

МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Журнал ФМБА России



ГЛАВНАЯ ТЕМА: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ
И ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ



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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Лилия Корсун, к. б. н.

РЕДАКТОРЫ

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

ПЕРЕВОДЧИК

Александр Бирюзов

ДИЗАЙН

Мария Побережная

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Учредитель

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

Издатель

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

Адрес редакции

119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1
extrememedicine@cspfmbaru.ru; www.extrememedicine.ru

Исполнитель

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

Типография

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

Тираж

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

02.09.2025

Дата выхода в свет

20.09.2025

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.

Scopus®

Журнал включен в Scopus в 2022 г.

**НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU**

Журнал включен в РИНЦ, IF 2023: 0,541



**ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

Журнал включен в Перечень 08.10.2024 (№ 1668)

CYBERLENINKA

Здесь находится открытый архив

© ФМБА России, 2025
© ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 2025

EXTREME MEDICINE

Frequency of 4 issues per year.
Founded in 1999

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

EDITOR-IN-CHIEF

Veronika Skvortsova,
DSc, professor, member of the RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Igor Berzin, DSc, professor
Daria Kryuchko, DSc

EXECUTIVE EDITOR

Lilia Korsun, PhD

EDITORS

Olga Lalymenko, PhD
Alexander Biryuzov
Olga Zelenova, PhD

SCIENTIFIC EDITORS

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

TRANSLATOR

Alexander Biryuzov

DESIGN

Maria Poberezhnaya

EDITORIAL BOARD

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

Olesova VN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Petrov RV, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Polyaev BA, DSc (Moscow, Russia)
Radilov AS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Rejniuk VL, DSc, docent (Saint-Petersburg, Russia)
Rembovsky VR, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
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

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

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

Founder

FMBA of Russia, Volokolamskoe shosse 30, bld. 1, Moscow 123182, Russia

Publisher

Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency,
Pogodinskaya St. 1, bld. 10, Moscow 119121, Russia

Postal address of the editorial office

Pogodinskaya St. 1, bld. 10, Moscow 119121, Russia
extrememedicine@cspfmbr.ru; www.extrememedicine.ru

Contract publisher

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

Printing office

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

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

2 Sep. 2025

Date of publication

20 Sep. 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).

Scopus®

Indexed in Scopus in 2022

**НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU**

Indexed in RSCI. IF 2023: 0,541



**ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

Listed in HAC 08.10.2024 (№ 1668)

CYBERLENINKA

Open access to archive

© FMBA of Russia, 2025

© Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency, 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ
И ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

Лиофилизированная плазма для оказания
экстренной трансфузиологической помощи
в экстремальных условиях

С.Е. Зиганшина, Е.С. Кормшчикова, Е.Н. Калинина, Е.В. Росина,
Е.А. Коновалова, С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, О.В. Эйхлер,
К.А. Воробьев, И.В. Парамонов

Принципы функционирования сети мониторинга
биологических рисков на территориях и в организациях,
обслуживаемых ФМБА России

О.А. Мельников, В.Н. Бolehан, С.А. Краевой

Содержание тяжелых металлов в растительности
побережья Балтийского моря в Российской Федерации

В.П. Андреев, Е.С. Мартынова, Ж.В. Плахотская, Е.Ф. Сороколетова

Объем оказанной медицинской помощи при пулевых
и осколочных ранениях живота на догоспитальном этапе
гражданскому населению

В.В. Масляков, С.А. Сидельников, С.Е. Урядов, В.Г. Барсуков,
Д.В. Ереско

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Перспективы применения соединений растительного
и грибного происхождения в противоопухолевой терапии

Т.В. Гасанова, М.Н. Репина, П.А. Иванов

Липосомы из соевого лецитина для лимфатической
доставки биологически активных веществ

Е.В. Федотова, Н.В. Скворцов, И.Е. Перевозников, Н.Ю. Роговская,
А.А. Бардин, П.П. Бельтюков, В.Н. Бабаков, Д.В. Криворотов,
А.С. Радилов

ГЕНЕТИКА

Мировые репозитории, содержащие сведения
о результатах популяционных иммунологических
и генетических исследований

А.Г. Титова, Г.А. Трусов, А.В. Баёв, Д.В. Сосин, Д.Н. Нечаев,
А.Н. Ломов, В.В. Макаров, В.С. Юдин, С.М. Юдин

Трансгенез по гену *ACE2* усиливает память
о психофизиологической травме в модели
посттравматического стрессового расстройства у мышей

Ю.А. Тимошина, Т.С. Дейнекина, Е.В. Савинкова, В.С. Юдин,
А.А. Кескинов, В.В. Макаров, Э.А. Андриянова

МИКРОБИОЛОГИЯ

Изучение антимикробного действия низкотемпературной
аргоновой плазмы на хирургическую инфекцию
в эксперименте *in vitro*

А.В. Загайнова, М.А. Сухина, А.Б. Земляной, Т.А. Зеленина,
П.С. Маркевич, К.А. Новожилов, З.Е. Федец, М.Н. Панькова,
Т.Р. Мания, О.В. Грицок

АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И МОРСКАЯ МЕДИЦИНА

Психофизиологическая подготовка летчиков
к деятельности в условиях аварийной разгерметизации
кабины самолета

А.А. Благинин, К.Х. Ву, О.А. Анненков

Особенности развития иммерсионного отека легких
у водолазов

И.Р. Кленков, Я.И. Анкудинова

MAIN TOPIC: BIOMEDICAL SUPPORT
IN EXTREME ENVIRONMENTS
AND EMERGENCY SITUATIONS

271 Freeze-dried plasma for emergency transfusion care in
extreme conditions

S.E. Ziganshina, E.S. Kormshchikova, E.N. Kalinina, E.V. Rosina,
E.A. Konovalova, S.V. Ignatyev, A.V. Lyanguzov, O.V. Eihler, K.A. Vorobiev,
I.V. Paramonov

283 The principles of the functioning of the biological risk
monitoring network in the territories and organizations
served by the FMBA of Russia

O.A. Melnikov, V.N. Bolekhan, S.A. Kraevoy

295 Heavy metals content in plants on the Baltic coast in the
Russian Federation

V.P. Andreev, E.S. Martynova, Z.V. Plakhotskaya, E.F. Sorokoletova

303 Extent of pre-hospital medical aid provided for projectile
abdominal wounds to civilians

V.V. Maslyakov, S.A. Sidelnikov, S.E. Uryadov, V.G. Barsukov, D.V. Yeresko

CLINICAL PHARMACOLOGY

309 Prospects of plant and fungal compounds in antitumor
therapy

T.V. Gasanova, M.N. Repina, P.A. Ivanov

320 Soy lecithin liposomes for lymphatic delivery of biologically
active substances

E.V. Fedotova, N.V. Skvortsov, I.E. Perevornikov, N.Yu. Rogovskaya,
P.P. Beltyukov, A.A. Bardin, V.N. Babakov, D.V. Krivorotov, A.S. Radilov

GENETICS

328 Global repositories containing information on the results of
population immunological and genetic studies

A.G. Titova, G.A. Trusov, A.V. Bayov, D.V. Sosin, D.N. Nechaev,
A.N. Lomov, V.V. Makarov, V.S. Yudin, S.M. Yudin

341 *ACE2* gene transgenesis enhances a psychophysiological
trauma memory in a mouse model of post-traumatic stress
disorder

Yu.A. Timoshina, T.S. Deinekina, E.V. Savinkova, V.S. Yudin, A.A. Keskinov,
V.V. Makarov, E.A. Anderzhanova

MICROBIOLOGY

351 Study of the low-temperature argon plasma antimicrobial
effect on surgical infection *in vitro*

A.V. Zagainova, M.A. Sukhina, A.B. Zemlianoi, T.A. Zelenina,
P.S. Markevich, K.A. Novozhilov, Z.E. Fedets, M.N. Pankova, T.R. Maniya,
O.V. Gritsyuk

AEROSPACE AND MARITIME MEDICINE

367 Psychophysiological training of pilots for emergency cockpit
decompression

A.A. Blaginin, Q.H. Vu, O.A. Annenkov

375 Features of immersion pulmonary edema development
in divers

I.R. Klenkov, Y.I. Ankudinova

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Маркеры метаболизма костной ткани у юных высококвалифицированных спортсменов
Е.П. Исаева, П.Л. Окорокров, С.А. Столярова, С.О. Ключников, И.В. Зябкин, М.Р. Исаев, В.С. Фещенко

Разработка прогностических математических моделей параметров физической работоспособности в спорте и спортивной медицине
В.В. Петрова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Перспективы интеграции мультиплексного флуоресцентного иммуноанализа пулированных сухих образцов мочи в скрининговое обследование при диспансерном наркоконтроле
Н.И. Бекман, В.Г. Помелова, Н.С. Осин

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Болезнь Крона у ребенка с редким первичным иммунодефицитным состоянием: особенности консервативной и хирургической тактики
Э.И. Алиева, О.В. Щербаклова, И.В. Зябкин

Функциональная электрическая стимуляция при ходьбе в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта
Д.В. Скворцов, Н.В. Гребенкина, Л.В. Климов, С.Н. Кауркин, М.А. Булатова, Г.Е. Иванова

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оценка информативности сайтов территориальных аттестационных комиссий о процедуре аттестации работников здравоохранения
В.М. Мишарин, А.В. Кочубей

SPORTS MEDICINE

384 Bone metabolism markers in young high-performance athletes
E.P. Isaeva, P.L. Okorokov, S.A. Stolyarova, S.O. Klyuchnikov, I.V. Ziabkin, M.R. Isaev, V.S. Feshchenko

392 Development of predictive mathematical models of physical performance parameters in sports and sports medicine
V.V. Petrova

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

400 Prospects for integrating multiplex fluorescent immunoassay of pooled dry urine samples into screening examinations for dispensary drug control
N.I. Bekman, V.G. Pomelova, N.S. Osin

CLINICAL MEDICINE

410 Crohn's disease in a child with a rare primary immunodeficiency condition: features of conservative and surgical tactics
E.I. Alieva, O.V. Shcherbakova, I.V. Ziabkin

417 Functional electrical stimulation for walking in the early recovery period of ischemic stroke
D.V. Skvortsov, N.V. Grebenkina, L.V. Klimov, S.N. Kaurkin, M.A. Bulatova, G.E. Ivanova

PUBLIC HEALTH

429 Informativeness assessment of territorial attestation committees' websites on the attestation procedure for healthcare workers
V.M. Misharin, A.V. Kochubey

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-248>

УДК 615.382



ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ ПЛАЗМА ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

С.Е. Зиганшина¹✉, Е.С. Кормщикова¹, Е.Н. Калинина¹, Е.В. Росина¹, Е.А. Коновалова¹, С.В. Игнатьев¹, А.В. Лянгузов¹, О.В. Эйхлер², К.А. Воробьев¹, И.В. Парамонов¹

¹ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства, Киров, Россия

² Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Введение. В условиях ограниченных возможностей применения свежезамороженной плазмы в экстремальных условиях важны логистические преимущества, которые дает использование лиофилизированной плазмы. Эффективность ее применения зависит от сохранности коагуляционного потенциала в процессе производства.

Цель. Анализ перспективных направлений совершенствования технологий получения лиофилизированной плазмы с использованием международного и отечественного опыта производства, оценки контроля качества и применения гемокомпонента.

Обсуждение. Применяющиеся и доказавшие свою эффективность и безопасность коммерческие препараты FLYP, LyoPlas N-w и Bioplasma FDP, OctaplasLG Lyo, а также лиофилизированная плазма Республики Беларусь и КНР выпускаются в стеклянных флаконах. Перспективным направлением считается получение лиофилизированной плазмы в полимерных контейнерах с применением мембранной технологии, что обеспечивает преимущества использования гемокомпонента в экстремальных условиях. Известны разработки компаний Terumo BCT Biotechnologies и Teleflex Inc., полученные ими продукты лиофилизированной плазмы находятся на стадии клинических исследований и ограничено применяются в военных операциях. В Российской Федерации зарегистрирован полимерный контейнер «Лиокон». В процессе лиофилизации наблюдается увеличение pH до щелочных значений порядка 8, что связано с удалением углекислого газа. При оценке коагуляционного потенциала наиболее значимо снижение активности фактора VIII до 50%, фактора V — до 37%, протеина S — до 34%, фактора Виллебранда — до 25%. Отмечена пролонгация протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В Российской Федерации лиофилизированная плазма относится к гемокомпонентам, поэтому внедрение зарубежного опыта производства (внесение крио- и лиопротекторов, корректировка pH и др.) ограничено законодательно, что подчеркивает важность разработки отечественных технологий.

Выводы. Производство лиофилизированной плазмы в полимерных контейнерах является одним из путей бесперебойного трансфузионного обеспечения при оказании медицинской помощи, что будет способствовать повышению выживаемости раненых с острой кровопотерей в чрезвычайных ситуациях. В связи с этим актуально создание отечественных технологий лиофилизации плазмы и разработка подходов к повышению ее эффективности.

Ключевые слова: лиофилизированная плазма; технология получения; лиофилизация; коагуляционный потенциал; трансфузионная терапия

Для цитирования: Зиганшина С.Е., Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Росина Е.В., Коновалова Е.А., Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Эйхлер О.В., Воробьев К.А., Парамонов И.В. Лيوфилизированная плазма для оказания экстренной трансфузиологической помощи в экстремальных условиях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):271–282. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-248>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России № 124032600074-3 на проведение прикладных научных исследований.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Зиганшина Светлана Евгеньевна ziganshina@niigpk.ru

Статья поступила: 27.12.2024 **После доработки:** 11.03.2025 **Принята к публикации:** 09.04.2025 **Online first:** 20.08.2025

FREEZE-DRIED PLASMA FOR EMERGENCY TRANSFUSION CARE IN EXTREME CONDITIONS

Svetlana E. Ziganshina¹✉, Elena S. Kormshchikova¹, Elena N. Kalinina¹, Elena V. Rosina¹, Ekaterina A. Konovalova¹, Sergey V. Ignatyev¹, Aleksey V. Lyanguzov¹, Olga V. Eihler², Konstantin A. Vorobiev¹, Igor V. Paramonov¹

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia

² Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. In the context of limited availability of fresh frozen plasma, the use of freeze-dried plasma offers significant logistical advantages in extreme conditions. The effectiveness of freeze-dried plasma depends on the preservation of coagulation potential in the manufacturing process.

Objective. Review of research achievements both in Russia and abroad in the field of freeze-dried plasma technologies, including manufacturing, quality control, and blood component application.

Discussion. Commercial products such as FLYP, LyoPlas N-w, Bioplasma FDP, OctaplasLG Lyo, as well as freeze-dried plasma (Belarus or China), which have proven their effectiveness and safety, are available in glass vials. The production of freeze-dried plasma in polymer containers using membrane technology is a promising direction offering the advantage of using blood components in extreme conditions. The freeze-dried plasma products developed by Terumo BCT Biotechnologies and Teleflex Inc. are currently undergoing clinical trials and are used in military operations to a limited extent. In the Russian Federation, the Lyokon polymer container has been registered. During the lyophilization process, the pH increases to alkaline pH values of 8, which is associated with the removal of carbon dioxide. When assessing the coagulation potential, the most significant decrease is observed in the activity of factor VIII — up to 50%, factor V — up to 37%, protein S — up to 34%,

© С.Е. Зиганшина, Е.С. Кормщикова, Е.Н. Калинина, Е.В. Росина, Е.А. Коновалова, С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, О.В. Эйхлер, К.А. Воробьев, И.В. Парамонов, 2025

and von Willebrand Factor — up to 25%. The prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) is noted. In the Russian Federation, freeze-dried plasma belongs to the group of blood components; therefore, the introduction of foreign production experience (the introduction of cryo- and lyoprotectors, pH adjustment, etc.) is restrained by legislation. This emphasizes the importance of developing domestic technologies.

Conclusions. The production of freeze-dried plasma in polymer containers contributes to uninterrupted transfusion support in the provision of medical care, thus increasing the survival rate of the injured with acute blood loss in emergency situations. In this regard, creation of domestic plasma lyophilization technologies and enhancement of their effectiveness are relevant tasks.

Keywords: freeze-dried plasma; production technology; lyophilization; coagulation potential; transfusion therapy

For citation: Ziganshina S.E., Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Rosina E.V., Kononova E.A., Ignatyev S.V., Lyanguzov A.V., Eihler O.V., Vorobiev K.A., Paramonov I.V. Freeze-dried plasma for emergency transfusion care in extreme conditions. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):271–282. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-248>

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia (No. 124032600074-3).

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

✉ Svetlana E. Ziganshina ziganshina@niigpk.ru

Received: 27 Dec. 2024 **Revised:** 11 Mar. 2025 **Accepted:** 9 Apr. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Для раненых и пострадавших с массивной кровопотерей крайне важна доступность гемокомпонентной терапии уже на этапах медицинской эвакуации [1, 2]. С целью лечения посттравматической коагулопатии обосновано использование донорской плазмы как источника физиологических прокоагулянтов и антикоагулянтов, активаторов и ингибиторов фибринолиза [3–5]. Применение свежезамороженной плазмы (СЗП) в экстремальных условиях, в удаленных и труднодоступных районах, на море, во время авиационной транспортировки затруднено из-за сложности логистики и невозможности обеспечения холодовой цепи. Ограниченность использования СЗП связана также с хрупкостью контейнеров с замороженным гемокомпонентом и высоким риском их повреждения во время перегрузки при транспортировке и оттаивании плазмы. До 40% контейнеров списывается из-за брака [6]. Гемокомпонент перед трансфузией должен быть обязательно разморожен и согрет, что требует временных затрат и специального оборудования. Аналогичные проблемы при оказании трансфузиологической помощи возникают и в случаях массового поражения населения из-за стихийных бедствий или техногенных катастроф, сопровождающихся разрушением инфраструктуры [4–8].

В условиях ограниченных возможностей применения СЗП в экстремальных условиях важны преимущества использования сухой плазмы, к которым относятся отсутствие специального оборудования для транспортировки и подготовки к трансфузии, гемокомпонент имеет длительный срок годности, что повышает доступность и оперативность оказания трансфузиологической помощи при жизнеугрожающих состояниях [4–8].

Одним из способов получения сухой плазмы является лиофилизация [9]. Жидкий гемокомпонент подвергают шоковой заморозке, затем сублимационному высушиванию при низком вакууме (менее 35 Па). Удаление из продукта растворителя путем его перевода из замороженного состояния в газообразное

происходит при постепенном нагревании в диапазоне температур от минус 45 до плюс 35 °С, что позволяет снизить потери функциональной активности целевых белков в процессе обезвоживания.

Лиофилизированная плазма (ЛП) внесена в перечень компонентов крови, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797¹.

Еще одним способом обезвоживания биоматериала является распылительное высушивание, когда плазма диспергируется в потоке горячего воздуха при температуре 60–150 °С [5, 7, 10, 11]. Метод имеет простое аппаратное оснащение и высокую производительность в сравнении с технологией сублимационного высушивания. Однако плазма, обезвоженная таким способом, в европейских странах не выпускается, в США находится на стадии разработки и клинических испытаний [10, 11]. В Российской Федерации (РФ) «спрей-плазма» не входит в перечень компонентов крови².

Эффективность применения ЛП во многом зависит от сохранности факторов свертывания крови, естественных антикоагулянтов и других белков, обеспечивающих плазменный гемостаз [3–5]. В России ЛП возможно получать из карантинизированной или патогенредуцированной плазмы³. Технологический процесс при этом включает шоковую заморозку, оттаивание и повторное замораживание, воздействие света и химических агентов для инактивации патогенов, а также непосредственно сублимационное высушивание. Эти этапы оказывают значительное влияние на структуру и функциональную активность белков плазмы, особенно термолабильных, к которым относятся факторы свертывания крови [4, 5, 7, 12]. В связи с этим важен обоснованный подбор технологических параметров процесса получения ЛП с максимально сохраненным коагуляционным потенциалом и показателями безопасности, соответствующими нормативным требованиям.

Цель исследования — анализ перспективных направлений совершенствования технологий получения

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». М.: Правительство РФ; 2019.

² Там же.

³ Там же.

лиофилизированной плазмы с использованием международного и отечественного опыта производства, оценки контроля качества и применения гемокомпонента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществляли в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (PubMed, Web of Science, Scopus) языках и в патентных источниках информации (Google Patent Search, ФИПС). Поисковые запросы включали ключевые слова: лиофилизированная плазма, технология получения, лиофилизация, коагуляционный потенциал, трансфузионная терапия (lyophilized plasma, technology of obtaining, lyophilization, coagulation potential, transfusion therapy). Глубина поиска составила 10 лет. В обзор включены публикации, содержащие информацию о технологиях получения лиофилизированной плазмы и перспективных разработках в данной области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые опыты получения и применения лиофилизированной плазмы

Технология получения ЛП разработана в 1930-е гг. [3, 5, 7, 8, 13, 14]. В 1939 г. в Ленинградском институте переливания крови (с 2011 г. — Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства) в лаборатории под руководством профессора Л.Г. Богомолловой создан один из первых в мире сублимационных аппаратов камерного типа, что стало важным этапом развития лиофилизации в нашей стране [14]. Исследования по лиофилизации плазмы крови и разработка аппаратного оснащения процесса также велись в Великобритании, США, Канаде и других странах [3, 5, 7, 8, 13].

Широкомасштабное производство ЛП началось во время Второй мировой войны. Миллионы единиц сухого гемокомпонента были поставлены из США и Великобритании союзным войскам [5–8]. В СССР, даже во время блокады, в Ленинграде (1941–1944 гг.) осуществлялось производство ЛП, прежде всего для нужд Балтийского флота. Гемокомпонент получали преимущественно из плазмы крови четвертой группы АВ(IV), фасовали в стеклянные бутылки или ампулы [14, 15].

