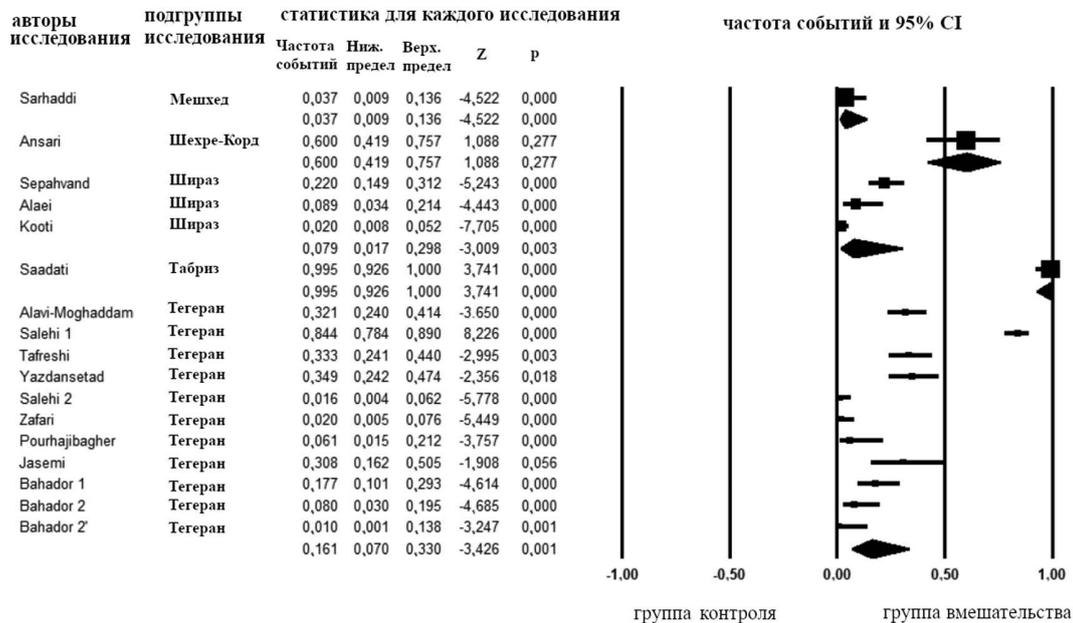


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 5. Анализ подгрупп в зависимости от местоположения

дифференцирования/диагностики инфекции, неправильных доз и схемы применения лекарственного препарата, ошибок при микробиологическом контроле биологического материала, а также самолечения приводили к развитию лекарственной устойчивости [40].

Механизм резистентности к тигециклину опосредован эффлюксными помпами, такими как *AdeABC*. Другими возможными механизмами являются сверхэкспрессия *AdeABC*, вызванная аминокислотными и нуклеотидными изменениями в двухкомпонентной системе *AdeRS* и модифицированная системой *BaeSR* экспрессии *AdeA* и *AdeB*. Кроме того, мутация в генах, кодирующих 1-ацил-sn-глицерол-3-фосфатацилтрансферазу и S-аденозил-L-метионин (SAM)-зависимую метилтрансферазу, приводит к снижению восприимчивости [7].

Несмотря на наши выводы, аналогичные обзорные исследования показали противоречивые результаты. Так, в опубликованном исследовании Ni et al. авторами

не рекомендовано назначать тигециклин, основываясь на оценке когортных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ-исследований). В этом исследовании был продемонстрирован более высокий уровень госпитальной смертности и низкая скорость эрадикации бактерий с неэффективностью комбинированной терапии у пациентов в группах обследования по сравнению с контрольными группами [17]. В исследовании Sodeifian et al. был проведен анализ результатов наблюдательных исследований аналогично нашему исследованию. На основании этого анализа авторы не рекомендовали применять тигециклин в принятых схемах лечения. Они пришли к выводу, что общая эффективность тигециклина при лечении пациентов аналогична и не превышает эффективность противомикробных препаратов других групп. Кроме того, авторы сообщили о высоком уровне смертности пациентов и более низкой скорости уничтожения бактерий при применении

тигециклина по сравнению с аналогичными показателями при применении колистина в рамках включенных исследований [41].

Следует проявлять осторожность при интерпретации результатов из-за ограниченности данных. Исследования по изучению частоты распространения *A. baumannii* с МЛУ в Иране немногочисленны, и большинство из них сосредоточены в крупных городах, в частности в Тегеране. Поэтому для обобщения результатов исследований, а также возможности их анализа применительно ко всей территории Ирана необходимо больше информации о частоте распространения *A. baumannii* в других городах. Следует учитывать небольшой размер выборки для подгруппового анализа статистического теста. Существует высокая вероятность предвзятости при оценке результатов исследований на основе контрольного списка The Joanna Briggs Institute (JBI), так как ни в одном из исследований не упоминались ограничивающие факторы и подходы к их устранению, а также в некоторых исследованиях не были точно описаны применяемые статистические методы. Применяемые критерии надежности оценки результатов и их достоверность также оставались неясными, что делало интерпретацию данных исследования ненадежной. Кроме того, многие клинические образцы были получены от пациентов ПИТ/ОРИТ наряду с отдельными лицами, госпитализированными в другие отделения, включая ожоговое, при этом имелись различия в методах выделения изолятов, условиях пребывания больных, в которых находятся пациенты ПИТ/ОРИТ, что может потенциально повлиять на результаты тестирования и чувствительность микроорганизмов к противомикробным препаратам. Кроме того, различный выбор методов тестирования на чувствительность к противомикробным препаратам, таких как дисковая диффузия, Е-тест или микроразведение в бульоне, также может привести к расхождениям в результатах. Такая изменчивость создает трудности при составлении окончательных выводов. Всестороннее исследование чувствительности различных изолятов *A. baumannii* к тигециклину позволит получить более полные сведения о возможности использования антибактериальной

терапии для лечения инфекций, вызванных штаммами *A. baumannii* с МЛУ. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более достоверные данные об уровне резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы оценили уровень резистентности *A. baumannii* у пациентов из некоторых городов Ирана. Согласно нашим выводам уровень резистентности штаммов *A. baumannii* к тигециклину высок, однако тигециклин по-прежнему считается эффективным препаратом против МЛУ-бактерий. Результаты метаанализа показали, что общее влияние тигециклина на частоту встречаемости резистентных штаммов в проанализированных исследованиях не связано с его более высокой степенью резистентности. Другими словами, рост резистентности *A. baumannii* к этому препарату не является статистически значимым, что подтверждено результатами других исследований, проведенных ранее в Иране.

Повышенная устойчивость *A. baumannii* к большинству антибиотиков, установленная в настоящем исследовании, возможно, связана с неправильным использованием или неоправданно высоким потреблением противомикробных препаратов широкого спектра действия, отсутствием доступа к чистой воде, нарушением алгоритмов санитарно-гигиенических и дезинфекционных мероприятий, назначением комбинаций противомикробных препаратов в фиксированных дозах, даже без знания доказанных преимуществ по сравнению с отдельными составами лекарственных средств, а также социальными факторами, такими как самолечение, использование противомикробных препаратов без рецепта, неадекватная профилактика инфекций и заболеваний, ограниченный доступ к качественным, недорогостоящим лекарствам, вакцинам и диагностическим средствам. Учитывая сложившуюся ситуацию с распространением резистентных изолятов, необходимо внедрение комплексных программ инфекционного контроля, направленных на локализацию и ограничение распространения штаммов *A. baumannii* в медицинских учреждениях.

Литература / References

- Jung J, Park W. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(6):2533–48. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6439-y>
- Ahuatzin-Flores OE, Torres E, Chávez-Bravo E. *Acinetobacter baumannii*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Pathogen in New Habitats: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2024;12(4):644. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040644>
- Shelburne SA, 3rd, Singh KV, White AC, Jr, et al. Sequential outbreaks of infections by distinct *Acinetobacter baumannii* strains in a public teaching hospital in Houston, Texas. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):198–205. <https://doi.org/10.1128/jcm.01459-07>
- Vijayakumar S, Rajenderan S, Laishram S, et al. Biofilm Formation and Motility Depend on the Nature of the *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *Frontiers in Public Health*. 2016;24(4):105. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00105>
- Sayehmiri F, Alikhani MY, Sayehmiri K, et al. The Prevalence of Antibiotic Resistance to Polymyxins in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in Iran and the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shiraz E-Med J*. 2017;18(12):e57580. <https://doi.org/10.5812/semj.57580>
- Lima WG, Silva Alves GC, Sanches C, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2019;45(7):1495–508. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.006>
- Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022;1–20. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
- Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016;6(4):a025387. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025387>
- Zhou Y, Chen X, Xu P, et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2019;20(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0300-3>
- Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(7):1003–22. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
- Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal and complicated skin and skin