В СССР ЛП в промышленных масштабах производилась с 1960-х гг. Плазму получали согласно типовому регламенту производства. Предварительное замораживание осуществляли в стеклянных флаконах в спиртовых ваннах. Для распределения плазмы по поверхности флакона емкости вращали под углом 3–5° вокруг горизонтальной оси. Это позволяло получать максимально тонкий слой замороженного продукта и увеличить поверхность испарения. Такой подход, а также подобранный режим лиофилизации позволяли уже в течение 20–26 или 28–32 ч, в зависимости от используемой лиофилизационной установки, обезвоживать плазму до показателя остаточной влажности менее 1%. Все технологические операции проводили

с соблюдением правил асептики и контролем стерильности. Для лучшей сохранности белков плазмы крови в процессе лиофилизации использовали защитную среду на основе глюкозы. Стерильный раствор этого моносахарида (5 или 40%) добавляли в соотношении 1:9 к плазме [9, 16].

Контроль готовой продукции осуществляли по следующим показателям качества: «растворимость» — не более 10 мин., «подлинность» — образование плотного сгустка в присутствии 5%-го раствора кальция хлорида (качественная реакция на наличие фибриногена), «остаточная влажность» — менее 1%, «стерильность» — стерильно, «общий белок» — не менее 55 г/л. Срок годности ЛП составлял 5 лет при температуре хранения от 5 до 25 °С. По результатам исследования стабильности гемокомпонента по истечении 8 лет хранения установлено повышение времени растворения в 2,5 раза без превышения норм (с 4 до 10 мин.), остальные показатели изменялись незначительно. Значение pH ЛП было близким к нейтральному — $7,5 \pm 0,2$ [9]. Однако стоит отметить, что в 1960-е гг. не существовало возможности оценки показателей системы гемостаза, их уровень в производственных партиях не нормировался, а срок годности устанавливался без учета динамики активности термолабильных белков при хранении.

Применялась ЛП в основном в тех случаях, когда не было возможности переливать донорскую кровь; ее использование показало свою эффективность у раненых с острой кровопотерей и травматическим шоком. Прекращение массового производства ЛП пришлось на 1980-е гг. в связи с выявлением случаев передачи гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ). Предпринимались попытки снижения риска заражения реципиентов путем удаления вирусов, уменьшения размеров пулов плазмы, но они были малоэффективны [3, 5–8].

Развитие технологий получения лиофилизированной плазмы

Благодаря внедрению надежных стандартизованных методов обеспечения вирусной безопасности начался новый этап развития данного направления. В 1991 г. для удовлетворения потребности в трансфузиях крови и ее компонентов при проведении военных операций в Персидском заливе было возобновлено производство ЛП во Франции [5–8]. Безопасность обеспечивали за счет формирования небольших пулов плазмы (менее чем от 11 доноров) с контролем отсутствия маркеров ГТИ, карантинизацией плазмы и повторным обследованием доноров. Дополнительной мерой повышения безопасности гемокомпонента было введение скрининга плазмы крови от лиц женского пола на наличие антител к человеческому лейкоцитарному антигену.

Французский военный институт крови (French Military Blood Institute) производит ЛП под торговым наименованием FLYP. Это пулированная, патогенредуцированная с использованием амтосалена и облучения ультрафиолетом, универсальная по системе АВО ЛП. С целью обеспечения требуемого уровня фактора VIII в сухом гемокомпоненте с учетом влияния патогенредукции предпочтение отдают СЗП с активностью

не менее 0,96 МЕ/мл [17]. Отобранные дозы после размораживания объединяют в пул, асептически разливают в стеклянные флаконы и сублимационно высушивают. Продолжительность процесса лиофилизации составляет 4–6 суток [17–20].

В начале 1990 г. служба переливания крови Немецкого Красного Креста начала выпуск пулированной ЛП (до 1000 доноров), обработанной сольвент-детергентным методом. Из-за опасений, связанных с тем, что применяемая технология не инактивирует прионы — возбудители болезни Крейтцфельда — Якоба, с 2007 г. пулированная плазма заменена на монодонорский продукт ЛП. В настоящее время LyoPlas N-w представляет собой карантинизированную ЛП одного донора. Плазма хранится в замороженном виде не менее 4 месяцев до повторного обследования донора, затем ее размораживают, подсоединяют к запатентованной системе стерильного розлива, состоящей из стеклянного флакона и резиновой пробки внутри полиэтиленового пакета [5–8, 20]. Во флакон через фильтр с номинальным размером пор 0,2 мкм переливают 200 мл плазмы, флакон закрывают пробкой и удаляют из системы. Затем плазму замораживают до минус 30 °С. Высушивание происходит при ступенчатом повышении температуры от минус 45 до плюс 15 °С в течение 6 суток, остаточная влажность плазмы составляет не более 1% [5, 20].

Коммерческий продукт Bioplasma FDP производит Национальным институтом биопродуктов Южной Африки с 1996 года. Это пулированная, обработанная сольвент-детергентным методом, универсальная по системе АВО ЛП [6–8, 20].

С 2016 г. в Республиканском научно-практическом центре трансфузиологии и медицинской биотехнологии Республики Беларусь активно ведется разработка пулированной (не менее 10 единиц плазмы), патогенредуцированной (фотохимическая обработка с использованием рибофлавина или амотосалена), стандартизированной по содержанию фибриногена ЛП. Для снижения потерь факторов свертывания крови в процессе лиофильного высушивания в промежуточный продукт добавляют вспомогательные вещества, состав которых не раскрывается [21, 22].

Швейцарская компания Octapharma AG получила одобрение регулирующих органов Европы на производство ЛП OctaplasLG Lyo [23]. Ее получают из пула, состоящего из 630–1520 единиц одогруппной донорской плазмы, которую фильтруют для удаления агрегатов и клеточных фрагментов. Для обеспечения вирусной безопасности используют сольвент-детергентный метод обработки. Принципиальным отличием технологии от ранее описанных является стадия хроматографической очистки с использованием аффинных лигандов к прионным белкам. Плазму подвергают стерилизующей фильтрации и розливу в апиrogenные стеклянные флаконы по 200–210 мл, затем лиофилизируют. Следует отметить, что этапы производства OctaplasLG Lyo сопровождаются корректировкой pH с использованием лимонной или фосфорной кислоты для компенсации повышения этого показателя в процессе лиофилизации. В качестве стабилизатора используют глицин в конечной концентрации 5 г/л. Перед применением ЛП регидратируют в 190 мл воды для инъекций [20, 24].

В КНР запатентованы технологии лиофилизации плазмы, в том числе обогащенной тромбоцитами (Institute of Pharmacology and Toxicology of AMMS, First Medical Center of PLA General Hospital, Qilu Cell Therapy Technology Co Ltd Yinfeng Biological Group Ltd). Высушивание гемокомпонента проводят в течение 4–6 суток. Материал охлаждают до минус 45 °С, затем постепенно нагревают до плюс 20 °С при значении вакуума 0,1 мбар. На стадии вторичной сушки (досушивания) давление снижают до 0,001 мбар, температуру поднимают до плюс 25 °С [25–27].

Представленные продукты ЛП производят в стеклянных флаконах. Недостатки данной упаковки — хрупкость, объемность и значительная масса. Требуется аккуратность при транспортировке, что довольно сложно обеспечить в экстремальных условиях. Кроме того, для проведения стадии розлива и непосредственно лиофилизации необходимо создать асептические условия для предотвращения контаминации продукта [28, 29].

Инновационные технологии получения лиофилизированной плазмы в полимерных контейнерах

Неудобства транспортировки и применения ЛП в стеклянных флаконах создали предпосылки для появления инновационных технологий получения гемокомпонента в полимерных контейнерах. Легкость, компактность, прочность и герметичность таких расходуемых систем повышает доступность и оперативность ранней трансфузионной терапии в экстремальных ситуациях вне стационарных условий. На сегодняшний день наиболее перспективным направлением считается использование мембранной технологии лиофилизации, когда одна из поверхностей контейнера изготавливается из газопроницаемого полимера. Такой материал обладает высокой гидрофобностью, не токсичен, препятствует проникновению микроорганизмов и в то же время проницаем для паров воды. Все это позволяет изготавливать ЛП в замкнутой системе с сохранением контура стерильности и обеспечивает преимущества использования сухого гемокомпонента в экстремальных условиях [8, 28, 29].

За рубежом приоритет в области разработки технологий получения ЛП в полимерных контейнерах принадлежит США. В 2007 и 2008 гг. Управление по разработке медицинского оборудования для армии и командование специальных операций начали финансирование программ по производству ЛП в полимерных контейнерах. С 2008 по 2013 г. партнером Министерства обороны США выступала компания HemCon Medical Technologies, Inc. Несмотря на то что пулирование плазмы обеспечивало ее стандартизацию по уровню факторов свертывания крови, предпочтение было отдано ЛП, полученной от одного донора. В 2011 г. этот продукт успешно прошел I фазу клинических испытаний. Однако вскоре сотрудничество с HemCon Medical Technologies, Inc. было прекращено. В 2014 г. совместно с новым партнером Vascular Solutions, Inc. разработана ЛП с коммерческим названием RePlas, которая в настоящее время прошла I фазу клинических испытаний [5, 7, 20, 30]. Известен еще один продукт данной компании — ЛП одного донора EZPLAZ [8].

Биотехнологическая компания Terumo BCT Biotechnologies, LLC получила финансирование в 2016 г. на разработку децентрализованного производства ЛП в полимерных контейнерах из пулов плазмы (до 10 доноров) для использования в центрах крови и при экстремальных ситуациях. В настоящее время разработанная этой компанией технология и расходные материалы для получения ЛП применяются не только в США, но и в Канаде [31–33].

Газопроницаемая мембрана разработанных в США полимерных контейнеров для лиофилизации изготавливается на основе вспененного политетрафторэтилена (e-PTFE). Выбор этого материала обусловлен его пористой и гибкой структурой, химической стабильностью и биосовместимостью [34]. Наличие отрицательных зарядов на поверхности полимера блокирует коагуляцию белков крови и ограничивает активацию тромбоцитов. Размер пор мембраны контейнера для лиофилизации находится в диапазоне 0,2–0,3 мкм, что обеспечивает защиту продукта от микробной контаминации. Пористость 50–95% позволяет эффективно отводить пары жидкости. Разработанные контейнеры представлены в двухсекционном исполнении. Одна из частей оснащена газопроницаемой мембраной, другая выполнена из «недышащего» полимерного материала, такого как поливинилхлорид или полипропилен. Для повышения эффективности сублимации в ходе процесса плазма не контактирует с поверхностью мембраны [35–37].

Конструкция контейнеров Terumo BCT Biotechnologies, LLC может включать в себя временное уплотнение в виде армирующей вставки, разделяющей часть контейнера с плазмой и незаполненную секцию с «дышащей» мембраной. Зона окклюзии в этом случае необходима для создания воздушного пространства с целью ускорения оттока паров растворителя в процессе сублимации [35, 36]. В конструкции контейнеров Teleflex Inc. может быть предусмотрено приспособление в виде каркаса из инертного медицинского пластика, поддерживающего мембрану над слоем плазмы [37].

Продолжительность высушивания плазмы в указанных полимерных контейнерах сопоставима с длительностью лиофилизации во флаконах: от 4 до 7 дней. После лиофилизации сухой продукт находится в «недышащей» части контейнера (при необходимости пересыпается в нее), которая отделяется от секции с мембраной герметичным швом. Контейнер, в котором хранится ЛП, снабжен необходимыми портами для ввода растворителя и переливания регидратированной плазмы [35–37].

В РФ также известен ряд разработок в области лиофилизации плазмы в полимерных контейнерах. В 2021 г. ООО «Гемодженикс» запатентована система, представляющая собой контейнер из двух секций, герметично соединенных отслаиваемым термосварным швом, что дает возможность лиофилизации, хранения и использования гемокомпонента с сохранением контура стерильности [38]. В качестве воздухопроницаемого материала используется нетканый полимер «Тайвек», выполняющий функцию мембраны. Высушивание плазмы проводят в газопроницаемой части контейнера. Вторая секция, в которую пересыпают лиофилизат по окончании процесса, изготовлена

из поливинилхлорида и используется для хранения, транспортировки и переливания гемокомпонента. Аналогичный принцип реализован компанией ООО «НПО «Биотех-М» при разработке способа лиофилизации плазмы в двухсекционном контейнере, отличающемся конструктивными особенностями межсекционного шва, другим составом «дышащего» материала, конфигурацией портов и магистралей [39]. Позднее авторы отметили, что основным недостатком бинарных контейнеров является их большая площадь, что требует существенного увеличения рабочей поверхности лиофилизационной камеры. Применяемые для изготовления мембраны материалы гигроскопичны, поэтому пересыпание ЛП из одной секции в другую может приводить к значительному повышению влажности гемокомпонента [40].

Односекционные контейнеры просты в изготовлении, лишены перечисленных недостатков. В настоящее время они зарегистрированы как медицинское изделие «Лиокон» (ООО «НПО «Биотех-М», Россия) и применяются для высушивания плазмы по протоколу, интегрированному в программное обеспечение лиофилизационной установки «Лиомед» того же производства. Контейнеры выполнены в виде уплотненной емкости площадью около 420 см² (линейный размер 15,5×27,3 см). Одна из его поверхностей изготовлена из водо-, газо- и паронепроницаемого материала, другая представляет собой мембрану с размером пор в диапазоне от 0,1 до 0,45 мкм и пористостью от 20 до 80%. Леофильное высушивание плазмы в этих контейнерах ведут при температуре от минус 40 до плюс 37 °С в течение 4–7 суток. После завершения лиофилизации необходима немедленная герметизация поверхности мембраны. Для дополнительной защиты от попадания влаги из окружающей среды и повреждений при хранении и транспортировке контейнер помещают во внешний пакет и вакуумируют [41].

В учреждениях Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России) ведутся исследования по разработке технологий получения ЛП в полимерных контейнерах [42]. С 2024 г. в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА России выполняются работы по получению сухого гемокомпонента с повышенным коагуляционным потенциалом с использованием мембранной технологии в составе универсальной укладки для оказания экстренной трансфузиологической помощи раненым и пострадавшим с массивной кровопотерей в экстремальных ситуациях.

Применение технологий патогенредукции для обеспечения инфекционной безопасности лиофилизированной плазмы

Технологии патогенредукции позволяют повысить инфекционную безопасность гемокомпонента, поскольку направлены на удаление широкого спектра вирусов, а не только четырех ГТИ, выявление которых обязательно при медицинском обследовании доноров [5, 43]. Имеются данные о том, что современные технологии предотвращают гемотрансмиссивный бактериальный сепсис. Введение этапа патогенредукции исключает длительный период карантинизации,

позволяет избежать выбраковки гемокомпонента по причине неявки донора на повторное обследование и влечет за собой сокращение времени получения пригодного для клинического применения гемокомпонента [43].

С точки зрения обеспечения вирусной безопасности предпочтительно производство монодонорской ЛП. Однако широкая вариабельность физиологических показателей плазмы затрудняет обеспечение качества готового гемокомпонента. Объединение единиц плазмы в пул позволяет стандартизовать продукт по содержанию общего белка, факторов свертывания крови, фибриногена, естественных антикоагулянтов. В этом случае особое значение приобретает введение этапа патогенредукции [7, 28].

Для обработки пулов плазмы (до сотен и тысяч единиц) применяется сольвент-детергентный метод, внедренный в 1991 г. в качестве альтернативы карантинизации. Недостатком способа является снижение активности естественных антикоагулянтов: протеина S до 44% и α_2 -антиплазмина до 79% [44].

Для обработки индивидуальных единиц плазмы и пулов до 2–3 единиц применяют методы, основанные на фотоинаktivации патогенов. Обработка видимым светом и метиленовым синим (система THERAFLEX, Macopharma, Франция) используется для доз плазмы объемом 235–315 мл, облучение ультрафиолетом с добавлением рибофлавина (система Mirasol, Terumo BCT, США) — для доз плазмы объемом 170–360 мл, ультрафиолет в комплексе с амотосаленом (система INTERCEPT, Cerus Corporation, США) — для аферезных доз плазмы объемом не более 650 мл или пулированной плазмы объемом 385–650 мл, полученной из цельной крови [43].

В результате сравнения фотохимических технологий патогенредукции установлено, что представленные методы оказывают влияние на коагуляционный потенциал плазмы [43]. В 2014 г. Jose Coene et al. отметили снижение концентрации фибриногена (от 16,8 до 33,2%), активности факторов II (от 2,2 до 22,6%), V (от 7,8 до 38,2%), VIII (от 22,3 до 44,7%), IX (от 9,2 до 33,9%) и XI (от 14,8 до 47,4%). Наибольшее изменение гемостатических свойств плазмы показано при облучении ультрафиолетом и обработке рибофлавином [45]. Такая же тенденция наблюдалась при изучении коагуляционного потенциала патогенредуцированной ЛП, выпускаемой в Республике Беларусь, с применением систем Mirasol и INTERCEPT. Падение активности фактора VIII составило 39,3 и 19%, а снижение содержания фибриногена — 33,6 и 25,3% соответственно [21]. По данным И.А. Кривова и соавт. (2020), при высушивании плазмы в стеклянных флаконах объемом 10 мл и использовании трех методов патогенредукции установлено отсутствие значимого влияния способа вирусинаktivации биоматериала на сохранность его гемостатических свойств. В целом отмечено падение активности факторов V и VIII на 18–20 и 15–19% соответственно, а также увеличение ПВ и АЧТВ по сравнению с этими же показателями в СЗП. Остальные параметры оставались в пределах физиологической нормы [46].

Внедрение технологий патогенредукции требует наличия специального оборудования и дорогостоящих расходных материалов. Вместе с тем экономические затраты обоснованы повышением безопасности, снижением продолжительности процесса получения ЛП, а также более рациональным использованием донорского ресурса [43, 46].

Получение лиофилизированной плазмы групповой принадлежности (IV)

Обязательным условием применения ЛП является совместимость по системе АВО донора и реципиента. Применение в экстремальных условиях плазмы групповой принадлежности АВ(IV) дает преимущество во времени и снижает риск переливания несовместимого по группе крови гемокомпонента. Поэтому наиболее востребовано трансфузиологическое обеспечение гемокомпонентом групповой принадлежности АВ(IV). Использование такой ЛП позволяет незамедлительно проводить трансфузию [6, 28, 29].

Согласно литературным данным, распространенность группы крови АВ(IV) среди населения составляет всего 8–9%. Для повышения доступности трансфузий плазмы в экстремальных ситуациях за рубежом в качестве «универсальной» разрешается применять плазму с низким титром анти-А антител или объединять в определенных соотношениях плазму групп А, В и АВ. Например, известен способ формирования пула для получения ЛП с относительным содержанием индивидуальных единиц плазмы группы А(II) — 40–45%, группы В(III) — 40–45%, группы АВ(IV) — 10–20% [6, 17, 19, 28, 29].

В соответствии с ПП РФ от 22.06.2019 № 797⁴ при отсутствии одnogрупповой плазмы допускается трансфузия плазмы только группы АВ(IV). В связи с этим для российского здравоохранения стратегическое значение имеет формирование резерва донорской плазмы групповой принадлежности АВ(IV).

Изучение свойств лиофилизированной плазмы

В процессе лиофилизации плазмы важно максимально сохранить ее коагуляционный потенциал: активность факторов свертывания крови и естественных антикоагулянтов, концентрацию фибриногена. При этом результаты исследований могут рассматриваться в комплексе с данными глобальных коагулологических тестов, таких как тромбоэластография. В готовом продукте контролируют влажность. Считается, что при значении этого показателя менее 2% обеспечивается стабильность ЛП при длительном хранении. Определяют количество общего белка, проводят испытание на стерильность. Помимо основных показателей качества, о физико-химических свойствах и составе ЛП судят по времени растворения, pH, осмолярности и остаточным концентрациям вспомогательных веществ.

При изучении свойств FLYP получены следующие значения показателей коагуляционного потенциала: концентрация фибриногена $2,4 \pm 0,3$ г/л; активность

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». М.: Правительство РФ; 2019.

фактора V $0,51 \pm 0,16$ МЕ/мл; фактора VIII — $0,62 \pm 0,10$ МЕ/мл; фактора IX — $0,79 \pm 0,11$ МЕ/мл; фактора XIII — $1,03 \pm 0,12$ МЕ/мл; протеина С — $96 \pm 9\%$; протеина S — $77 \pm 16\%$; антитромбина III — $1,01 \pm 0,05\%$; α_2 -антиплазмина — $95 \pm 30\%$. При этом из девяти исследуемых показателей только для двух снижение в процессе лиофилизации было значимым. Активность фактора V упала на $25 \pm 12\%$, фактора VIII — на $20 \pm 7\%$. Остальные параметры были стабильны или изменялись в пределах 7%. Также наблюдалась пролонгация АЧТВ на 11% и ПВ — на 8%, что ассоциировано со снижением активности факторов V и VIII [17, 18, 20].

Данные тромбоэластографии для СЗП и FLYP схожи, что свидетельствует о сохранности гемостатических свойств гемокомпонента после лиофилизации [18]. Влажность ЛП не превышает 2%. Лيوфилизат растворяется в 200 мл воды для инъекций менее чем за 6 минут. Значение pH регидратированного гемокомпонента смещено в щелочную область — порядка 8. Срок хранения ограничен 2 годами при комнатной температуре [4, 17, 18]. При изучении стабильности FLYP показано, что при повышенной температуре окружающей среды, $38-53^\circ\text{C}$, наиболее подвержена изменению активность факторов VIII и V, а также концентрация фибриногена [14].

В процессе получения ЛП LyoPlas N-w установлено падение активности фактора VIII на 21,6% (до уровня $0,79 \pm 0,12$ МЕ/мл). В отличие от результатов исследования французской ЛП, изменения активности фактора V в процессе лиофилизации не отмечено, получено значение $1,07 \pm 0,08$ МЕ/мл. В то же время показано снижение на 25% активности фактора Виллебранда, которую не оценивали при исследовании FLYP. Структура гликопротеина до и после лиофилизации оставалась интактной, что указывает на сохранность функции первичного звена гемостаза. Остальные показатели изменялись в пределах 5,1–11,1% и соответствовали диапазону физиологической нормы. Снижение активности фактора VIII привело к пролонгации АЧТВ на 12,8%. Данные об изменении ПВ не представлены. При регидратации LyoPlas N-w в 200 мл воды для инъекций время растворения не превышает 10 мин. [20, 47, 48]. Значение pH регидратированного гемокомпонента 7–7,2 [10]. После восстановления гемокомпонент рекомендовано использовать в течение 6 часов. Срок годности LyoPlas N-w составляет 15 месяцев при температуре хранения от 2 до 25°C [5, 20, 48]. По результатам исследования пределов сохранности LyoPlas N-w в экстремальных условиях показана стабильность гемокомпонента при кратковременном повышении температуры до 50°C [48].

О влиянии лиофилизации на гемостатические свойства ЛП Bioplasma FDP доступна крайне ограниченная информация. Известно, что гемокомпонент имеет схожий с СЗП профиль эффективности. Этот продукт выпускается в дозах 50 и 200 мл и восстанавливается водой для инъекций. Время растворения не превышает 10 минут. Срок хранения 2 года при температуре не выше 25°C [6–8, 20].

При исследовании OctaplasLG Lyo отмечено падение активности фактора VIII на 30% в сравнении с СЗП, а также значительно меньшая, чем для FLYP и LyoPlas N-w, сохранность протеина S (снижение активности на 34%). Изменения остальных параметров

коагуляционного потенциала, в том числе активности фактора V и фактора Виллебранда, находились в диапазоне от 7 до 19%. Наиболее стабильны были фибриноген, факторы X, XII, XIII и протеин С. Показатели системы гемостаза находились в пределах референсных интервалов, установленных для плазмы крови. Не отмечено значимого изменения ПВ и АЧТВ в процессе лиофилизации. Параметры тромбоэластографии OctaplasLG Lyo сопоставимы с параметрами СЗП. Результаты оценки остальных показателей качества соответствовали требованиям спецификации: осмолярность 333–350 мОсмоль/кг; pH 7,4–7,6; содержание белка 55 мг/мл; влажность не более 1%; время растворения не более 15 мин. Поскольку производство OctaplasLG Lyo предусматривает внесение вспомогательных веществ, лимонной и фосфорной кислот, дополнительно определены концентрации ионов цитрата и фосфата 20 и 5,3 ммоль/л соответственно, что выше аналогичных показателей для СЗП (16 и 3,3 ммоль/л). Выявленные отклонения признаны допустимыми, так как подтверждено соответствие показателей качества и безопасности установленным требованиям. Содержание глицина определено на уровне 5 мг/мл. В целом сделан вывод о сопоставимости профилей качества Octaplas LG Lyo и СЗП. Срок годности гемокомпонента составляет 2 года при комнатной температуре хранения [20, 24].

По результатам контроля качества опытно-промышленных серий ЛП, разрабатываемой в Республике Беларусь, установлено соответствие требованиям внутренней спецификации. Изучен коагуляционный потенциал (факторы II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, протеин С, антитромбин III и α_2 -антиплазмин, ПВ, АЧТВ): активность фактора VIII — 0,82 МЕ/мл, остальных факторов свертывания крови — от 0,66 до 0,83 МЕ/мл, естественных актикоагулянтов — от 83 до 99%, содержание фибриногена — $2,51 \pm 0,25$ г/л. Данные об изменении показателей в процессе лиофилизации не приведены [21].

В эксперименте *in vitro* при добавлении ЛП к крови пациентов с приобретенной коагулопатией показано на нормализация параметров тромбоэластометрии, что свидетельствовало о потенциальной клинической эффективности гемокомпонента [22]. По результатам оценки физико-химических свойств ЛП установлено: влажность — $0,58 \pm 0,3\%$, осмолярность — $284,1 \pm 29,2$ мОсмоль/кг, содержание общего белка — 53 ± 2 г/л. Показано, что содержание цитрат-ионов, кальция, натрия и калия не выходило за пределы референсных интервалов [21]. По результатам испытаний на пирогенность и аномальную токсичность ЛП была признана безопасной [22].

При изучении свойств ЛП, полученной без добавления защитных агентов (Institute of Pharmacology and Toxicology of AMMS, Китай), отмечено снижение активности фактора V на 19,3%, фактора VIII — на 21,4%, фактора Виллебранда — на 26,5%; несмотря на это значения показателей соответствовали физиологическим. Активность факторов II, VII, IX, X, XI, XII, плазминогена, антитромбина III, α_2 -антиплазмина, протеина С и протеина S в процессе лиофилизации снижалась не более чем на 5% [25]. Для повышения коагуляционного потенциала в плазму вносили маннит в концентрации 25 г/л и регулировали pH растворителя (воды)

до 7,3–7,4 фосфатно-солевым буфером (First Medical Center of PLA General Hospital, Китай). Это позволило повысить сохранность факторов V и VIII на 12 и 18% соответственно и добиться значения их активности в ЛП более 0,8 МЕ/мл. Остаточная влажность сухого гемокомпонента не превышала 2%, время восстановления водой для инъекций — 13 мин. [26].

Исследование продукта ЛП нового поколения, разработанного компанией Teleflex Inc. (США), с использованием полимерных контейнеров с мембраной продемонстрировало незначительное снижение содержания фибриногена в пределах 7%, активности фактора V — в пределах 15%, факторов VIII и Виллебранда — в пределах 10%, а также протеина C и протеина S — в пределах 9 и 7% соответственно. Падение активности остальных факторов свертывания крови не превышало 16%. Отмечали пролонгацию ПВ до 12,9 с (на 7%). Все параметры коагуляционного потенциала ЛП находились в диапазоне референсных значений. Выявленные различия не превышали порога биозэквивалентности ЛП с СЗП — 20%. Экспериментальные образцы характеризовались влажностью порядка 1%, содержанием белка — не менее 50 г/л, осмолярностью — $298,1 \pm 7,2$ мОсмоль/кг, pH — $6,9 \pm 0,2$, временем восстановления водой для инъекций — на уровне 1 мин. По результатам оценки стабильности рекомендовано хранение ЛП не более 3 лет при температуре от 2 до 8 °C и в течение нескольких месяцев при комнатной температуре [20, 30].

В процессе получения аналогичного продукта, выпускаемого в США и Канаде по технологии Terumo BCT Biotechnologies, LLC, наиболее подверженным инактивации оказался фактор VIII: его активность в процессе лиофилизации снизилась на 12,8–14,8%. Отмечено уменьшение концентрации α_2 -антиплазмина на 14,3% и протеина S — на 12,1%. Изменение остальных показателей коагуляции (фибриногена, протеина C) отсутствовало или находилось в диапазоне от 2,2 до 8,7%. АЧТВ возрастал на 4,9% (до значения $29,4 \pm 2,5$ с), ПВ — на 4,1% (до $11,3 \pm 0,7$ с). В целом наблюдаемые в процессе лиофилизации изменения показателей коагуляционного потенциала не превышали 20%, поэтому гемостатические свойства ЛП посчитали сопоставимыми с СЗП. Кроме того, показано отсутствие ухудшения параметров тромбоэластометрии при сравнении ЛП с нативной плазмой. Показатели качества сухого гемокомпонента находились в пределах нормы: влажность — менее 2%, общий белок — более 50 г/л. Время растворения в воде для инъекций — в пределах 5 мин. Для регидратированного гемокомпонента измерены осмолярность $280,8 \pm 12,8$ мОсмоль/кг, pH $7,8 \pm 0,1$. По результатам анализа стабильности определен срок хранения 2 года при комнатной температуре [20, 31–33].

В РФ установлены следующие требования к показателям безопасности ЛП: влажность — менее 2%, общий белок — более 50 г/л, активность фактора VIII — не менее 0,5 МЕ/мл, стерильность. Срок хранения 5 лет при температуре от 2 до 20 °C⁵. В ЛП, выпускаемой по технологии лиофилизации «Лиюкон»,

содержание общего белка составляет $61,9 \pm 3,6$ г/л, активность фактора VIII — $0,56 \pm 0,03$ МЕ/мл, концентрация фибриногена — $2,5 \pm 0,2$ г/л, АЧТВ — 79 ± 3 с, ПВ — 23 ± 1 с. При сравнении профиля коагуляции плазмы до и после лиофилизации установлена значительная инактивация фактора VIII — на 50% и пролонгация АЧТВ в 2,3 раза. Изменения ПВ практически не наблюдали [49]. При растворении ЛП в 250 мл 0,9%-ного физиологического раствора отмечена умеренная гиперосмолярность гемокомпонента на уровне 640 ± 22 мОсмоль/л [50]. Исследование стабильности через 3 мес. хранения в условиях жаркого климата при повышении температуры окружающей среды до 40 °C показало инактивацию фактора VIII до значения показателя 0,01 МЕ/мл и значительное снижение содержания фибриногена. В течение этого же срока при комнатной температуре 20–25 °C активность фактора VIII упала ниже нормы ($0,46 \pm 0,02$ МЕ/мл), при хранении в холодильнике при 5 °C находилась на нижней границе регламентированного диапазона и составила $0,49 \pm 0,03$ МЕ/мл [51]. В настоящее время продолжаются долгосрочные испытания стабильности [50].

Представленные результаты изучения свойств ЛП свидетельствуют об актуальности разработки подходов к повышению ее коагуляционного потенциала. Для повышения стабильности ЛП возможно внесение лиопротекторов, таких как глутамин, глицин, сахароза, трегалоза, сорбит, маннит, или регуляторов pH [40, 52, 53]. Для компенсации показателя pH возможно добавление в нативную плазму бикарбонатного буферного раствора, лимонной или фосфорной кислот либо насыщение сухого гемокомпонента очищенным CO₂ после завершения процесса высушивания [20, 24]. Показана возможность использования среды HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), которая представляет собой цвиттер-ионный органический буфер с высокой емкостью при нейтральных значениях pH (pH = 7,55) [54]. Установлено, что в присутствии HEPES активность фактора VIII в ЛП повышается на 12–18% в сравнении с ЛП, полученной без добавления стабилизаторов [12, 40]. Коррекцию водородного показателя также можно осуществлять путем восстановления ЛП водой для инъекций, подкисленной до значения pH 1,5 аскорбиновой или лимонной кислотой [5, 7, 20]. Некоторые авторы рекомендуют избегать применения в качестве лиопротекторов глюкозы и других восстанавливающих сахаров, которые в процессе лиофилизации могут вступать во взаимодействие со свободными аминокислотными остатками, влияя на свойства белка [52]. Следует отметить, что при внесении вспомогательных веществ в плазму должна быть тщательно доказана их безвредность. В РФ в настоящее время возможно использование только одобренных в трансфузионной практике растворов и сред⁶.

Применение лиофилизированной плазмы в экстремальных условиях

Гемокомпонент применяется при оказании медицинской помощи во многих странах. Эффективность

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». М.: Правительство РФ; 2019.

⁶ Там же.

использования ЛП для ранней трансфузионной терапии неоднократно подтверждена на практике.

FLyP использовали для оказания трансфузиологической помощи в военных операциях в Сахельском регионе Центральной Африки, Джибути, Афганистане, Ираке. Ее клиническая эффективность изучена на пациентах в отделениях интенсивной терапии в Афганистане. Данный гемокомпонент разрешен во Франции для гражданского использования в экстремальных условиях [4–8, 17]. Применяли FLYP и США в специальных военных операциях в Афганистане и Ираке; с июля 2018 г. было разрешено ее экстренное использование [6, 10].

LyoPlas N-w применяется в медицинских учреждениях Германии, вертолетными бригадами скорой медицинской помощи в Великобритании, Швеции, Норвегии, Финляндии, Австралии, с 2012 г. пешими патрулями в Великобритании. Доказана безопасность и эффективность ее использования на догоспитальном этапе при лечении травмированных детей [4–8]. С 2013 года Армия обороны Израиля одобрила применение ЛП LyoPlas N-w на догоспитальном этапе. В настоящее время израильские воздушные и наземные машины скорой помощи укомплектованы LyoPlas N-w [5, 8, 48]. Военные специалисты экстремальной медицины (врачи и фельдшеры) имеют в своих тактических жилетах по 2 комплекта ЛП группы AB(IV) [8].

С 1996 г. Bioplasma FDP используется в Южной Африке наравне с СЗП для оказания трансфузиологической помощи пациентам с кровопотерей, возникшей в результате травмы или послеродового кровотечения [6–8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее перспективными направлениями получения ЛП являются получение из карантинизированной или патогенредуцированной плазмы, причем это может быть монодонорский или пулированный гемокомпонент.

Карантинизация плазмы дает возможность обезопасить пациента от передачи гемотрансмиссивных инфекций. Однако это достаточно длительный процесс, занимающий не менее 120 суток. Патогенредукция позволяет повысить инфекционную безопасность ЛП, сократить срок ее получения для клинического применения, но может отрицательно сказываться на ее гемостатическом потенциале. С точки зрения инфекционной безопасности предпочтительнее использовать монодонорский продукт. В то же время пулирование позволяет стандартизовать гемокомпонент.

В экстремальных ситуациях особенно актуально применение ЛП групповой принадлежности AB(IV), что исключает необходимость подбора пары «донор — реципиент». Это повышает оперативность проведения ранней трансфузионной терапии, которая играет ключевую роль при оказании экстренной медицинской помощи вне стационарных условий.

Известные в настоящее время коммерческие продукты ЛП производятся в стеклянных флаконах. Для оказания трансфузиологической помощи на догоспитальном этапе очевидны преимущества использования гемокомпонента в полимерных контейнерах. Разработки в данном направлении активно ведутся в США, Канаде, Российской Федерации. Применение мембранной технологии позволяет осуществлять полный цикл получения гемокомпонента в единой замкнутой системе с сохранением стерильности.

Массовое производство ЛП нового поколения в прочных компактных полимерных контейнерах является одним из путей бесперебойного трансфузионного обеспечения на догоспитальном этапе. Это будет способствовать повышению выживаемости раненых и пострадавших с острой кровопотерей в результате тяжелых травм в чрезвычайных ситуациях. В связи с этим для российской трансфузиологии актуально создание отечественных технологий и расходных систем для лиофилизации плазмы, разработка подходов к повышению эффективности ЛП.

Литература / References

1. Григорьев ЕВ, Лебединский КМ, Щеголев АВ, Бобовник СВ, Буланов АО, Заболотских ИБ и др. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(1):5–24. Grigoryev EV, Lebedinskii KM, Shchegolev AV, Bobovnik SV, Bulanov AY, Zabolotskikh IB, et al. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(1):5–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200115>
2. Henriksen HH, Rahbar E, Baer LA, Holcomb JB, Cotton BA, Steinmetz J, et al. Pre-hospital transfusion of plasma in hemorrhaging trauma patients independently improves hemostatic competence and acidosis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016;24(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0327-z>
3. Watson JJ, Pati S, Schreiber MA. Plasma Transfusion: History, Current Realities, and Novel Improvement. *Shock*. 2016;46(5):468–79. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000663>
4. Sheffield WP, Singh K, Beckett A, Devine DV. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. *Transfusion Medicine Reviews*. 2024;38(1):150807. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2023.150807>
5. Zaza M, Kalkwarf KJ, Holcomb JB. Dried Plasma. *Damage Control Resuscitation*. 2019:145–62. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20820-2_8
6. Pusateri AE, Butler FK, Shackelford SA, Sperry JL, Moore EE, Cap AP, et al. The need for dried plasma — a national issue. *Transfusion*. 2019;59(S2):1587–92. <https://doi.org/10.1111/trf.15261>
7. Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA, Spinella PC, Pati S, Kozar RA, et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. *Transfusion*. 2016;56(S2):128–39. <https://doi.org/10.1111/trf.13580>
8. Pusateri AE, Malloy WW, Sauer D, Benov A, Corley JB, Rambharose S, et al. Use of Dried Plasma in Prehospital and Austere Environments. *Anesthesiology*. 2022;136(2):327–35. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004089>
9. Подольский МВ. *Высушивание препаратов крови и кровезаменителей*. М.: Медицина; 1973.

- Podolsky MV. *Drying of blood products and blood substitutes*. Moscow: Medicine; 1973 (In Russ.).
10. Liu QP, Carney R, Sohn J, Sundaram S, Fell M. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion*. 2019;59(2):707–13. <https://doi.org/10.1111/trf.15035>
 11. Popovsky MA, White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood «bridge» for life-saving resuscitation. *Transfusion*. 2021;61:294–300. <https://doi.org/10.1111/trf.16536>
 12. Берковский АЛ, Сергеева ЕЛ, Суворов АВ, Гурвиц ИД, Анисимова ЕВ, Савченко ВГ. Получение лиофилизированной плазмы с сохраненной активностью факторов свертывания. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(4):204–8. Berkovskiy AL, Sergeeva EV, Suvorov AV, Gurvits ID, Anisimova EV, Savchenko VG. The development and modification of preparations for the treatment of hemophilia. *Hematology and Transfusion*. 2016;61(4):204–8 (In Russ.). EDN: [XRYSEN](#)
 13. Singh K, Peng HT, Moes K, Colin AK, Beckett A. Past meets present: Reviving 80-year-old Canadian dried serum from World War II and its significance in advancing modern freeze-dried plasma for prehospital management of haemorrhage. *British Journal of Haematology*. 2024;204(4):1515–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.19298>
 14. Чететкин АВ, Алексеева НН, Старицына НН, Касьянов АД, Голованова ИС. Производство и применение лиофилизированной плазмы: исторические аспекты и современное состояние. *Трансфузиология*. 2018;19(4):67–74. Chechetkin AV, Alekseeva NN, Staritsyna NN, Kas'yanov DA, Golovanova IS. The production and use of lyophilized plasma: historical aspects and current status. *Transfusion*. 2018; 9(4):67–74 (In Russ.). EDN: [IPSVVV](#)
 15. Чететкин АВ, Солдатенков ВЕ, Красняков ВК, Алексеева НН. Служба крови Ленинграда в годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.). *Трансфузиология*. 2015;16(2):69–77. Chechetkin AV, Soldatenkov VE, Krasnjakov VK, Alekseeva NN. Blood service in Leningrad during Great Patriotic War (1941–1945). *Transfusion*. 2015;16(2):69–77 (In Russ.).
 16. Подольский МВ, Агабабова ИС, Константинов ЮА. Типовой регламент производства сухой плазмы. В книге: Буренков С.П., редактор. *Препараты крови*. М.: б.и.; 1976:85–108. Podolsky MV, Agababova IS, Konstantinov YuA. Standard regulations for the production of dryplasma. In the book: Burenkov SP, editor. *Blood preparations*. Moscow: b.i.; 1976: 85–108 (In Russ.).
 17. Sailliol A, Martinaud C, Cap AP, Civiadier C, Clavier B, Deshayes A, et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion*. 2013;53:65–71. <https://doi.org/10.1111/trf.12038>
 18. Martinaud C, Civiadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes A, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012;117(2):339–46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182608cdd>
 19. Sailliol A. *Blood Plasma Lyophilization Process*. Patent of the United States. No. 2015/0201610; 2015.
 20. Peng HT, Singh K, Rhind SG, da Luz L, Beckett A. Dried Plasma for Major Trauma: Past, Present, and Future. *Life (Basel)*. 2024;14(5):619. <https://doi.org/10.3390/life14050619>
 21. Бондарук ОН, Дашкевич ЭВ, Пасюков ВВ. Леофилизированная плазма: оценка эффективности и безопасности. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(1):49–59. Bondaruk ON, Dashkevich EV, Pasiukou VV. Lyophilized plasma: efficiency and safety evaluation. *Hematology. Transfusion. Eastern Europe*. 2021;7(1):49–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.1.004>
 22. Дашкевич ЭВ, Бондарук ОН, Федуро НА, Асаевич ВИ, Курлович ИВ, Демидова РН и др. Оценка эффективности и безопасности леофилизированной плазмы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(4):102–11. Dashkevich EV, Bondaruk ON, Fiadura NA, Asaevich VI, Kurlovich IV, Demidova RN, et al. Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):102–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-13>
 23. Polk TM, Gurney JM, Riggs LE, Cannon JW, Cap AP, Friedrichs PA. Dried plasma: An urgent priority for trauma readiness. *The Journal of Trauma Acute Care Surgery*. 2023;95(2S):S4–6. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004073>
 24. Heger A, Gruber G. Frozen and freeze-dried solvent/detergent treated plasma: Two different pharmaceutical formulations with comparable quality. *Transfusion*. 2022;62(12):2621–30. <https://doi.org/10.1111/trf.17139>
 25. Ma Yuyuan, Zhang King Kong, Zhao Xiong, Wang Qiang, Jia Junting, Chen Jingtao, Zhang Huan, Yang Shu, Wang Rui. *Preparation method of freeze-dried blood plasma*. Patent of China No. 113244270; 2022.
 26. Wang Deqing, Fan Bin, Zhong Xiaolong, Chen Xinghui. *Composition for plasma freeze-drying and application thereof*. Patent of China No. 114617903; 2022.
 27. Zhang Jianhui, Kong Qunfang, Liu Xiaodun, Tan Yi. *Preparation method of platelet-rich cytokine plasma freeze-dried powder*. Patent of China No. 111265548; 2020.
 28. Buckley L, Gonzales R. Challenges to producing novel therapies — dried plasma for use in trauma and critical care. *Transfusion*. 2019;59:837–45. <https://doi.org/10.1111/trf.14985>
 29. Sheffield WP, Devine VD. Rejuvenated and safe: Freeze-dried plasma for the 21st century. *Transfusion*. 2022;62(2):257–60. <https://doi.org/10.1111/trf.16803>
 30. Cancelas JA, Nestheide S, Rugg N, Eckerman A, Macdonald VW, Charles ML, et al. Characterization and first-in-human clinical dose-escalation safety evaluation of a next-gen human freeze-dried plasma. *Transfusion*. 2022;62(2):406–17. <https://doi.org/10.1111/trf.16756>
 31. Flaumenhaft EJ, Khat T, Marschner S. Retention of Coagulation Factors and Storage of Freeze-Dried Plasma. *Military medicine*. 2021;186(Suppl 1):400–7. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa347>
 32. Peng HT, Moes K, Singh K, Rhind SG, Pambrun C, Jenkins C, et al. Post-Reconstitution Hemostatic Stability Profiles of Canadian and German Freeze-Dried Plasma. *Life*. 2024;14(2):172. <https://doi.org/10.3390/life14020172>
 33. Peng HT, Rhind SG, Devine D, Jenkins C, Beckett A. Ex vivo hemostatic and immuno-inflammatory profiles of freeze-dried plasma. *Transfusion*. 2021;61:119130. <https://doi.org/10.1111/trf.16502>
 34. Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2016.
 35. Weimer KL, Johnson NT, Hlavinka DJ, Parakininkas KP. *Lyophilization container and method of using same*. Patent of the United States. No. 10793327; 2020.
 36. Parakininkas KP, Hansen ET, Weimer KL, Johnson NT, Hlavinka DJ. *Multi-part lyophilization container and method of use*. Patent of the United States. No. 11994343; 2024.
 37. Root H, Penegor SA, Murto JA. *System and method for freeze-drying and packaging*. Patent of the United States. No. 11279510; 2022.