- structure infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(6):1059–70. PMID: 18516315
12. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):772–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm018>
 13. Saadati M, Rahbarnia L, Farajnia S, et al. The prevalence of biofilm encoding genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Gene Reports.* 2021;23:101094. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101094>
 14. Salehi B, Ghalavand Z, Mohammadzadeh M, et al. Clonal relatedness and resistance characteristics of OXA-24 and -58 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *Journal of applied microbiology.* 2019;127(5):1421–9. <https://doi.org/10.1111/jam.14409>
 15. Ayuokebong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2017;6:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>
 16. Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, et al. Rapid Methods for Antimicrobial Resistance Diagnostics. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020209>
 17. Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(2):107–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011>
 18. Sepahvand S, Darvishi M, Mokhtari M, et al. Evaluation of genetic diversity of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* by BOX-PCR and ERIC-PCR: the first report. *Future Microbiol.* 2022;17:917–30. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0225>
 19. Alavi-Moghaddam M, Dolati M, Javadi A, et al. Molecular detection of oxacillinase genes and typing of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tehran, Iran. *Journal of Acute Disease.* 2020;9(1):33–9. <https://doi.org/10.4103/2221-6189.274016>
 20. Salehi B, Ghalavand Z, Mohammadzadeh M, et al. Clonal relatedness and resistance characteristics of OXA-24 and -58 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *J Appl Microbiol.* 2019;127(5):1421–9. <https://doi.org/10.1111/jam.14409>
 21. Tafreshi N, Babaeekhou L, Ghane M. Antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* from burns patients: increase in prevalence of blaOXA-24-like and blaOXA-58-like genes. *Iranian Journal of Microbiology.* 2019;11(6):502. <https://doi.org/10.18502/ijm.v11i6.2222>
 22. Yazdansetad S, Najari E, Ghaemi EA, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates carrying blaOXA genes with upstream ISAbal1: First report of a novel OXA subclass from Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2019;18:95–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.011>
 23. Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, et al. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *Journal of infection and chemotherapy.* 2018;24(7):515–23. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.009>
 24. Zafari M, Feizabadi MM, Jafari S, et al. High prevalence of OXA-type carbapenemases among *Acinetobacter baumannii* strains in a teaching hospital of Tehran. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica.* 2017;64(4):385–94. <https://doi.org/10.1556/030.64.2017.031>
 25. Sarhaddi N, Soleimanpour S, Farsiani H, et al. Elevated prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with extensive genetic diversity in the largest burn centre of northeast Iran. *Journal of global antimicrobial resistance.* 2017;8:60–6. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.10.009>
 26. Ansari H, Doosti A, Kargar M, et al. Antimicrobial resistant determination and prokaryotic expression of smpA gene of *Acinetobacter baumannii* isolated from admitted patients. *Jundishapur Journal of Microbiology.* 2017;10(11):e59370. <https://doi.org/10.5812/jjm.59370>
 27. Alaei N, Aziemzadeh M, Bahador A. Antimicrobial resistance profiles and genetic elements involved in carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from a referral hospital in Southern Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2016;5:75–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.12.005>
 28. Pourhajbagher M, Mokhtaran M, Esmaeili D, et al. Antibiotic resistance patterns among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burned patients. *Der Pharmacia Lettre.* 2016;8(8):347–51.
 29. Jasemi S, Douraghi M, Adibhesami H, et al. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period. *Letters in applied microbiology.* 2016;63(6):466–72. <https://doi.org/10.1111/lam.12669>