38. Григорьев ЛВ, Высочин ИВ. Система для лиофилизации, хранения и использования биологического материала. Патент Российской Федерации № 2749633; 2021. Grigorev LV, Vysochin IV. *System for lyophilization, storage and use of biological material*. Patent of the Russian Federation. No. 2749633; 2021 (In Russ.).
39. Саркисов АИ, Высочин ИВ. Сдвоенный контейнер для гемокомпонентов и способ его применения. Патент Российской Федерации № 2743609; 2021. Sarkisov AI, Vysochin IV. *Double container for hemocomponents and method for using it*. Patent of the Russian Federation. No. 2743609; 2021 (In Russ.).
40. Саркисов АИ, Высочин ИВ. Контейнер для лиофилизации и способ его использования. Патент Российской Федерации №2808342; 2023. Sarkisov AI, Vysochin IV. *Lyophilization container and method of using it*. Patent of the Russian Federation. No. 2808342; 2023(In Russ.).
41. Саркисов АИ. Контейнер для лиофилизации и переливания гемокомпонентов. Патент Российской Федерации № 2740839; 2021. Sarkisov AI. *Container for lyophilisation and transfusion of hemocomponents*. Patent of the Russian Federation. No. 2740839; 2021 (In Russ.).
42. Эйхлер ОВ, Сидоркевич СВ, Касьянов АД, Кробинец ИИ, Бодрова НН, Матвиенко ОЮ. Лيوфилизированная плазма: современное состояние и перспективы развития. *Трансфузиология*. 2023;24(4):334–42. Eihler OV, Sidorkevich SV, Kasyanov AD, Krobinets II, Bodrova NN, Matvienko OYu. *Lyophilized plasma: current status and perspectives of development*. *Transfusiology*. 2023;24(4):334–42 (In Russ.).
43. Губанова МН, Чемоданов ИГ, Гайворонская ВВ, Аюпова РФ, Кожемяко ОВ, Аверьянов ЕГ и др. Инактивация патогенов в клеточных компонентах. *Трансфузиология*. 2017;3(18):15–36. Gubanova MN, Chemodanov IG, Gayvoronovskaya VV, Ayupova RF, Kozhemyako OV, Averyanov EG, et al. *Pathogens inactivation in the cellular blood components*. *Transfusiology*. 2017;3(18):15–36 (In Russ.). EDN: [UWRLFE](#)
44. Liumbruno GM, Franchini M. Solvent/detergent plasma: pharmaceutical characteristics and clinical experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(1):118–28. <https://doi.org/10.1007/s12399-014-1086-1>
45. Coene J, Devreese K, Sabot B, Feys HB, Vanderkerckhove P, Compennolle V. Paired analysis of plasma proteins and coagulant capacity after treatment with three methods of pathogen reduction. *Transfusion*. 2014;54(5):1321–31. <https://doi.org/10.1111/trf.12460>
46. Кривов ИА, Рагимов АА, Салимов ЭЛ. Влияние лиофилизации на коагуляционный состав вирусинактивированной плазмы крови. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2020;6 (2):172–8. Krivov I, Ragimov A, Salimov E. The influence of lyophilization on the coagulation composition of virus-inactivated blood plasma. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2020;6 (2):172–8 (In Russ.). EDN: [SCPIHB](#)
47. Bux J, Dickhörner D, Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. *Transfusion*. 2013;53(12):3203–9. <https://doi.org/10.1111/trf.12191>
48. Zur M, Glassberg E, Gorenbein P, Epstein E, Eisenkraft A, Misgav M, et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019;59(11):3485–90. <https://doi.org/10.1111/trf.15533>
49. Инновационная отечественная технология получения лиофилизированной плазмы. В сборнике материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Санкт-Петербург, 2022. Innovative domestic technology for the production of lyophilized plasma. Materials of the scientific and practical conference «Topical issues of hematology and transfusiology». St. Petersburg, 2022 (In Russ.). EDN: [TGKBOJ](#)
50. Отечественная лиофилизированная плазма Лيوплазма для коррекции кровопотери. В сборнике материалов Российского форума по тромбозу и гемостазу. Москва, 2024. National lyophilized plasma Lyoplasma for the correction of blood loss. Materials of the Russian Forum on thrombosis and hemostasis. Moscow, 2024 (In Russ.).
51. Сохранность лиофилизированной плазмы при транспортировке в странах с жарким климатом. В сборнике материалов Всероссийской межведомственной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2021. Safety of lyophilized plasma during transportation in countries with a hot climate. Materials of the All-Russian interdepartmental scientific and practical conference. St. Petersburg, 2021 (In Russ.). EDN: [UXLGOM](#)
52. Bakaltcheva I, O'Sullivan AM, Hmel P. Freeze-dried whole plasma: evaluating sucrose, trehalose, sorbitol, mannitol and glycine as stabilizers. *Thrombosis research*. 2007;120(1):105–16. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.07.005>
53. Brogna R, Oldenhof H, Sieme H, Figueiredo C, Kerrinnes T, Wolkers W. Increasing storage stability of freeze-dried plasma using trehalose. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234502>
54. Good NE, Winget GD, Winter W, Connolly T, Izawa S, Singh RM, et al. Hydrogen ion buffers for biological research. *Hydrogen ion buffers for biological research*. 1966;5(2):467–77. <https://doi.org/10.1021/bi00866a011>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Е. Зиганшина — поиск и анализ источников литературы, анализ патентной информации, написание и оформление текста рукописи; Е.С. Кормщицова — курирование проекта, концепция работы, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Е.Н. Калинина — анализ и интерпретация данных; Е.В. Росина — осуществление патентного поиска; Е.А. Коновалова — поиск источников литературы; С.В. Игнатьев — анализ данных, редактирование текста рукописи; А.В. Лянгузов — сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи; О.В. Эйхлер — утверждение окончательного варианта статьи; К.А. Воробьев — критический пересмотр текста рукописи; И.В. Парамонов — обобщение патентной информации, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ОБ АВТОРАХ

Зиганшина Светлана Евгеньевна
<https://orcid.org/0000-0002-0949-3783>
ziganshina@niigpk.ru

Кормщикова Елена Сергеевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8158-8445>
Kormshchikova@niigpk.ru

Калинина Елена Николаевна
<https://orcid.org/0000-0001-9754-5522>
kalininaen@niigpk.ru

Росина Елена Владимировна
<https://orcid.org/0009-0004-0228-5115>
rosina@niigpk.ru

Коновалова Екатерина Анатольевна
<https://orcid.org/0000-0001-8508-6365>
konovalovaea@niigpk.ru

Игнатьев Сергей Викторович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>
ignatyev@niigpk.ru

Лянгузов Алексей Владимирович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>
lyanguzov@niigpk.ru

Эйхлер Ольга Валерьевна
<https://orcid.org/0009-0006-4923-9436>
fmba@fmba.gov.ru

Воробьев Константин Анатольевич, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>
vorobiev@niigpk.ru

Парамонов Игорь Владимирович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>
paramonov@niigpk.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-264>

УДК 57.04:614



ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕТИ МОНИТОРИНГА БИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ НА ТЕРРИТОРИЯХ И В ОРГАНИЗАЦИЯХ, ОБСЛУЖИВАЕМЫХ ФМБА РОССИИ

О.А. Мельников[✉], В.Н. Болехан, С.А. Краевой

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА России, Москва, Россия

Введение. Мониторинг биологических рисков (МБР) обеспечивает своевременное реагирование на возникающие биологические угрозы и предотвращение их негативного воздействия на здоровье человека. Для совершенствования и развития сети МБР ФМБА России необходимо знание и понимание принципов его функционирования.

Цель. Научное обоснование принципов функционирования сети МБР на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России.

Материалы и методы. Информационной платформой для исследования послужила автоматизированная информационная система Федерального информационно-аналитического центра мониторинга биологических рисков ФМБА России (ФИАЦ ММБР ФМБА России), агрегирующая данные МБР на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России. Исследование построено на применении научных методов системного анализа, обратного инжиниринга, классической логики, анализа, синтеза, сравнения, обобщения, категоризации и классификации.

Результаты и их обсуждение. Проведено всестороннее исследование действующей сети МБР ФМБА России. Рассмотрены и детально проанализированы цель, основные задачи, функции и направления деятельности созданной сети МБР, ее свойства, характеристики и особенности. На основании применения метода обратного инжиниринга обоснованы 19 ключевых принципов работы сети МБР. Разработана и представлена классификация перечисленных принципов, основанием для которой послужил признак разделения на классы по видам деятельности, обеспечивающей функционирование сети МБР как сложной организационной системы. В результате выделено 3 класса принципов: информационно-технологической, организационно-управленческой и научно-практической направленности.

Заключение. По результатам проведенного исследования были определены, сформулированы, обоснованы и классифицированы принципы функционирования сети МБР на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России. Среди них: системный подход, принцип непрерывности мониторинга и представления его результатов, принцип комплексности информационно-аналитического обеспечения и некоторые другие. Научное обоснование ключевых принципов, базирующееся на результатах исследования процессов функционирования сети мониторинга, будет способствовать выработке предложений по оптимизации и совершенствованию технологии мониторинга биологических рисков ФМБА России.

Ключевые слова: биологическая безопасность; мониторинг биологических рисков; принципы функционирования сети; сеть мониторинга биологических рисков; системный подход

Для цитирования: Мельников О.А., Болехан В.Н., Краевой С.А. Принципы функционирования сети мониторинга биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):283–294. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-264>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России № 388-00084-24-01.

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

✉ Мельников Олег Александрович omelnikov@cspfmba.ru

Статья поступила: 24.01.2025 **После доработки:** 12.05.2025 **Принята к публикации:** 22.07.2025 **Online first:** 20.08.2025

FUNCTIONING PRINCIPLES OF THE NETWORK OF BIOLOGICAL RISK MONITORING OF THE FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY OF RUSSIA

Oleg A. Melnikov[✉], Vasily N. Bolekhan, Sergey A. Kraevoy

Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. The activity aimed at biological risk monitoring (BRM) ensures timely response against emerging biological threats in order to prevent their negative impact on human health. The improvement and further development of the existing network of BRM of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) of Russia requires understanding of its functioning principles.

Objective. Substantiation of the functioning principles of the BRM network in the entitled territories and organizations of the FMBA.

Materials and methods. The study was conducted using the automated information system of the FMBA Center for BRM, which aggregates BRM data from the territories and organizations serviced by FMBA. The methods of systems analysis, reverse engineering, classical logic, analysis, synthesis, comparison, generalization, categorization, and classification were used.

Results and discussion. A comprehensive study of the operating BRM network of FMBA was conducted. Its aims, objectives, functions, characteristics, and activities were examined. Using the method of reverse engineering, 19 key principles of the BRM network were substantiated. These principles were classified based on stratification of classes according to the types of activities that ensure the BRM network functioning as a complex organizational system. As a result, the principles were distinguished into informational and technological, organizational and managerial, and scientific and practical classes.

Conclusions. The functioning principles of the MBR network in the territories and organizations serviced by the FMBA were identified, formulated, substantiated, and classified. These include the use of the systems approach, the principle of continuous monitoring and reporting, the

© О.А. Мельников, В.Н. Болехан, С.А. Краевой, 2025

principle of comprehensive information and analytical support, etc. The results obtained can be used as the basis for decision making when optimizing the technology of BRM monitoring by FMBA.

Keywords: biological safety; biological risk monitoring; network functioning principles; biological risk monitoring network; systems approach

For citation: Melnikov O.A., Bolekhan V.N., Kraevoy S.A. Functioning principles of the network of biological risk monitoring of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):283–294. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-264>

Funding: the research was carried out within the state assignment of the Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency (No. 388-00084-24-01).

Potential conflict of interest: Vasily N. Bolekhan is a member of the Editorial Board of *Extreme Medicine*. Other authors declare no conflict of interest.

✉ Oleg A. Melnikov omelnikov@cspfmbs.ru

Received: 24 Jan. 2025 **Revised:** 12 May 2025 **Accepted:** 22 July 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе значительно возрастает важность и актуальность вопросов обеспечения биологической безопасности. По мнению экспертов ФГБУ «ЦСП» ФМБА России [1], объективная необходимость создания эффективной системы биобезопасности продиктована нарастанием биологических угроз от возникновения различного рода инфекций, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (например, инфекциями, вызванными вирусами *Flavivirus*, SARS-CoV-2, MERS-CoV, Эбола), а также микроорганизмами группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), наиболее распространенными клинически значимыми патогенами с высоким уровнем антибактериальной устойчивости, скорость формирования антибиотикорезистентности которых резко увеличилась и достигла пандемического масштаба [2, 3].

В сферу ответственности ФМБА России входит охрана здоровья и обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия работников более 730 организаций с особо опасными условиями труда, рисками радиационного, химического и биологического происхождения. Подведомственные организации ФМБА России обслуживают более 3,3 млн чел., проживающих в 20 закрытых административно-территориальных образованиях, 39 городах-спутниках и наукоградах в 59 субъектах Российской Федерации и на территории комплекса Байконур. Обеспечение биологической безопасности обслуживаемого контингента ФМБА России является важнейшей ведомственной задачей.

Мониторинг биологических рисков (МБР) обеспечивает своевременное реагирование на возникающие биологические угрозы и предотвращение их негативного воздействия на здоровье человека. МБР позволяет:

- выявлять, анализировать, прогнозировать, оценивать и ранжировать биологические риски на основе единых критериев, утверждаемых Правительством Российской Федерации;
- аккумулировать данные и использовать их для оценки эффективности мероприятий, направленных на обеспечение биологической безопасности;
- разрабатывать мероприятия по предупреждению и снижению биологических рисков, повышению защищенности населения и окружающей среды

от воздействия опасных биологических факторов, нейтрализации биологических угроз.

Для решения этих задач на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, создана и функционирует с января 2022 года сеть МБР.

Актуальность и значимость настоящего исследования связана с необходимостью проведения анализа процессов и принципов функционирования сети МБР ФМБА России, а также выработки путей ее совершенствования и развития на базе научных подходов с учетом нарастания биологических угроз и рисков здоровью.

Одним из значимых аспектов решения задачи по совершенствованию и развитию сети МБР является выявление, формулирование и обоснование основных принципов функционирования сети МБР посредством анализа ключевых направлений и особенностей ее работы. Анализ принципов, в свою очередь, позволит в перспективе разработать предложения и требования по оптимизации работы сети.

Отсутствие в медико-биологической сфере научных разработок, обосновывающих принципы функционирования технологии мониторинга биологических рисков в целом и ведомственной сети МБР на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, в частности, определяет новизну настоящего исследования.

Цель исследования — научное обоснование принципов функционирования сети МБР на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования послужили российские и зарубежные публикации в рецензируемых научных журналах, представленных в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library) языках.

В качестве основы для анализа нормативно-правовых материалов использовались созданные в ФГБУ «ЦСП» ФМБА России база данных «Нормативные правовые акты радиационного, химического и биологического мониторинга» и банк данных нормативных правовых документов сети МБР. Информационной платформой для исследования послужила автоматизированная информационная система Федерального информационно-аналитического центра мониторинга медико-биологических рисков ФМБА России,

агрегирующая данные мониторинга биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России.

Исследование построено на применении научных методов системного анализа и обратного инжиниринга [4], а также других методов информационно-аналитической группы, включая методы классической логики, анализа, синтеза, сравнения, обобщения, категоризации и классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании информационных материалов ФИАЦ ММБР ФМБА России, включая данные информационной системы МБР, проведено всестороннее исследование действующей сети МБР ФМБА России, обстоятельно рассмотрены и детально проанализированы цель, основные задачи, функции и направления деятельности созданной сети МБР, ее свойства, характеристики и особенности, выявлены, сформулированы и обоснованы 19 ключевых принципов работы сети МБР. Сеть мониторинга биологических рисков ФМБА России — сложная организационная система, а основной способ функционирования любой системы называют принципом работы.

Принцип сетевого построения архитектуры мониторинга биологических рисков

Организационная архитектура технологии мониторинга биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, представляет собой развернутую географически и функционально распределенную сеть государственных учреждений — участников сети МБР, состоящую из подведомственных медицинских организаций (177); организаций, осуществляющих микробиологические исследования (56); учреждений службы крови (17); территориальных органов (63) и других учреждений ФМБА России (5) (рис. 1).

Всего на сегодняшний день сеть мониторинга биологических рисков включает 318 подведомственных ФМБА России организаций, в том числе 6 референс-центров, созданных при ведущих научно-исследовательских и медицинских организациях ФМБА России, 2 из которых имеют статус федеральных. С 1 января 2022 г. в Федеральном медико-биологическом агентстве создан Федеральный информационно-аналитический центр мониторинга медико-биологических рисков ФМБА России (ФИАЦ ММБР ФМБА России), являющийся координационным органом (координатором) сети МБР.

К основным задачам ФИАЦ ММБР ФМБА России относятся:

- координация деятельности сети мониторинга биологических рисков в пределах установленной сферы деятельности ФМБА России;
- сбор и обработка информации о биологических угрозах на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, в рамках: медицинской деятельности; при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора); при осуществлении государственного контроля (надзора) за обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов;
- осуществление с использованием информационных ресурсов ФИАЦ ММБР ФМБА России непрерывного мониторинга биологических рисков, включающих выявление, анализ, прогнозирование, оценку и ранжирование биологических рисков в соответствии с едиными критериями;
- оперативное информирование руководства ФМБА России о выявленных биологических угрозах на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России;
- мониторинг возможностей (ресурсного обеспечения) медицинских организаций ФМБА России для проведения диагностических, профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий при возникновении биологических угроз

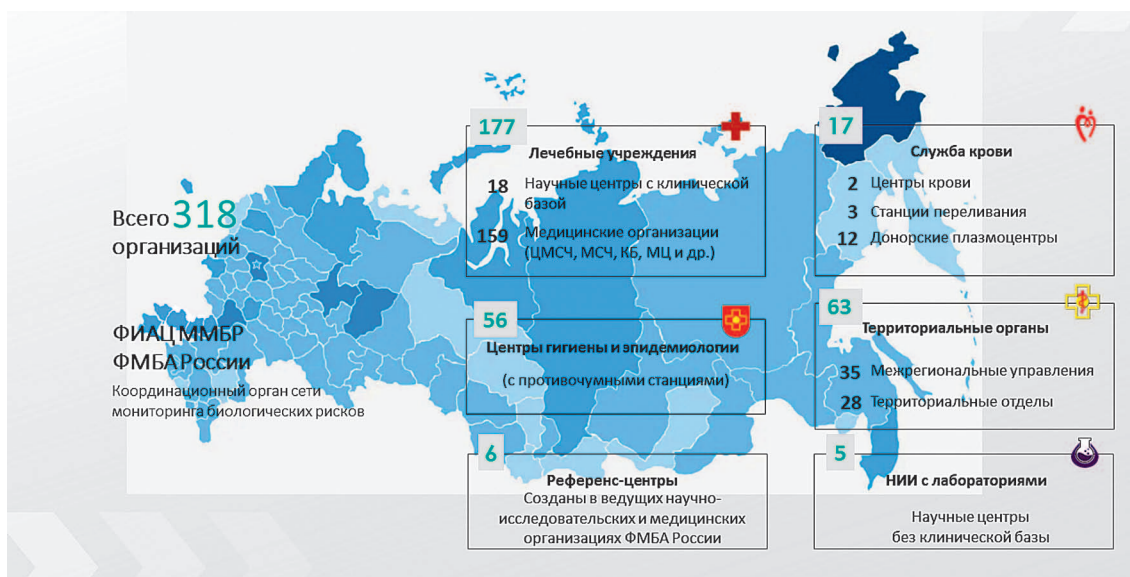


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Структура сети мониторинга биологических рисков ФМБА России

на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России.

Организационно в Центре выделены два управления: сбора информации и анализа, прогнозирования и оценки биологических рисков. С учетом направлений деятельности управлений сформированы входящие в них структурные подразделения (рис. 2). Таким образом реализуется принцип сетевого построения архитектуры МБР.

Принцип приоритетности соответствия целевому назначению

Принцип определяется приоритетом для ФМБА России охраны жизни и здоровья человека. Основной целью создания Федеральным медико-биологическим агентством сети МБР была организация надежного механизма, решающего задачи мониторинга биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, в рамках реализации Федерального закона № 492-ФЗ¹ и соответствующего постановления Правительства Российской Федерации.

Поэтому основной целью ведомственной сети МБР является ее функционирование в рамках решения задач по мониторингу биологических рисков здоровью для обеспечения биологической безопасности контингента ФМБА России. В этой связи в качестве одного из основных принципов функционирования сети МБР был выделен принцип соответствия целевому назначению, или принцип конечной цели. В соответствии с этим принципом абсолютный приоритет отдается глобальной цели, достижению которой подчинена вся деятельность сети, а именно: обеспечению биологической безопасности контингента ФМБА, а также охране окружающей среды от воздействия опасных биологических факторов.

Принцип опоры на нормативно-правовой базис

В настоящее время для решения проблем биологической безопасности в Российской Федерации и Федеральном медико-биологическом агентстве разработаны нормативные правовые акты, регулирующие деятельность по мониторингу биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России. Правовой основой создания и функционирования сети МБР является Федеральный закон², Указ Президента Российской Федерации³, постановления Правительства Российской Федерации, ведомственные нормативные правовые акты.

Банк данных нормативных правовых документов сети МБР, созданный в ФИАЦ ММБР ФМБА России, насчитывает сегодня 69 документов, регламентирующих деятельность сети МБР и создающих нормативно-правовой базис ее деятельности. К ним относятся: Федеральные законы Российской Федерации, указы Президента России, постановления и распоряжения Правительства Российской Федерации, ведомственные приказы и указания ФМБА России, Минздрава России, СанПиНы, ГОСТы, приказы и указания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, рекомендации, инструкции и методики ФИАЦ ММБР ФМБА России.

Существующая нормативная правовая база является правовым фундаментом для реализации мер государственного регулирования в области обеспечения биологической безопасности и противодействия биологическим угрозам. Этот фундамент определяет нормы правового регулирования отношений в области установления, применения и исполнения обязательных требований к биологической безопасности, в том числе МБР, при предупреждении и возникновении естественных и искусственных опасных биологических ситуаций внутреннего и внешнего (трансграничного)



Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Структурная схема ФИАЦ ММБР ФМБА России

¹ Федеральный закон от 30 декабря 2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации».

² Там же.

³ Указ Президента Российской Федерации от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».

происхождения, вызванных природными, техногенными факторами и биотеррористическими актами [5]. Таким образом, еще одним существенным принципом функционирования сети МБР является принцип опоры на нормативно-правовой базис, или принцип нормативно-правового регулирования.

Принцип системного подхода

Принцип подразумевает рассмотрение сети МБР как системы, объединяющей в себе целостный комплекс взаимосвязанных элементов [6]. Сеть МБР обладает признаками сложной организационной специализированной системы. К ним относятся:

- целостность (зависимость каждого элемента от его места внутри общего «организма» сети);
- первичность целого (подчиненность целей локальных элементов достижению главной цели системы);
- связность (наличие внутрисистемных отношений между элементами, включая горизонтальные и вертикальные связи);
- структурность (возможность представления системы через структуру связей и отношений между элементами);
- иерархичность/моноцентризм (подчиненность структурных элементов координатору — ФИАЦ ММБР ФМБА России);
- синергия (функционирование взаимосвязанных элементов, порождающее качественно новые свойства системы, не сводящиеся к простой сумме свойств ее элементов) и некоторые другие.

Принцип системности позволяет раскрыть целостность объекта исследования, связи между элементами, определить источник и вектор развития системы [7].

В процессе формирования сети МБР как системы, функционирующей как в плановом, так и в экстренном режиме, в первую очередь были определены объект деятельности этой системы и методические подходы, необходимые для разработки ее многоуровневой, иерархически соподчиненной структурно-функциональной организации элементов, охватывающих соответствующий функциональный спектр полномочий ФМБА России в области биологической безопасности. Подробный анализ деятельности сети МБР как системы является темой отдельного, самостоятельного исследования, включающего, помимо прочего, изучение ее свойств, характеристик и особенностей, связей системы с внешней средой.

Принцип непрерывности мониторинга и представления его результатов

Целевая направленность функционирования, регламентированная соответствующими нормативными правовыми документами, определяет режим непрерывной работы механизма, реализующего задачи мониторинга биологических рисков в интересах обеспечения биологической безопасности контингента ФМБА России. Кроме того, географическое распределение организаций и территорий, обслуживаемых ФМБА России, охватывающей многие часовые пояса, обуславливает необходимость обеспечения круглосуточного сбора и обработки данных, включая

постоянное отслеживание, скрининг, индикацию, идентификацию, верификацию данных, проведение этиологической диагностики количественного и качественного состояния опасных биологических факторов и рисков здоровью человека, в т.ч. с учетом отдаленных негативных последствий для настоящих и будущих поколений людей.

Важной составляющей является своевременное информирование, представление потребителям результатов анализа и прогнозирования биологических угроз и рисков, оперативной аналитической и прогнозной информации для организации работы по предотвращению, нейтрализации или ликвидации угроз и рисков здоровью [8]. Потребителями информации являются подразделения и руководящий состав ФГБУ «ЦСП» ФМБА России и ФМБА России, заинтересованные ведомства, государственная информационная система в области обеспечения биологической безопасности (ГИС ББ). Основным на этом направлении работы является принцип непрерывности мониторинга и представления результатов.

Принцип взаимосвязанности управления информационными потоками и агрегации данных

Агрегация данных — процесс объединения и обобщения данных из разрозненных источников в единый набор данных. Процесс агрегации подготавливает данные для анализа, упрощая понимание закономерностей движения информационных потоков [9].

Основным инструментом ФИАЦ ММБР ФМБА России является его информационная система (ИС), которая используется для агрегации — сбора и обработки данных о биологических угрозах и рисках и формирования единого набора данных. В настоящее время к ИС МБР подключено более 3,5 тыс. пользователей. На сегодняшний день ФИАЦ ММБР ФМБА России обладает современным мощным вычислительным комплексом, который включает: серверное оборудование, блоки памяти для хранения данных, высокоскоростные каналы связи. Имеющийся вычислительный комплекс позволяет решать основные задачи мониторинга биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, собирать любые типы данных, проводить их проверку и структуризацию.

В настоящее время в ИС ФИАЦ ММБР ФМБА России данные поступают четырьмя информационными потоками. Первый поток включает внесение информации медицинскими организациями по результатам лабораторных исследований. Второй поток — это данные, вносимые медицинскими организациями по нозологии заболевших, в том числе первично. Третий поток позволяет агрегировать данные в части подтвержденного диагноза через центры гигиены и эпидемиологии. В рамках четвертого потока поступает информация о выявленных очагах инфекционных заболеваний и мероприятиях по их ликвидации.

Развитие информационных технологий привело к резкому повышению скоростей и объемов передаваемых данных. Существенно меняется структура информационного обмена. Процессы агрегации данных и управления информационными потоками требуют непрерывного технологического мониторинга,

включая их контроль и анализ, а также оптимизацию потоковой и агрегированной информации.

Принцип комплексной автоматизации информационных процессов и систем

Автоматизация информационно-технологических процессов и систем представляет собой внедрение и использование передовых информационных технологий и технических средств, которые выполняют задачи и операции без непосредственного участия человека [10].

Автоматизация сети МБР нацелена на решение следующих задач:

- сокращение монотонного рутинного труда через внедрение технологий репликации, передачи, сопряжения данных и возможности автоматизированного и автоматического решения простых и сложных задач;
- расширение информационных и аналитических возможностей специалистов, аналитиков и руководителей через создание автоматизированных рабочих мест, оперативную и наукоемкую обработку больших и разнородных данных, в том числе с применением искусственного интеллекта, нейронных сетей, гибридных методов;
- возможность удаленного получения и обмена информацией, сопряжения данных разных источников;
- выявление логики нарушения санитарных правил и норм.

Комплексная автоматизация включает в себя стандартизацию и унификацию оборудования и программного обеспечения, рациональную интеграцию информационных технологий в существующий рабочий процесс, обеспечение гибкости формируемых систем и оптимизации информационных процессов, масштабируемости и расширяемости функциональных возможностей информационных систем, их устойчивости к сбоям.

В автоматизированной ИС (АИС) ФИАЦ ММБР ФМБА России предусмотрен ввод данных в автоматическом режиме через IP-интерфейс, который позволяет напрямую осуществлять их сбор из информационных систем медицинских и лабораторных организаций — участников сети МБР. Данный подход обеспечивает оперативный сбор актуальной достоверной информации.

Для автоматической работы ИС ФИАЦ ММБР ФМБА России по выявлению биологических факторов, влияющих на изменение биологических угроз, в качестве порога информирования заведены среднегодовы показатели заболеваемости населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России. При превышении указанного порога проводятся мероприятия по анализу, прогнозированию и оценке биологических рисков. Для обеспечения эффективной работы системы автоматического отслеживания биологических угроз (опасностей) систематически обновляются справочники пороговых значений.

Одной из основных перспектив развития автоматизации является интеграция с искусственным интеллектом и машинным обучением. Для автоматизации процесса мониторинга открытых источников информации о возможных биологических угрозах, способных

привести к чрезвычайной ситуации, в ФИАЦ ММБР ФМБА России разработана и внедряется подсистема с технологией на базе искусственного интеллекта. Подсистема позволяет оперативно и качественно проводить когнитивный анализ новостей СМИ и социальных сетей на предмет выявления информации о возможной биологической угрозе.

Принцип дружественного интерфейса

Для любой автоматизированной системы, ориентированной на человека, важным компонентом является интерфейс пользователя. Под дружественным (user-friendly, UF) интерфейсом понимаются интуитивно понятные пользователю средства, при помощи которых он взаимодействует с информационными системами, включая системы передачи данных. UF-интерфейс должен обладать минималистичным дизайном и высокой скоростью загрузки данных.

В ИС ФИАЦ ММБР ФМБА России для взаимодействия с участниками сети МБР используются специальные электронные формы, разработанные с учетом специфики пользователей медицинских организаций, центров гигиены и эпидемиологии, окружных медицинских центров, территориальных органов. Под конкретные мероприятия разрабатываются и внедряются «витрины данных» и специализированные пользовательские «окна» для участников плановых учений и тренировок.

Принцип импортозамещения программных продуктов и аппаратных средств

Важной технологической особенностью современности является необходимость перехода на отечественные информационные технологии и программно-аппаратные средства в целях формирования надежной отечественной альтернативы зарубежным аналогам. В настоящее время ФИАЦ ММБР ФМБА России находится в процессе перехода на отечественную операционную систему, обеспечивающую требуемую степень защищенности и информационной безопасности, уменьшая тем самым уязвимость программных средств ИС МБР.

Принцип эффективного управления деятельностью сети

В информационном, функциональном и организационном взаимодействии в деятельности сети МБР задействованы различные управленческие звенья внутрисетевых подразделений и структур, а также внешних заинтересованных и/или участвующих в процессе мониторинга сторон [11]. К ним относятся:

1. Внутрисетевые звенья: подведомственные организации ФМБА России — участники сети и референс-центры; структурно-функциональные подразделения ФИАЦ ММБР ФМБА России, включая информационные и аналитические подразделения сбора, обработки, контроля и верификации данных; подразделения информационно-технологического обеспечения АИС; подразделения координации и развития сети; оперативно-дежурную службу; контакт-центр; подразделения обеспечения деятельности ФИАЦ ММБР

ФМБА России и развития сети; учебно-тренировочные звенья и т.д.

2. Внешние потребители, поставщики и источники информации: руководство ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Центр оперативного управления ФМБА России, руководство и управления ФМБА России, ведомства (МЧС России, Минздрав России, Роспотребнадзор России, Минобороны России, Минпромторг России и т.д.), учреждения, информационные и научные центры, государственная информационная система безопасности в области обеспечения биологической безопасности в Российской Федерации, интернет-ресурсы и т.д.

3. Контингент ФМБА России, представленный организациями, обслуживаемыми ФМБА России, и населением, проживающим на обслуживаемых ФМБА России территориях.

4. Структуры внешнего управления: ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, ФМБА России, Правительство и Президент Российской Федерации.

Общая структурная схема информационного, функционального и организационного взаимодействия сети МБР представлена на рисунке 3.

Как видно из рисунка 3, информационное, функциональное и организационное взаимодействие сети МБР представляет сложный мультидисциплинарный процесс, требующий эффективного управления. Управление этим процессом и координация его работы возложены на ФИАЦ ММБР ФМБА России, являющегося координационным органом сети МБР. При этом функционирование сети МБР предусмотрено в двух режимах:

- 1) режиме повседневной деятельности с реализацией процедур выявления, анализа, прогнозирования и оценки биологических факторов;
- 2) режиме экстренного реагирования на биологические угрозы, способные привести к чрезвычайной ситуации.

Для успешного функционирования системы управления сетью МБР необходимо постоянно анализировать изменения внешней и внутренней среды, адаптировать действия применительно к новым условиям.

Принцип субординации

Принцип субординации (соподчинения) подразумевает управление, в рамках которого осуществляются: *вертикальное упорядочение* — вертикальная подчиненность элементов сети, где один из взаимодействующих элементов исполняет роль ведущего, определяющего деятельность остальных участников взаимоотношений, а также *горизонтальное упорядочение* деловых отношений, где выстраивается взаимодействие участников одного уровня. Внутри сети МБР роль такого ведущего органа принадлежит координатору сети — ФИАЦ ММБР ФМБА России, управляющему деятельностью участников сети. В свою очередь, ФИАЦ входит в структуру и подчиняется ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Медицинские организации по линии медицинского обеспечения подчиняются окружным медицинским центрам ФМБА России. При этом все участники и координатор сети вместе с ФГБУ «ЦСП» ФМБА России подчинены Федеральному медико-биологическому агентству и обязаны исполнять все директивы, распоряжения и указания его структурных подразделений по линии назначенного руководителем Агентства функционального подчинения.

С 17 июня 2024 г. в соответствии с Указом Президента Российской Федерации⁴ руководство деятельностью ФМБА России осуществляет Президент России.

Таким образом, субординационную вертикаль для сети МБР можно отобразить в следующем виде: «Президент России — ФМБА России — ФГБУ «ЦСП» ФМБА России — ФИАЦ ММБР ФМБА России (координатор) — участники сети МБР».

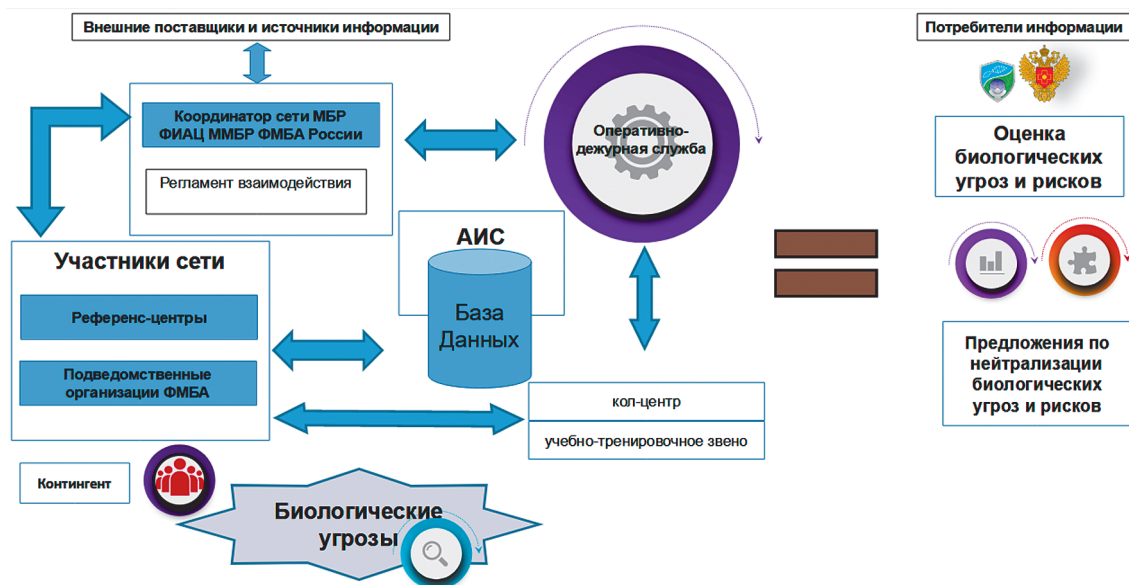


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Структурная схема информационного, функционального и организационного взаимодействия сети мониторинга биологических рисков

⁴ Указ Президента Российской Федерации от 17.06.2024 № 522 «О Федеральном медико-биологическом агентстве».

Принцип перманентности оперативно-дежурного обеспечения

Процесс непрерывности мониторинга биологических рисков и представления его результатов совместно с принципом эффективности управления МБР реализуется в сети в том числе через деятельность специально созданной в ФИАЦ ММБР ФМБА России оперативно-дежурной службы. Смены этой структуры работают в круглосуточном режиме и состоят из оперативных дежурных и специалистов, заступающих в дневное рабочее время. Ежедневно оперативно-дежурной службой руководству ФМБА России представляется сводка об эпидемиологической обстановке на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России. Так в сети МБР реализуется принцип перманентности оперативно-дежурного обеспечения.

Принцип комплексности информационно-аналитического обеспечения

Согласно Федеральному закону⁵ мониторинг биологических рисков включает в себя выявление, анализ, прогнозирование, оценку и ранжирование биологических рисков на основе единых критериев, то есть процессы информационно-аналитической деятельности, которые реализуются в сети МБР ФМБА России следующим образом.

Сбор и первичную аналитическую обработку информации медико-биологического характера осуществляют медицинские организации — участники сети, которые направляют ее в ИС ФИАЦ ММБР ФМБА России. В ФИАЦ ММБР ФМБА России ежедневно проводится ее анализ на предмет выявления эпидемической заболеваемости, новых, редких, возвращающихся и спонтанных инфекций, изменения свойств и форм патогенов, заболеваний, связанных с нарушением нормальной микрофлоры человека, инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (во время аварий и террористических актов) на объектах, где проводятся работы с использованием патогенов, распространении резистентности к лекарственным препаратам, иммунодефицитных состояний организма человека.

ФИАЦ ММБР ФМБА России проводит первичную верификацию данных и анализ биологических рисков, результатом чего является получение структурированных информационных массивов по отдельным биологическим угрозам (опасностям), а также осуществляет определение методов прогнозирования биологических рисков. В соответствии с установленными критериями ФИАЦ ММБР ФМБА России направляет информацию о выявленных биологических угрозах (опасностях) в референс-центры сети МБР, которые верифицируют информацию о биологических угрозах, в том числе проводят анализ образцов биоматериалов в течение 72 часов.

На следующем этапе осуществляется прогнозирование биологических рисков, т.е. проведение оценки вероятности наступления динамических изменений показателей (индикаторов) биологических угроз, их количественных и качественных характеристик.

Результатом прогнозирования биологических рисков становится получение данных, необходимых для оценки вероятности нанесения вреда, связанного с биологической угрозой, определяемой при оценке биологических рисков. При необходимости составляется доклад о выявлении биологической угрозы, который направляется в центральный аппарат ФМБА России для последующей передачи в государственную информационную систему по обеспечению биологической безопасности (ГИС ББ). Для использования в работе специалистов и исследователей сети МБР, занимающихся вопросами прогнозирования биологических рисков, в 2024 году в ФГБУ «ЦСП» была создана база данных «Методы научного прогнозирования», включающая описание, характеристики и особенности около 100 научных методов. Представленные этапы работы экспертов сети МБР и их взаимодействие по сбору, анализу, прогнозированию и оценке специализированных данных, относящихся к сфере биологических угроз и рисков, подтверждают комплексный характер информационно-аналитического обеспечения в деятельности сети МБР [12].

Принцип обеспечения качества предоставляемой информации

Существующий в сети МБР механизм контроля обеспечивает своевременность предоставления специализированных данных обо всех случаях заболеваний, регистрируемых в медицинских организациях; данные передаются в информационную систему ФИАЦ ММБР ФМБА России. При этом отслеживается качество предоставляемой информации: ее полнота, актуальность, достоверность. Механизм контроля, кроме этого, включает автоматизированный анализ и оповещение о выявленных ошибках, а также сверку оперативных и отчетных данных по основным показателям.

В ФИАЦ ММБР ФМБА России ежедневно проводятся следующие виды работ по обеспечению качества информации: проверка полноты и своевременности заполнения анкет медицинскими организациями — участниками сети МБР в едином формате сбора данных; удаление ошибочных записей в информационном ресурсе (дубликаты случаев инфекционных заболеваний и файлов-донесений о биологических угрозах); выявление случаев повторного заполнения электронных форм.