 30. Kooti S, Motamedifar M, Sarvari J. Antibiotic resistance profile and distribution of oxacillinase genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Shiraz teaching hospitals, 2012–2013. *Jundishapur journal of microbiology.* 2015;8(8):e20215. <https://doi.org/10.5812/jjm.20215v2>
 31. Bahador A, Raoofian R, Farshadzadeh Z, et al. The prevalence of ISAbal1 and ISAbal4 in *Acinetobacter baumannii* species of different international clone lineages among patients with burning in Tehran, Iran. *Jundishapur journal of microbiology.* 2015;8(7):e17167. <https://doi.org/10.5812/jjm.17167v2>
 32. Bahador A, Raoofian R, Taheri M, et al. Multidrug resistance among *Acinetobacter baumannii* isolates from Iran: changes in antimicrobial susceptibility patterns and genotypic profile. *Microbial Drug Resistance.* 2014;20(6):632–40. <https://doi.org/10.1089/mdr.2013.0146>
 33. Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, et al. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy.* 2018;24(7):515–23. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.009>
 34. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol.* 2019;10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
 35. Antunes LC, Visca P, Townner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014;71(3):292–301. <https://doi.org/10.1111/2049-632x.12125>
 36. Büyüç A, Yılmaz FF, Gül Yurtsever S, et al. Antibiotic Resistance Profiles and Genotypes of *Acinetobacter baumannii* Isolates and In Vitro Interactions of Various Antibiotics in Combination with Tigecycline and Colistin. *Turk J Pharm Sci.* 2017;14(1):13–8. <https://doi.org/10.4274/tjps.44127>
 37. Korczak L, Majewski P, Iwaniuk D, et al. Molecular mechanisms of tigecycline-resistance among Enterobacteriales. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2024;14:1289396. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1289396>
 38. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety.* 2014;5(6):229–41. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>
 39. Zhong X, Xu H, Chen D, et al. First emergence of acrAB and oqxAB mediated tigecycline resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* pre-dating the use of tigecycline in a Chinese hospital. *PLoS one.* 2014;9(12):e115185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115185>
 40. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of infection and public health.* 2021;14(12):1750–66. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>
 41. Sodeifian F, Zangiabadian M, Arabpour E, et al. Tigecycline-containing regimens and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Microbial Drug Resistance.* 2023;29(8):344–59. <https://doi.org/10.1089/mdr.2022.0248>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Мохаммад Рахманян — концепция исследования, методология, валидация, формальный анализ, контроль, подготовка первоначального проекта, управление проектом; Нилуфар Дерави — валидация, подготовка первоначального проекта, написание, редактирование, контроль, обработка данных, управление проектом; Кимия Кайлани — исследование, написание, редактирование; Алалех Ализаде — обработка данных, написание, редактирование; Амир Голамзад — исследование, обработка данных, написание, редактирование; Сейед Реза Мусави-ан-фард — обработка данных; Зара Нариман — исследование, подготовка первоначального проекта, Махдия Нозад Варджови — валидация. Все авторы участвовали в написании разделов, обсуждении результатов и выводов.

ОБ АВТОРАХ

Мохаммад Рахманян

<https://orcid.org/0000-0002-0024-1934>
mmdrahmanian@gmail.com

Махдия Нозад Варжови

<https://orcid.org/0009-0002-5369-6323>
m.nozad1998@gmail.com

Нилуфар Дерави

<https://orcid.org/0000-0002-6965-6927>
nilofar.deravi@gmail.com

Зара Нариман

<https://orcid.org/0000-0003-4757-7563>
zahrnariman1377@gmail.com

Амир Голамзад

<https://orcid.org/0000-0003-4251-8222>
96consultancy@gmail.com

Кимия Кайлани

<https://orcid.org/0000-0003-0246-6042>
keylani.kimia@gmail.com

Алалех Ализаде

<https://orcid.org/0000-0002-5421-1722>
alalizdh@gmail.com

Сейед Реза Мусави-ан-фард

<https://orcid.org/0009-0005-4853-3425>
dr.s.rezamousavianfard@gmail.com



Научно-практический рецензируемый журнал
ФМБА России
extrememedicine.ru