Еженедельно производится сверка полученных количественных показателей со статистическими отчетами, поступающими из медицинских организаций, территориальных органов и центров гигиены и эпидемиологии. Достоверность поступающей информации является важным фактором, влияющим на качество работы сети МБР. Под достоверной информацией понимаются сведения (сообщения, данные) от/из надежного источника о событиях, фактах, явлениях и процессах, имеющих подлинность, правдивость, истинность, основанную на знании и исключающую всякое сомнение [13]. В этой связи особая роль в функционировании сети мониторинга биологических рисков отведена процессу верификации информации о биологических угрозах, осуществляемому референс-центрами сети МБР ФМБА России. Оценка биологических

⁵ Федеральный закон от 30 декабря 2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации».

рисков осуществляется на основе единых критериев по видам биологических угроз (опасностей) для здоровья человека, формирующих биологические риски, и уровням биологического риска.

Дальнейшее прогнозирование, оценка и ранжирование биологических рисков производится аналитиками Центра только для биологических угроз, верифицированных референс-центрами. Для расчета уровня биологического риска используются значения тяжести вреда здоровью человека в результате воздействия опасных биологических факторов и вероятности нанесения вреда. Результатом оценки биологического риска является определение его уровня: допустимый, значительный, критический, что отражается в соответствующих информационно-аналитических документах и отчетах.

Принцип развития профессиональных компетенций

Одним из важных направлений в обеспечении качества функционирования сети МБР является соответствующая профессиональная подготовка и переподготовка ведущих должностных лиц и всех сотрудников организаций — участников сети МБР в целом, а также их слаженное взаимодействие [14]. В рамках специальной профессиональной подготовки координатор сети — ФИАЦ ММБР ФМБА России — ежемесячно проводит учения, сборы и занятия с участием сотрудников медицинских организаций, территориальных органов, центров гигиены и эпидемиологии, центров крови, референс-центров, окружных медицинских центров и научных учреждений.

Координатором организована работа контакт-центра ФИАЦ ММБР ФМБА России по взаимодействию с организациями — участниками сети мониторинга

биологических рисков. Контакт-центром обрабатываются телефонные звонки, сообщения, поступающие через виджет «ВКонтакте», и обращения по электронной почте, проводятся занятия с участниками сети МБР по порядку направления и рассмотрения обращений.

Принцип эффективной коммуникации

В деятельности сети МБР задействовано множество специалистов различной профессиональной направленности и квалификации из самых разных областей научных знаний и практических отраслей, включая медиков, биологов, гигиенистов, аналитиков, инженеров и программистов IT-индустрии и телекоммуникаций, диспетчеров и операторов оперативно-дежурных служб, консультантов, инструкторов профподготовки, методистов, инспекторов и т.д. Они обязаны четко и однозначно понимать друг друга, оперируя едиными терминами и понятиями, обеспечивая бесперебойное функционирование сети МБР как единой слаженной эффективно развивающейся системы.

Для повышения качества внутрикорпоративных коммуникаций было принято решение о необходимости разработки терминологического аппарата сети МБР ФМБА России и создания ведомственного тематического глоссария терминов и определений сети. В этих целях был разработан специальный алгоритм создания глоссария тезаурусного типа, исследована и категоризирована предметная область и терминосфера сети МБР. Типология предметной области представлена на рисунке 4.

В настоящее время продолжаются работы по разработке терминосистемы сети МБР [15], формированию словарных дефиниций и созданию проекта глоссария.

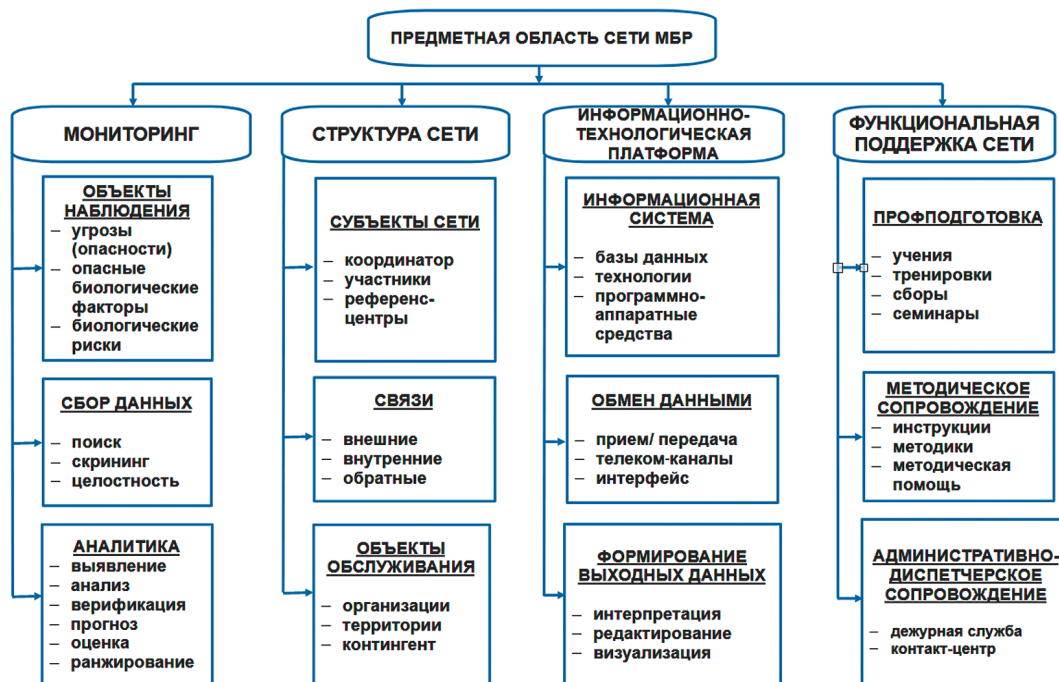


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Типология предметной области сети мониторинга биологических рисков

Принцип комплексного научного обеспечения

Научное обеспечение включает комплекс научных, научно-технических, научно-методических и других видов деятельности, направленных на получение и эффективное внедрение новых знаний, техники и технологий в части, касающейся функционирования сети МБР в области медицины (включая гигиену, санитарную, эпидемиологию и т.п.), биологии, управления, анализа и прогнозирования биологических угроз и рисков, информационных технологий, профподготовки, чрезвычайных ситуаций социально-биологического характера.

В настоящее время в рамках научного обеспечения деятельности сети МБР проводятся работы (НИР) с участием специалистов и исследователей из НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина ФМБА России, Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна и др.

Принцип адресной методической поддержки

Методическая поддержка мониторинга биологических рисков включает оказание адресной помощи участникам сети МБР в реализации функций, входящих в сферу их профессиональных компетенций и относящихся к деятельности сети мониторинга.

В целях повышения взаимодействия и решения задач по выявлению и нейтрализации биологических угроз и рисков координатор сети разрабатывает методические пособия, рекомендации, инструкции, буклеты, памятки. Методическая помощь оказывается ответственным специалистам организаций — участникам сети МБР по вопросам сбора и представления информации о биологических угрозах (опасностях). В соответствии с методическими рекомендациями проводятся межведомственные, региональные и объектовые учения (тренировки), занятия и сборы, где квалифицированные специалисты ФИАЦ ММБР ФМБА России участвуют в качестве инструкторов, методистов и «проводников».

Для совершенствования профессиональных компетенций участников сети МБР, работающих на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России, координатор направляет специальные команды (бригады) для оказания адресной методической помощи.

В рамках деятельности сети МБР создан и функционирует контакт-центр, оказывающий ежедневную консультативную и методическую помощь участникам сети. Для ее адресности за каждым сотрудником контакт-центра закреплены конкретные организации. За 2024 год в контакт-центре ФИАЦ ММБР ФМБА России зафиксировано 2549 обращений от организаций ФМБА России: 1388 входящих звонков, 1078 входящих писем, 83 сообщения через виджет «ВКонтакте»; при этом 34 % запросов закрываются ответами во время диалога, остальные 65 % — в течение 1 рабочего дня.

Принцип устойчивого развития

Устойчивое развитие — это управляемый процесс развития общества, природы, а также производственных

и других видов организационных систем, включая сеть мониторинга биологических рисков, которая, как было отмечено выше, также относится к организационным системам. В широком смысле устойчивое развитие направлено на сохранение и обеспечение благоприятных условий для жизнедеятельности нынешнего и будущих поколений людей [16]. В основу концепции устойчивого развития заложены следующие основные положения: обеспечение восходящего тренда развития, формирование его долговременного характера, способность обеспечения функциональных потребностей организационной системы как в настоящее время, так и в отдаленной перспективе; на постоянной основе поддержание непрерывности восходящего развития. Перечисленные задачи имеют прямое отношение к сети мониторинга биологических рисков.

При разработке концепции устойчивого развития сети МБР целесообразно внедрение стандартов и методологий, которые могут быть использованы для мониторинга функционирования самой сети и ее подсистем (структурных элементов), для качественной и количественной оценки целевых показателей [17].

Классификация принципов функционирования сети мониторинга биологических рисков

В процессе дальнейшего исследования представленные принципы функционирования сети МБР были классифицированы. В качестве основания классификации был избран признак, имеющий существенное значение для работы сети, а именно: признак классификации по видам деятельности, обеспечивающей функционирование сети МБР как сложной организационной системы. Данное основание классификации позволяет осуществить разделение общего множества основных принципов функционирования сети на классы (группы), которые не пересекаются между собой и взаимно не исключают друг друга.

В результате были выделены следующие три класса принципов функционирования сети МБР: 1) принципы информационно-технологической направленности; 2) организационно-управленческие принципы; 3) принципы научно-практической направленности. Распределение принципов по классам представлено на рисунке 5. Полученные классы при объединении составляют исходное множество принципов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены, сформулированы, обоснованы и классифицированы основные принципы функционирования сети мониторинга биологических рисков на территориях и в организациях, обслуживаемых ФМБА России. В сформированный перечень принципов вошли: системный подход; принцип приоритетности соответствия целевому назначению; непрерывности мониторинга и представления его результатов; принцип устойчивого развития; комплексности информационно-аналитического обеспечения и некоторые другие. Опора на представленные принципы является одним из ключевых факторов, позволяющих сети мониторинга биологических рисков успешно функционировать,



Рисунок подготовлен авторами

Рис. 5. Классификация основных принципов функционирования сети мониторинга биологических рисков

обеспечивая высокую степень готовности сил и средств к выполнению задач по выявлению и нейтрализации биологических угроз, обеспечению биологической безопасности.

Научное обоснование ключевых принципов, базирующееся на результатах исследования процессов

функционирования сети мониторинга, закладывает основу для выработки предложений по оптимизации и совершенствованию технологии мониторинга биологических рисков ФМБА России, а также разработке концептуальной модели функционирования системы мониторинга биологических рисков.

Литература / References

- Воронина ЛП. На страже защиты объектов среды и здоровья населения. Ред. Юдин СМ. М.: Квант Медиа; 2024. Voronina LP. *On guard of environmental protection and public health*. Ed. of Yudin SM. Moscow: Kvant Media; 2024 (In Russ.).
- Боталов НС, Некрасова ТМ, Боталова НИ, Лукьянцева СА, Карпунина ТИ. Микробиологический мониторинг возбудителей нозокомиальных инфекций из группы ESKAPE в медицинских организациях г. Перми. *Бактериология*. 2024;9(3):57–61. Botalov NS, Nekrasova TM, Botalova NI, Lukyantseva SA, Karpunina TI. Microbiological monitoring of pathogens of nosocomial infections from the ESKAPE group in medical organizations in Perm. *Bacteriology*. 2024;9(3):57–61 (In Russ.). EDN: [GPRIOK](#)
- Ярец ЮИ. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2022;20(4):400–13. Yarets Yul. Pathogenic potential of ESKAPE group bacteria isolated from wounds: characteristics of phenotypic and genotypic markers and the possibility of their practical application. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(4):400–13. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413>
- Sharma RS, Mannava PN, Wingreen SC. Reverse-Engineering the Design Rules for Cloud-Based Big Data Platforms. *Cloud Computing and Data Science*. 2022;3(2):39–99. <https://doi.org/10.37256/ccds.3220221213>
- Онищенко ГГ, Смоленский ВЮ, Ежлова ЕБ, Демина ЮВ, Топорков ВП, Топорков АВ и др. Актуальные проблемы биологической безопасности в современных условиях. Часть 3. Научное обеспечение национального нормирования широкого формата биологической безопасности. *Вестник РАМН*. 2014;69(11–12):118–27. Onishchenko GG, Smolensky VY, Yezhlova EB, Demina YV, Toporkov VP, Toporkov AV, et al. Actual problems of biological safety in modern conditions. Part 3. Scientific support for national standardization of a wide format of biological safety. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(11–12):118–27 (In Russ.). EDN: [TFPXWP](#)
- Hazelrigg G, Saari D. Toward a Theory of Systems Engineering. *Journal of Mechanical Design*. 2022, 144(1): 011402. <https://doi.org/10.1115/1.4051873>
- Карпенко ПП, Селезнева АВ, Пелагейко АВ, Чебунина МВ, Буравцова ДА, Башкинцев МВ. Основы системного анализа. *Столыпинский Вестник*. 2022;4(4):27. Karpenko PP, Selezneva AV, Pelagejko AV, Chebunina MV, Buravczova DA, Bashkinceva MV. Fundamentals of system analysis. *Stolypin Annals*. 2022;4(4):27 (In Russ.). EDN: [CATZFJ](#)
- Мельников ОА, Краевой СА, Болехан ВН. Угрозы и риски здоровью при чрезвычайных ситуациях: медико-биологические, прогнозно-аналитические и математические аспекты. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2024;26(4):13–20.

- Melnikov OA, Kraevoy SA, Bolekhan VN. Threats and risks to health in emergency situations: biomedical, predictive analytical, and mathematical aspects. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):13–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-13-20>
9. Blauer B, Brownstein J, Gardner L, Kraemer M, Leiva R, Mathieu E, et al. Innovative platforms for data aggregation, linkage and analysis in the context of pandemic and epidemic intelligence. *Euro Surveillance*. 2023;28(24):pii=2200860.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2200860>
 10. Жигилий ИЮ. Автоматизация бизнес-процессов с помощью информационных систем. *Международный Журнал Гуманитарных и Естественных Наук*. 2024;10–2(97):207–9. Zhigili IU. Automation of business processes using information systems. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2024;10–2(97):207–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2500-1000-2024-10-2-207-209>
 11. Глазкова КВ, Лубянская ЭБ, Агафонова МС. Информационный менеджмент в управлении организациями: информационно-аналитические подходы в системе управления организацией. *Цифровая и Отраслевая Экономика*. 2022;1(26):75–80. Glazkova KV, Lubyanskaya EB, Agafonova MS. Information management in the management of organizations: information and analytical approaches in the management system of the organization. *Digital and Industry Economics*. 2022;1(26):75–80 (In Russ.).
EDN: [WDYOYK](https://www.edn.ru/WDYOYK)
 12. Папкин АС. Информационно-аналитическое обеспечение органов государственного управления. *Российская Наука и Образование: Проблемы и Перспективы*. 2021;3(40):23–6. Papkin AS. Information and analytical support for government agencies. *Russian Science and Education: Problems and Prospects*. 2021;3(40):23–6 (In Russ.).
EDN: [APXBRQ](https://www.edn.ru/APXBRQ)
 13. Петровская ОВ. Принципы достоверности в информационном праве в условиях цифровой трансформации. *Мониторинг Правоприменения*. 2021;3(40):46–50. Petrovskaya OV. Principles of reliability in information law in the context of digital transformation. *Monitoring of Law Enforcement*. 2021;3(40):46–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21681/2226-0692-2021-3-46-50>
 14. Романова ЕА, Сибилева ЕА. Совершенствование систем управления персоналом как основы стратегического развития организации. *Russian Economic Bulletin*. 2020;3(2):150–5. Romanova EA, Sibileva EA. Improvement of personnel management systems as the basis for the strategic development of the organization. *Russian Economic Bulletin*. 2020;3(2):150–5 (In Russ.).
EDN: [YDIVBU](https://www.edn.ru/YDIVBU)
 15. Казарина СГ, Гуляева ТЮ. Терминологические системы подязыка медицины: структурно-типологический аспект. *Филологические Науки. Вопросы Теории и Практики*. 2023;16(5):1395–9. Kazarina SG, Gulyaeva TJ. Terminological systems of the sublanguage of medicine: a structural and typological aspect. *Philological Sciences. Questions of Theory and Practice*. 2023;16(5):1395–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30853/phil20230223>
 16. Morán-Blanco S. Sustainable Development in international relations theory: its presence or absence. A proposal for a new paradigm. *Iberoamerican Journal of Development Studies*. 2022;11(2):78–100.
https://doi.org/10.26754/ojs_ried/ijds.682
 17. Макарова ВВ. Анализ эволюции концепции устойчивого развития. *Экономические Науки*. 2023;10(227):249–57. Makarova VV. Analysis of the evolution of the concept of sustainable development. *Economic Sciences*. 2023;10(227):249–57 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14451/1.227.249>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.А. Мельников — анализ первичных данных, обоснование, формулирование и классификация основных принципов функционирования сети МБР, разработка дизайна исследования, подготовка иллюстративного материала и черновика рукописи; В.Н. Болехан — разработка концепции исследования, поиск и сбор первичных данных, научно-методическое сопровождение, редактирование статьи; С.А. Краевой — разработка концепции исследования, организационно-методическое сопровождение, редактирование статьи.

ОБ АВТОРАХ

Мельников Олег Александрович
omelnikov@cspfmmba.ru

Болехан Василий Николаевич, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2627-5534>
vbolekhan@cspfmmba.ru

Краевой Сергей Александрович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1775-9235>
skraevoy@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-335>

УДК 613.2.099:613.26:614.8.084



СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В РАСТЕНИЯХ ПОБЕРЕЖЬЯ БАЛТИЙСКОГО МОРЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.П. Андреев, Е.С. Мартынова, Ж.В. Плахотская[✉], Е.Ф. Сороколетова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Использование дикорастущих растений в производстве пищевых продуктов, добавок, ингредиентов и биологически активных веществ требует оценки сырья на содержание тяжелых металлов (ТМ). Это важно учесть и в связи с использованием дикоросов в пищу при выживании после аварий, катастроф или боевых действий на море.

Цель. Оценить потенциальную опасность употребления в пищу прибрежной флоры, способной аккумулировать ТМ, в местах возможной высадки экипажей судов, терпящих бедствие в акватории морей Российской Федерации.

Материалы и методы. Объектами исследования служили прибрежные водоросли и высшие растения, произрастающие на побережье Финского залива. Образцы растений собраны на участках побережий Финского залива: о-ва Большой Березовый, о-ва Гогланд, а также Кургальского п-ова. До проведения элементного анализа образцы всех растений досушивали при 80 °С до постоянного веса и оценивали их сухую массу с точностью до 1 мг. Оценку сырой массы осуществляли, опираясь на данные по сухой массе и условно принимая, что содержание воды в нативных листьях деревьев составляет 75%, в листьях трав — 85%, а в слоевищах *F. vesiculosus* — 70%. Минерализацию высушенного материала осуществляли в СВЧ-минерализаторе МС-6 («Вольта», Россия). Элементный анализ выполняли на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915М. Результаты измерений обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.

Результаты. Содержание меди и свинца у изученных растений были в границах ПДУ. Допустимый уровень кадмия был превышен в 2–4 раза у *A. ptarmica*, *C. angustifolium* и *U. dioica* на п-ове Кургальский, что определяет риск использования их в пищу. Минимальные величины содержания марганца (менее 20 мг/кг сухой массы) характерны для двух видов растений (*L. japonicus* и *Salix sp.*) с о-ва Березовый и для *A. podagraria* с п-ова Кургальский. Токсическое действие марганца (Mn) начинается при превышении нормы суточного потребления 2 мг/сут, в то время как максимальное содержание Mn у изученных объектов составляло 11,9 мг/кг. Высокое содержание Zn характерно для всех растений о-ва Гогланд, а также *T. repens* и *A. podagraria* с п-ова Кургальский и *Salix sp.* и *L. japonicus* с о-ва Большой Березовый. Было рассчитано предельное количество растительного материала, которое можно без-опасно употребить в пищу; оно составило приблизительно 0,17 кг/сут сырой массы листьев.

Выводы. Отсутствие в нормативных документах ВДУ суточного потребления эссенциальных элементов затрудняет оценку тяжести последствий использования растительного сырья для пищевых и лекарственных целей и применение риск-ориентированного подхода в оценке безопасности питания. Высокая степень опасности использования в пищу растений п-ова Кургальский (*A. ptarmica*, *C. angustifolium* и *U. dioica*) обусловлена существенным превышением ПДУ по Cd. Содержание Cu, Pb во всех изученных растениях ниже ПДУ, т.е. опасность по этим элементам отсутствует. Содержание Zn является безопасным, поскольку для обеспечения суточной потребности в нем необходимо употреблять более 1 кг сырой массы листьев ежедневно, что в реальных условиях практически невозможно.

Ключевые слова: дикорастущие растения; пищевое применение дикоросов; микронутриенты; тяжелые металлы

Для цитирования: Андреев В.П., Мартынова Е.С., Плахотская Ж.В., Сороколетова Е.Ф. Содержание тяжелых металлов в растительности побережья Балтийского моря в Российской Федерации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):295–302. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-335>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Плахотская Жанна Вячеславовна zannapl@yandex.ru

Статья поступила: 02.12.2024 **После доработки:** 31.03.2025 **Принята к публикации:** 01.04.2025 **Online first:** 20.08.2025

HEAVY METAL CONTENTS IN PLANTS GROWING IN THE RUSSIAN BALTIC COASTAL AREA

Vladimir P. Andreev, Elena S. Martynova, Zhanna V. Plakhotskaya[✉], Elena F. Sorokoletova

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Introduction. Prior to use in the production of food additives, ingredients, and biologically active substances, wild plants should be assessed in terms of heavy metal (HM) accumulation. This task is also relevant because wild plants can be consumed by the survived after accidents, disasters, or military operations at sea.

Objective. To assess the HM-related danger of coastal flora in the areas of potential landing of shipwrecked crews in the seas of the Russian Federation.

Materials and methods. The study objects were coastal algae and higher plants growing in the coastal area of the Gulf of Finland. Plant samples were collected in the Bolshoy Beryozovy Island, Hogland Island, and the Kurgalsky Peninsula. Prior to elemental analysis, the samples were dried at 80°C to a constant weight; their dry weight was estimated with an accuracy of 1 mg. The raw mass was estimated based on the dry weight data and the assumption that the water content in native tree leaves comprises 75%, in grass leaves — 85%, and in *F. vesiculosus* thalli — 70%. The dried material was mineralized by an MS-6 microwave sample preparation system (Volta, Russia). Elemental analysis was performed using an MGA-915M atomic absorption spectrometer. The measurement results were processed using the Statistica software.

Results. The Cu and Pb content in the studied plants was found to range within permissible limits. The permissible level of cadmium was exceeded by 2–4 times in *A. ptarmica*, *C. angustifolium*, and *U. dioica* on the Kurgalsky Peninsula, indicating the risk of food consumption. The

© В.П. Андреев, Е.С. Мартынова, Ж.В. Плахотская, Е.Ф. Сороколетова, 2025

minimum values of Mn content (less than 20 mg/kg of dry matter) were typical of two plant species (*L. japonicus* and *Salix* sp.) from the Bolshoy Beryozovy Island and *A. podagraria* from the Kurgalsky Peninsula. The toxic effects of Mn begin to appear when the daily intake exceeds 2 mg/day, while the maximum Mn content in the studied objects was 11.9 mg/kg. The high Zn content was typical of all plants on the Hogland Island, as well as *T. repens* and *A. podagraria* from the Kurgalsky Peninsula and *Salix* sp. and *L. japonicus* from the Bolshoy Beryozovy Island. The maximum amount of plant material that can be safely consumed was calculated to be approximately 0.17 kg/day of raw leaf mass.

Conclusions. The absence of daily intake limits for essential elements in regulatory documents makes it difficult to assess the severity of consequences of using plant raw materials for food and medicinal purposes and to apply a risk-based approach to assessing food safety. The high degree of danger associated with the use of plants from the Kurgalsky Peninsula (*A. ptarmica*, *C. angustifolium*, and *U. dioica*) is due to a significant excess of Cd limits. The Cu and Pb levels in all the studied plants was below the limits, indicating the absence of danger associated with these elements. The Zn content can be considered safe, since more than 1 kg of raw leaf mass must be consumed daily to meet the daily requirement, which is practically impossible in actual conditions.

Keywords: wild plants; wild plant-based food; micronutrients; heavy metals

For citation: Andreev V.P., Martynova E.S., Plakhotskaya Z.V., Sorokoletova E.F. Heavy metal contents in plants growing in the Russian Baltic coastal area. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):295–302. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-335>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

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

✉ Zhanna V. Plakhotskaya zannapl@yandex.ru

Received: 02 Dec. 2024 **Revised:** 31 Mar. 2025 **Accepted:** 01 Apr. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Изучение дикорастущих пищевых и лекарственных растений сближает такие на первый взгляд далеко отстоящие друг от друга направления исследований, как поиск ресурсов безопасного питания в условиях выживания человека в природе и разработка инновационных технологий специализированных и функциональных пищевых продуктов, пищевых ингредиентов (пищевых органических кислот, ферментов, пищевых и кормовых добавок, биологически активных веществ и др.). Использование дикоросов невозможно без сопутствующей оценки безопасности новых видов растительного пищевого сырья, получаемого из растений, произрастающих на территориях, не защищенных от распространения разнообразных поллютантов, производимых современной промышленностью, объектами энергетики и транспортом.

К числу наиболее опасных загрязняющих природную среду агентов относятся тяжелые металлы (ТМ). Микроэлементы принято подразделять на неэссенциальные (необязательные для жизнедеятельности) и эссенциальные (микроэлементы или незаменимые факторы питания). Избыточное количество даже эссенциальных элементов, например цинка (Zn), меди (Cu) и марганца (Mn), оказывает токсическое действие на живые организмы, включая человека [1].

Это обусловило необходимость, наряду с разработкой норм физиологических потребностей в микроэлементах, определения верхних допустимых уровней (ВДУ) их потребления^{1,2}. Методические рекомендации (МР), устанавливающие соответствующие нормативные уровни микроэлементов, периодически

пересматриваются, однако показатели суточной потребности в Zn, Cu и Mn сохраняются неизменными и составляют 12, 1 и 2 мг/сут соответственно^{3,4,5}. Напротив, ВДУ Zn и Mn за период 2004–2008 гг. были пересмотрены в сторону уменьшения, а в последней действующей редакции от 2021 г. вовсе не вошли в состав нормируемых показателей⁶.

Такая ситуация в значительной степени затрудняет оценку рисков использования дикорастущих растений для пищевых и лекарственных целей и вступает в конфликт с п. 21в Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации, предусматривающей продолжение гармонизации характеристик и параметров качества и безопасности пищевой продукции на основе фундаментальных исследований в области гигиены и науки о питании⁷.

Последнее обстоятельство определяет актуальность исследований, направленных на поиск подходов к экспертной оценке рисков использования для целей питания и (или) лекарственного применения дикорастущих растений ввиду возможного их контаминирования ТМ.

Цель исследования — дать оценку потенциальной опасности употребления в пищу объектов прибрежной флоры, способных аккумулировать тяжелые металлы и произрастающих в местах возможной высадки экипажей судов и кораблей, терпящих бедствие в акваториях морей, относящихся к зоне ответственности Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы растений собраны на участках побережий Финского залива: о-ва Большой Березовый,

¹ МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.

² МР 2.3.1.1915-04:2.3.1 Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2004.

³ МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.

⁴ МР 2.3.1.1915-04:2.3.1 Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2004.

⁵ МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.

⁶ Там же.

⁷ Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации. М.: ФГБНУ Росинформагротех, 2020.

находящегося в северной его части, о-ва Гогланд, расположенного в центре акватории, а также Кургальского п-ова, выступающего в Финский залив с юга и разделяющего его Нарвскую и Лужскую губы.

Объектами исследования служили прибрежные водоросли и высшие растения, произрастающие на побережье Финского залива, относительно которых имеется многовековой опыт употребления в пищу и известна практика использования в качестве лекарственного сырья:

Atriplex prostrata Boucher — лебеда простертая. Распространена в европейской части РФ, на Алтае, в Восточной и Западной Сибири. Листья представителей рода содержат витамины А, Е, Р, РР, рутины, белки, эфирное масло, клетчатку, минералы. Являются сытным компонентом салатов, горячих и холодных овощных супов, гарниров, омлетов. Употребляют до начала цветения. Представители рода содержат комплекс веществ, обладающих антиоксидантным и кардиопротекторным действием [2].

Achillea ptarmica L. — тысячелистник птармика. В России распространен на европейской части, как заносное встречается в Западной Сибири. Листья имеют терпковатый, пряный вкус с легкой горчинкой, а также приятный травяной аромат. Настой снижает аппетит и понижает уровень сахара в крови. Свежую зелень добавляют в готовые блюда. Изучение фитохимии и биологической активности веществ, экстрагируемых из разных видов рода *Achillea*, показало перспективность их использования в пищевой и фармацевтической промышленности [3].

Aegopodium podagraria L. — сныть обыкновенная. Широко встречается на европейской части РФ, кроме Крайнего Севера. В пищу пригодны молодые светло-зеленые листья. К осени концентрация витамина С повышается, иногда до 60–100 мг. Содержит клетчатку, яблочную и лимонную кислоты, холин, бета-каротин, флавоноиды, кумарины, минеральные соли и эфирные масла, в заметных количествах железо, магний, калий [4]. По антиоксидантной активности экстракты *Aegopodium podagraria* L. превосходят таковые других изученных видов [5].

Chamaenerion angustifolium L. — кипрей узколистный, иван-чай, копорский чай. Распространен в холодном и умеренном поясе РФ, встречается на Кавказе, в Сибири и на Дальнем Востоке, преимущественно на песчаных и супесчаных легких почвах. Чай из кипрея богат железом, медью, калием и кальцием. Надземная масса содержит в пересчете на сухое вещество 18,8% протеина, 5,95% жира, 50,44% безазотистых экстрактивных веществ, 16,62% клетчатки, 8,14% золы, 0,75% кальция, 0,43 % фосфора [6].

Fucus vesiculosus L. — фукус пузырчатый. В морских водах РФ обильно произрастает в приливно-отливной зоне Белого моря, южной части Баренцева и западных районах Балтийского моря, включая побережье о-ва Гогланд. Используется для приготовления салатов и как богатая клетчаткой добавка к морской рыбе. В настоящее время рассматривается как перспективный источник биологически активных веществ [7].

Lathyrus japonicus Wild — чина японская, чина алеутская. Широко распространена на северных территориях РФ и в районах с умеренным климатом. Является условно съедобным растением. Употребляют в пищу

на постоянной основе нельзя ввиду присутствия оксалилдиаминопропионовой кислоты, обладающей нейротоксичностью. Надземные части растений (стебли, листья, семена) находят пищевое применение, а отвары используют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Чина японская богата витаминами (А, В₁, В₂, В₃, В₄, В₆, В₇, В₉, С) и минеральными веществами (сера, хлор, фосфор, калий, кальций, натрий, магний, титан, никель, кобальт, кремний, бор, молибден, селен, марганец, медь, цинк, йод, железо).

Polygonum aviculare L. — горец птичий, спорыш. В РФ встречается повсеместно, за исключением Арктики. Молодые листья можно употреблять в пищу в салатах, супах, а также как материал для приготовления рагу. Изучены антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные, противоопухолевые и противодиабетические свойства экстрактов этого растения [9]. Настой травы применяется в народной медицине как противовоспалительное средство, способствует отхождению конкрементов из камней в почках и в мочевом пузыре. Используется также как кровоостанавливающее, гипотензивное, диуретическое, вяжущее средство. Входит в состав травяных сборов, применяемых при хроническом гастрите, язве желудка, бронхите, почечнокаменной болезни, маточных кровотечениях, цистите, туберкулезе легких и других заболеваниях [10]. При этом экстракты *Polygonum aviculare* обладают наибольшим потенциалом по сравнению с другими видами горца по фармацевтическому действию на почки и мочевыводящие пути [11].

Plantago media L. — подорожник средний. Распространен в европейской части РФ и в разных регионах Сибири. Молодые листья богаты клетчаткой, биофлавоноидами, полисахаридами, содержат витамины и микроэлементы, в связи с чем рекомендованы для питания веганов и вегетарианцев путем добавления в каши, соусы, смузи, соки и другие напитки. Можно есть в сыром виде (добавлять в салаты или холодные супы), отваривать, консервировать [12].

Salix L. — ива. Род растений, включающий около 350 видов. Распространены в РФ от субтропиков до Арктики и от западных границ на восток, включая Камчатку и Приморский край. Листья ивы, являющиеся источником клетчатки, растительного белка, органических кислот и витамина С, можно отваривать или употреблять в пищу без тепловой обработки, но после разминания и последующей ферментации в ходе вылеживания в течение 8–12 часов [13].

Trifolium repens L. — клевер ползучий. В РФ распространен практически повсеместно. Свежие листья молодых растений добавляются в овощные салаты, супы, а также тушеные гарниры для блюд из овощей, мяса и морепродуктов. В сушеном и измельченном виде их используют при изготовлении соусов, сыров, хлебопекарной муки. Результаты исследований антихолинэстеразных и антирадикальных активностей экстрактов из *T. repens* указывают на возможность их применения при лечении нейродегенеративных заболеваний [14]. Установлено, что сумма флавоноидов клевера снижает внутричерепное и артериальное давление, купирует головокружения, улучшает слух, снижает уровень шума в ушах [15].

Urtica dioica L. — крапива двудомная. В РФ растет в европейской части и Западной Сибири, занесена

в Восточную Сибирь и на Дальний Восток. Молодые побеги и свежие листья используют после ошпаривания для приготовления витаминных зеленых салатов. Побеги и листья применяют для приготовления супов. Пюре из листьев используют для изготовления омлетов и запеканок. Листья крапивы можно солить, квасить, мариновать. *U. dioica* является лекарственным растением, широко применяемым в разных странах для лечения гипертонии [16]. Она способна снижать содержание глюкозы и регулировать уровень липидов в крови, оказывать противовоспалительное и антиоксидантное действие [17].

Растения собирали в открытой морской акватории, имитируя ситуацию выживания на побережье, когда помощи приходится ждать исключительно с моря. Видовую принадлежность наземных растений определяли в местах их сбора по Определителю растений Ленинградской области [18].

Для анализа использовали молодые листья из верхушечной части побега. Собранные листья высушенных растений помещали между листами обеззоленной фильтровальной бумаги и высушивали в гербарном прессе. С фрагментов слоевищ бурой водоросли *F. vesiculosus* перед помещением в гербарный пресс удаляли влагу обеззоленной фильтровальной бумагой. До проведения элементного анализа образцы всех растений досушивали при 80 °C до постоянного веса и оценивали их сухую массу с точностью до 1 мг. Оценку сырой массы осуществляли косвенно, опираясь на данные по сухой массе и условно принимая, что содержание воды в нативных листьях деревьев составляет 75%, в листьях трав — 85%, а в слоевищах *F. vesiculosus* — 70%. Минерализацию высушенного материала осуществляли в СВЧ-минерализаторе МС-6 («Вольта», Россия) по стандартной методике [19]: в три этапа, с подъемом температуры и давления от 120 °C и 15 атм до 180 °C и 25 атм. Общее время процесса 12 мин.

Элементный анализ выполняли на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915М («Люмэкс», Россия) при длине волны, соответствующей спектральной линии атома изучаемого элемента, с использованием государственных стандартных образцов (ГСО) для элементного анализа⁸. Содержание всех элементов определяли в параллельных измерениях одних и тех же минерализованных образцов.

Результаты измерений обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7. Выборки формировали путем объединения образцов растений по видовой принадлежности и по пунктам их сбора. Объем выборки (4–6 экземпляров) определялся доступностью и количеством материала в точке высадки. Тип распределения образцов выборок оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка, что определило в итоге использование параметрических методов. В качестве результатов приведены средние значения с указанием величин доверительных интервалов для уровня значимости $p = 0,05$. Исходя из последней величины, полученные путем прямых измерений, округлены до трех значащих цифр. Данные по содержанию элементов в сырой массе, являющиеся результатом пересчета исходных значений на сухую

массу, содержат после запятой столько же знаков, как и исходные величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования содержания тяжелых металлов выделены группы растений, в пределах каждой из которых значимые различия между членами соответствующих выборок не обнаруживали. Например, высокое содержание марганца (более 40 мг/кг сухой массы) было характерно для трех растений (*L. japonicus*, *A. prostratum*, *P. aviculare*), произрастающих на о-ве Гогланд, и трех (*P. minuta*, *A. ptarmica* и *U. dioica*), собранных на п-ове Кургальский. Минимальные величины содержания марганца (менее 20 мг/кг сухой массы) характерны для двух видов растений (*L. japonicus* и *Salix sp.*) с о-ва Березовый и для *A. podagraria* с п-ова Кургальский. Средние значения содержания марганца (менее 40 мг/кг, но более 20 мг/кг) идентифицированы в слоевище *F. vesiculosus* и растениях (*Salix sp.*, *C. angustifolium*, *T. repens*) п-ова Кургальский, а также *C. angustifolium* с о-ва Большой Березовый (табл. 1).

По содержанию цинка растения распределяются в две группы. Высокое содержание элемента (более 30 мг/кг сухой массы) характерно для всех растений о-ва Гогланд. Сюда же отнесены *T. repens* и *A. podagraria* с п-ова Кургальский, а также *Salix sp.* и *L. japonicas* с о-ва Большой Березовый. Остальные растения содержат Zn около 20 мг/кг сухой массы и значимых различий между собой не обнаруживают.

Наибольшее содержание свинца (свыше 0,4 мг/кг) обнаружено в *L. japonicus* с о-ва Гогланд и в *P. aviculare* с о-ва Большой Березовый, а также в *A. ptarmica* и *U. dioica*, собранных на п-ове Кургальский. В шести растениях свинец либо не был обнаружен (*A. prostratum*, *T. repens*, *A. podagraria*), либо его содержание оценивали как низкое, не более 0,1 мг/кг (*F. vesiculosus*, *P. minuta*, и *Salix sp.* с о-ва Большой Березовый). У остальных трех растений уровень элемента укладывался в интервал 0,2–0,4 мг/кг (*Salix sp.* с п-ова Кургальский и *C. angustifolium* из обоих местообитаний), т.е. они характеризовались средней концентрацией элемента.

Сравнивать растения по содержанию меди и кадмия сложно в связи со значительным разбросом данных в рассматриваемых выборках. Однако использование средних значений для построения рядов убывания содержания элементов в растениях (табл. 2) показало, что медь устойчиво занимает третью позицию, уступая ее лишь уровню содержания свинца в *P. Aviculare* и *L. japonicas* с о-ва Большой Березовый. Уровень содержания кадмия почти всегда уступает свинцу. Преобладающие последовательности в рядах убывания элементов выглядят следующим образом: $Mn \geq Zn > Cu > Pb \geq Cd$.

В группе растений с о-ва Гогланд отмечены наиболее близкие концентрации Mn и Zn по сравнению с остальными местообитаниями. Например, два растения (*L. japonicus* и *Salix sp.*) с о-ва Большой Березовый и *A. podagraria* с п-ова Кургальский накапливали существенно больше Zn, нежели Mn.

⁸ М 04-64-2017. Продукты пищевые и сырье продовольственное. Корма, комбикорма и сырье для их производства. Методика измерений массовой доли кадмия, мышьяка, олова, ртути, свинца, хрома методом атомно-абсорбционной спектроскопии с использованием атомно-абсорбционного спектрометра с электротермической атомизацией модификаций МГА-915, МГА-915М, МГА-915МД, МГА-1000. Санкт-Петербург, 2017. 40 с.

Таблица 1. Содержание элементов в растениях различных мест произрастания

Место произрастания	Растения	Содержание элементов, мг/кг сухой массы (верхние значения), мг/кг сырой массы (нижние значения)				
		Mn*	Zn*	Cu*	Pb*	Cd*
о-в Гогланд	<i>A. prostratum</i>	46,7 ± 20,4	42,3 ± 9,3	0,327 ± 0,485	не обн.	0,019 ± 0,013
		7,0 ± 3,1	6,3 ± 1,4	0,049 ± 0,072	не обн.	0,003 ± 0,002
	<i>F. vesiculosus</i>	37,3 ± 8,8	37,0 ± 11,2	1,66 ± 2,30	0,070 ± 0,046	0,306 ± 0,413
		11,2 ± 2,6	11,1 ± 3,4	0,49 ± 0,69	0,021 ± 0,013	0,091 ± 0,124
	<i>L. japonicus</i>	55,5 ± 9,4	69,3 ± 36,1	0,881 ± 0,931	0,506 ± 0,192	0,030 ± 0,025
		8,3 ± 1,5	10,4 ± 5,4	0,132 ± 0,139	0,076 ± 0,029	0,004 ± 0,004
	<i>P. aviculare</i>	79,2 ± 42,8	53,3 ± 30,4	0,073 ± 1,34	0,479 ± 0,158	0,007 ± 0,004
		11,9 ± 6,4	8,0 ± 4,6	0,011 ± 0,201	0,072 ± 0,024	0,001 ± 0,001
о-в Большой Березовый	<i>C. angustifolium</i>	30,6 ± 9,8	30,6 ± 9,8	1,99 ± 0,35	0,299 ± 0,042	0,106 ± 0,045
		4,6 ± 1,5	4,6 ± 0,3	0,30 ± 0,05	0,045 ± 0,006	0,016 ± 0,007
	<i>L. japonicus</i>	17,6 ± 3,5	47,2 ± 4,6	0,548 ± 0,025	0,585 ± 0,143	0,007 ± 0,002
		2,6 ± 0,5	7,1 ± 0,7	0,082 ± 0,003	0,088 ± 0,021	0,010 ± 0,000
	<i>Salix sp.</i>	17,2 ± 10,0	39,1 ± 7,1	0,544 ± 0,068	0,102 ± 0,021	0,025 ± 0,018
		4,3 ± 2,5	9,8 ± 1,8	0,136 ± 0,017	0,026 ± 0,005	0,006 ± 0,004
п-ов Кургальский	<i>A. ptarmica</i>	57,4 ± 13,4	25,6 ± 2,6	2,26 ± 0,43	0,870 ± 0,324	0,870 ± 0,340
		8,6 ± 2,0	3,8 ± 0,4	0,339 ± 0,064	0,130 ± 0,049	0,130 ± 0,051
	<i>A. podagraria</i>	3,7 ± 3,5	34,1 ± 3,7	0,562 ± 0,410	не обн.	0,010 ± 0,006
		0,6 ± 0,5	5,1 ± 0,6	0,084 ± 0,061	не обн.	0,002 ± 0,001
	<i>C. angustifolium</i>	34,0 ± 4,6	21,1 ± 2,1	1,01 ± 0,43	0,213 ± 0,072	0,551 ± 0,231
		5,1 ± 0,7	3,2 ± 0,3	0,152 ± 0,064	0,032 ± 0,011	0,083 ± 0,035
	<i>P. minuta</i>	74,9 ± 12,5	21,2 ± 3,9	2,91 ± 2,06	0,040 ± 0,028	0,041 ± 0,029
		11,2 ± 1,9	3,2 ± 0,6	0,44 ± 0,31	0,006 ± 0,004	0,006 ± 0,004
	<i>Salix sp.</i>	31,2 ± 4,0	19,9 ± 7,1	2,09 ± 0,35	0,311 ± 0,049	0,054 ± 0,059
		7,8 ± 1,0	5,0 ± 1,8	0,52 ± 0,09	0,078 ± 0,012	0,013 ± 0,015
	<i>T. repens</i>	36,0 ± 7,8	42,7 ± 18,4	2,40 ± 1,78	не обн.	0,007 ± 0,003
		5,4 ± 1,2	6,4 ± 2,8	0,36 ± 0,27	не обн.	0,001 ± 0,000
	<i>U. dioica</i>	65,7 ± 28,2	22,9 ± 1,4	4,16 ± 0,82	0,440 ± 0,060	0,395 ± 0,107
		9,9 ± 4,2	3,4 ± 0,2	0,62 ± 0,12	0,066 ± 0,009	0,059 ± 0,016

Таблица составлена авторами

Примечание: * суточная потребность в элементах для человека⁹ (мг): Mn = 2; Zn = 12; * предельно допустимые уровни содержания элементов¹⁰ в мг/кг сырой массы: Cu = 5; Pb = 0,5; Cd = 0,03.

Содержание меди и свинца во всех изученных растениях не превышало ПДУ¹¹. Комментарии требуют концентрации цинка и кадмия. Последний обладает высокой токсичностью не только для животных

⁹ МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.

¹⁰ Технический регламент Таможенного союза. ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» от 9.12.2011 № 880.

¹¹ М 04-64-2017. Продукты пищевые и сырье продовольственное. Корма, комбикорма и сырье для их производства. Методика измерений массовой доли кадмия, мышьяка, олова, ртути, свинца, хрома методом атомно-абсорбционной спектроскопии с использованием атомно-абсорбционного спектрометра с электротермической атомизацией модификаций МГА915, МГА-915М, МГА-915МД, МГА-1000. Санкт-Петербург, 2017.

Таблица 2. Ряды убывания элементов в растениях

Место произрастания	Растения	Ряды убывания элементов в растениях
о-в Гогланд	<i>A. prostratum</i>	$Mn \geq Zn > Cu > Cd$
	<i>F. vesiculosus</i>	$Mn = Zn > Cu > Cd \geq Pb$
	<i>L. japonicus</i>	$Zn \geq Mn > Cu > Pb > Cd$
	<i>P. aviculare</i>	$Mn \geq Zn > Pb > Cu > Cd$
о-в Большой Березовый	<i>C. angustifolium</i>	$Mn \geq Zn > Cu > Pb > Cd$
	<i>L. japonicus</i>	$Zn > Mn > Pb \geq Cu > Cd$
	<i>Salix sp.</i>	$Zn > Mn > Cu > Pb > Cd$
п-ов Кургальский	<i>A. ptarmica</i>	$Mn > Zn > Cu > Pb = Cd$
	<i>A. podagraria</i>	$Zn > Mn > Cu > Cd$
	<i>C. angustifolium</i>	$Mn > Zn > Cu > Cd > Pb$
	<i>P. minuta</i>	$Mn > Zn > Cu > Pb = Cd$
	<i>Salix sp.</i>	$Mn > Zn > Cu > Pb > Cd$
	<i>T. repens</i>	$Zn \geq Mn > Cu > Cd$
	<i>U. dioica</i>	$Mn > Zn > Cu > Pb \geq Cd$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ряды убывания элементов в растениях построены с использованием среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$).

и человека, но и для растений, в том числе служащих пищевым и фармацевтическим сырьем [20].

При сопоставлении фактического содержания кадмия с величиной предельно допустимого уровня (ПДУ) установлено, что концентрация последнего была превышена в 2–4 раза в растениях п-ова Кургальский (*A. ptarmica*, *C. angustifolium* и *U. dioica*). В листьях остальных 11 растений концентрация кадмия была в пределах ПДУ либо его превышение было статистически не значимо. Это относится также к листьям ивы, наиболее известного аккумулятора кадмия [21, 22].

Учитывая, что содержание Zn в 1 кг сырой растительной массы любого из изученных растений нами было установлено на уровне ниже показателей его суточной потребности, пищевое применение этих растений по данному элементу является безопасным.

Нормативно-правовыми документами РФ не предусмотрено нормирование концентрации марганца (ПДУ) в растениях, в связи с этим оценку безопасного применения по этому элементу проводили в соответствии с нормами суточной физиологической потребности¹², которая для марганца составляет 2 мг/сут. Поскольку максимальное содержание марганца, отмеченное у изученных растительных объектов, составляло 11,9 мг/кг, отнесение к этой величине позволило определить количество растительного материала, которое можно безопасно употребить в пищу, а именно до 0,17 кг/сут сырой массы листьев. Однако уровень суточной потребности не совпадает с максимально

допустимым, и чтобы оценить максимально безопасное суточное потребление Mn, необходимо иметь информацию о темпах выведения этого элемента из организма. Величина ВДУ¹³ составляет 5 мг/сут, что позволяет предположить, что безопасное потребление составит 0,42 кг/сут. К сожалению, полученную величину приходится признать недостоверной, поскольку она опирается на данные из нормативного источника, утратившего силу. В связи с этим становится актуальным вопрос о возвращении ВДУ в число нормируемых параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что отсутствие в нормативных документах ВДУ суточного потребления эссенциальных элементов затрудняет оценку тяжести последствий использования растительного сырья для пищевых и лекарственных целей и применение риск-ориентированного подхода в оценке безопасности питания.

Mn является фактором опасности при умеренных суточных дозах приема растительного материала, если превышает уровень суточной потребности в этом элементе.

Установлена высокая степень опасности использования в пищу растений (*A. ptarmica*, *C. angustifolium* и *U. dioica*) с п-ова Кургальский, для которых показано существенное превышение ПДУ по Cd. Содержание Cu

¹² МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.
¹³ МР 2.3.1.1915-04:2.3.1 Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2004.

и Pb во всех изученных растениях ниже ПДУ, т.е. опасность по этим элементам отсутствует. Содержание Zn можно считать безопасным, поскольку для обеспечения суточной потребности в данном элементе необходимо ежедневно употреблять свыше 1 кг сырой массы листьев, что в реальных условиях выживания практически невозможно.

Поскольку универсальных накопителей тяжелых металлов среди собранных растений не обнаружено, исключение монофагии при питании дикоросами может быть надежным средством профилактики металлотоксикозов в условиях самоспасания на морском побережье.

Литература / References

1. Скугорева СГ, Ашихмина ТЯ, Фокина АИ, Лялина ЕИ. Химические основы токсического действия тяжелых металлов (обзор). *Теоретическая и Прикладная Биология*. 2016;1:4–13. Skugoreva SG, Ashikhmina Tla, Fokina AI, Lialina EI. Chemical bases of toxic effects of heavy metals (review). *Theoretical and Applied Biology*. 2016;1:4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2016-1-014-019>
2. Kumorkiewicz-Jamro A, Gorska R, Krok-Borkowicz M, Mielczarek P, Popena Ł, Lystvan K, et al. Unveiling alternative oxidation pathways and antioxidant and cardioprotective potential of amaranthin-type betacyanins from spinach-like *Atriplex hortensis* var. "Rubra". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2023;71(41):15017–34. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c03044>
3. Salehi B, Selamoglu Z, Sevindik M, Fahmy NM, Al-Sayed E, El-Shazly M, et al. *Achillea* spp.: A comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial applications. *Cellular and Molecular Biology*. 2020;66(4):78–103. <https://doi.org/10.14715/cmb/2020.66.4.13>
4. Федотов СВ. Сныть обыкновенная — новое эфиромасличное растение, ее хозяйственное и медицинское значение (обзор). *Ароматкоррекция психофизического состояния человека. Сборник материалов V международной научно-практической конференции*. Ялта; 2015. Fedotov SV. *Aegopodium podagraria* L. — a new essential oil plant, its economic and medical significance (review). *Aromacorection of a person's psychophysical state. Collection of materials of the V International scientific and practical conference*. Yalta; 2015 (In Russ.). EDN: [YNCTKL](https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-1-95-101)
5. Yılmaz Saraltın S, Cicek Polat D, Yalcın CÖ. Cytotoxic and antioxidant activities and phytochemical analysis of *Smilax excelsa* L. and *Aegopodium podagraria* L. *Food Bioscience*. 2023;52:102359. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102359>
6. Сапарклычева СЕ, Пояркова НМ. Иван-чай узколистый [*Chamerion angustifolium* (L.) Holub]. *Аграрное Образование и Наука*. 2019;4:15. Saparklycheva SE, Poiarkova NM. The chameron angustifolia [*Chamerion angustifolium* (L.) Holub]. *Agricultural Education and Science*. 2019;4:15 (In Russ.). EDN: [YSMMJS](https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-1-95-101)
7. Подкорытова АВ, Рощина АН. Морские бурые водоросли — перспективный источник БАВ для медицинского, фармацевтического и пищевого применения. *Труды ВНИРО*. 2021; 86(4):156–72. Podkorytova AV, Roshchina AN. Marine brown algae is a promising source of BAS for medical, pharmaceutical and food applications. *Trudy VNIRO*. 2021;186(4):156–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.36038/2307-3497-2021-186-156-172>
8. Калинкина ВА. Развитие *Lathyrus Japonicas willd.* (сем. Fabaceae) в первый год жизни в условиях культуры. *Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология*. 2016;4:184–94. Kalinkina VA. The development of *Lathyrus Japonicas willd.* (Fabaceae) in the first year of life in the cultivated condition. *TvGU Bulletin. Series: Biology and Ecology*. 2016;4:184–94 (In Russ.). EDN: [XHLPHV](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112228)
9. Uçar Esra. *Polygonum aviculare* L.'s biological activities: investigating its anti-proliferative, antioxidant, chemical properties supported by molecular docking study. *Inorganic Chemistry Communications*. 2024;162:11–2. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112228>
10. Петрук АА, Высочина ГИ. Фенольные соединения *Polygonum aviculare* L. (Polygonaceae) из географически отдаленных популяций. *Известия Вузов. Прикладная Химия и Биотехнология*. 2019;9(1):95–101. Petruk AA, Vysochina GI. *Polygonum aviculare* L. (Polygonaceae) phenol compounds in geographically distant populations. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2019;9(1):95–101 (In Russ.). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-1-95-101>
11. Шайымов БК, Саркисова ЕЮ, Сахетдурдыева Г. Виды рода Горец (*Polygonum* L.) флоры Туркменистана с нефропротекторными и диуретическими свойствами. *Молодой Ученый*. 2022; 45(440):65–9. Shaiymov BK, Sarkisova Elu, Sakhetdurdyeva G. Species of the genus Highlander (*Polygonum* L.) flora of Turkmenistan with nephroprotective and diuretic properties. *Young Scientist*. 2022;45(440):65–9 (In Russ.).
12. Торигов ВЕ. Лекарственная ценность овощных, плодово-ягодных, полевых растений и дикоросов. Брянск: Изд-во: Брянской ГСХА; 2013. Torikov VE. *Medicinal value of vegetable, fruit and berry, field plants and wild plants*. Bryansk: Publishing house of the Bryansk State Agricultural Academy; 2013 (In Russ.). EDN: [TUJVPZ](https://doi.org/10.1007/s00217-019-03416-8)
13. Андреев ВП, Андриянов АИ. *Пищевые ресурсы береговой зоны Северных морей*. СПб: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена; 2014. Andreev VP, Andriianov AI. *Food resources of the coastal zone of the Northern Seas*. St. Petersburg: Publishing House of RGPU named after A.I. Herzen; 2014 (In Russ.).
14. Ahmad S, Zeb A, Ayaz M, Murkovic M. Characterization of phenolic compounds using UPLC-HRMS and HPLC-DAD and anti-cholinesterase and anti-oxidant activities of *Trifolium repens* L. leaves. *European Food Research and Technology*. 2020;246:485–96. <https://doi.org/10.1007/s00217-019-03416-8>

15. Абрамчук АВ, Карпукхин МЮ. Эффективность применения клевера (*Trifolium L.*) в лечении различных заболеваний. *Вестник Биотехнологии*. 2019;3(20):16. Abramchuk AV, Karpukhin ML. The effectiveness of the clover (*Trifolium L.*) in the treatment of various diseases. *Bulletin of Biotechnology*. 2019;3(20):16 (In Russ.). <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100835>
16. Ekici M, Tuncay OH, Akalin E, Yaman Bucak A, Üresin AYa. Evaluation of the efficacy, safety, and mechanism of action of plants traditionally used in the treatment of hypertension in Turkey. *Journal of Herbal Medicine*. 2024;43:100835. <https://doi.org/10.1016/j.jhermed.2023.100835>
17. Chehri A, Yarani R, Yousefi Z, Novin Bahador T, Shakouri SK, Ostadrahimi A. Anti-diabetic potential of *Urtica Dioica*: current knowledge and future direction. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2022;21(1):931–40. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00942-9>
18. Аверьянов ЛВ, Буданцев АЛ, Гельтма ДВ, Конечная ГЮ, Крупкина ЛИ, Сеников АН. *Иллюстрированный определитель растений Ленинградской области*. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2006. Averianov LV, Budantsev AL, Geltma DV, Konechnaia GL, Krupkina LI, Sennikov AN. *Illustrated determinant of plants of the Leningrad region*. Moscow: Association of Scientific Publications of the KMK; 2006 (In Russ.).
19. Андреев ВП, Плахотская ЖВ. Сравнительный анализ накопления меди и кадмия макрофитами губы Чупа Кандалакшского залива Белого моря. *Биология Внутренних Вод*. 2019;1:96–9. Andreev VP, Plakhotskaia ZhV. Comparative analysis of accumulation of copper and cadmium by macrophytes of the Chupa Bay of the Kandalaksha Bay of the White Sea. *Biology of Inland Waters*. 2019;1:96–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0320965219010029>
20. Zulfiqar U, Hussain S, Ahmad M, Ishfaq M, Jiang W, Xiukang W, et al. Cadmium phytotoxicity, tolerance, and advanced remediation approaches in agricultural soils; a comprehensive review. *Frontiers in Plant Science*. 2022;13:773815.22. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.773815>
21. Родькин ОИ. Оценка эффективности использования быстрорастущих древесных культур для фиторемедии загрязненных экосистем. *Вестник ИРГСХА*. 2018;84:40–50. Rodkin OI. Assessment of the effectiveness of using fast-growing tree crops for phytoremediation of polluted ecosystems. *Bulletin of the IrGSHA*. 2018;84:40–50 (In Russ.). EDN: [MANZON](https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-1-56-63)
22. Андреев ВП, Закревский ЮН, Мартынова ЕС, Плахотская ЖВ. Пищевая безопасность по тяжелым металлам образцов растительности, собранных на маршруте комплексной экспедиции Северного флота «Новая Земля-2018». *Морская Медицина*. 2020;6(1):56–63. Andreev VP, Zakrevsky YuN, Martynova ES, Plakhotskaya ZhV. Food safety on heavy metals of vegetation samples from a route of the Northern Fleet's complexed expedition «Novaya Zemlya-2018». *Marine Medicine*. 2020;6(1):56–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-1-56-63>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.П. Андреев — разработка протокола исследования, сбор материала, определение видовой принадлежности растений, обработка и интерпретация результатов, утверждение окончательного варианта рукописи; Е.С. Мартынова — утверждение протокола исследования, проведение элементного анализа на атомно-абсорбционном спектрометре, редактирование рукописи; Ж.В. Плахотская — сбор материала, редактирование текста; Е.Ф. Сороколетова — поиск и анализ источников, подготовка черновика рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Андреев Владимир Павлович, канд. биол. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0002-9072-2845>
vpandreev@mail.ru

Мартынова Елена Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0000-7211-5171>
lois89@yandex.ru

Плахотская Жанна Вячеславовна
<https://orcid.org/0000-0002-9045-721X>
zannapl@yandex.ru

Сороколетова Елена Федоровна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9645-3391>
helensoroc@yandex.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-263>

УДК 616.8



ОБЪЕМ ОКАЗАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ГРАЖДАНСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ ПРИ ПУЛЕВЫХ И ОСКОЛОЧНЫХ РАНЕНИЯХ ЖИВОТА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

В.В. Масляков^{1,2✉}, С.А. Сидельников¹, С.Е. Урядов², В.Г. Барсуков², Д.В. Ересько²¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия² Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Введение. Огнестрельные ранения живота встречаются в 4,7–16,2% от общего числа ранений. Такие ранения сопровождаются высокими показателями летальных исходов (их количество зависит от характера ранений: изолированные или сочетанные), а также достаточно большим количеством осложнений. Исходя из этого, немаловажной задачей для снижения количества осложнений и летальных исходов является правильная и своевременная организация помощи на догоспитальном этапе.

Цель. Определить объем и правильность оказанной медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с огнестрельными ранениями живота из числа гражданского населения.

Материалы и методы. Проведена оценка качества оказания неотложной медицинской помощи на основании ретроспективного анализа первичной документации: сопроводительных листов станций скорой помощи, талонов к ним (ф. 114/у) и историй болезни 60 пациентов (47 (78,3%) мужчин и 13 (21,7%) женщин; средний возраст 35 ± 5 лет) из числа гражданского населения в районах военных действий специальной военной операции (СВО). Все пострадавшие были разделены на две группы: в первую вошли раненые, которым помощь была оказана врачебными бригадами скорой медицинской помощи (СМП), — 46 (76,7%) человек, во вторую — 14 (23,3%) пациентов с оказанием помощи фельдшерскими бригадами СМП. Оценивали время доезда до пациента бригад скорой медицинской помощи, объем оказанной медицинской помощи. Оценка тяжести состояния проведена с использованием военно-полевой хирургической шкалы скорой помощи.

Результаты. Установлено, что время доезда бригад СМП варьировало от 5 до 30 мин и в среднем составило для врачебных бригад 24 ± 4 мин, для фельдшерских — 21 ± 6 мин, что в целом можно охарактеризовать как нормативное. У 57 (85%) раненых были отмечены осколочные ранения, огнестрельные ранения регистрировали в 3 (5%) случаях. У пострадавших преобладали множественные ранения в 52 (86,7%) случаях, тогда как одиночные ранения были отмечены в 8 (13,3%) наблюдениях. Нетяжелое состояние регистрировали у 38 (63,3) раненых, тяжелое — у 9 (15%), крайне тяжелое — у 12 (15%), критическое — у 1 (1,7%) пострадавшего. В подавляющем большинстве (54 (90%) наблюдения) оказанная помощь была своевременной, правильной и в полном объеме. Одновременно с этим в 6 (10%) наблюдениях объем выполненной скорой медицинской помощи можно считать недостаточным: в 2 (3,3%) наблюдениях при оказании помощи врачебными бригадами и в 4 (6,7%) — при оказании помощи фельдшерскими бригадами. Ошибки были связаны с недооценкой тяжести состояния пострадавших, как следствие — отсутствием выполнения адекватного обезболивания и проведения инфузионной терапии, т.е. непроведением противошоковых мероприятий.

Заключение. При огнестрельных ранениях живота пострадавшим из числа гражданского населения на догоспитальном этапе медицинская помощь оказывается врачебными и фельдшерскими бригадами скорой медицинской помощи. Объем помощи заключается в обработке раны и наложении асептической повязки, адекватном обезболивании и проведении противошоковых мероприятий. Отмечен более низкий процент ошибок при оказании скорой медицинской помощи врачебными бригадами СМП по сравнению с помощью, оказанной фельдшерскими бригадами СМП. Необходимо централизованное внедрение мероприятий по улучшению как теоретических знаний оказания скорой медицинской помощи при огнестрельных ранениях живота на догоспитальном этапе, так и отработки практических навыков бригадами СМП. С этой целью для обучения персонала СМП необходимо привлекать врачей-хирургов и специалистов по медицине катастроф.

Ключевые слова: огнестрельные ранения живота; гражданское население; скорая медицинская помощь; осложнения; летальность

Для цитирования: Масляков В.В., Сидельников С.А., Урядов С.Е., Барсуков В.Г., Ересько Д.В. Объем оказанной медицинской помощи гражданскому населению при пулевых и осколочных ранениях живота на догоспитальном этапе. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):303–308. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-263>

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского университета «Реавиз» (протокол № 1 от 13.01.2025).

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Масляков Владимир Владимирович maslyakov@inbox.ru

Статья поступила: 25.01.2025 **После доработки:** 29.04.2025 **Принята к публикации:** 02.06.2025 **Online first:** 20.08.2025

EXTENT OF PRE-HOSPITAL MEDICAL CARE TO CIVILIANS WITH ABDOMINAL GUNSHOT WOUNDS

Vladimir V. Maslyakov^{1,2✉}, Sergey A. Sidelnikov¹, Sergey E. Uryadov², Vitaly G. Barsukov², Denis V. Yeresko²¹ Saratov State Medical University, Saratov, Russia² Saratov Medical University REAVIZ, Saratov, Russia

© В.В. Масляков, С.А. Сидельников, С.Е. Урядов, В.Г. Барсуков, Д.В. Ересько, 2025

Introduction. Abdominal gunshot wounds account for 4.7–16.2% of injuries among their total number. Such wounds carry a high risk of fatal outcomes (depending on the nature of the wound, whether isolated or combined), as well as a large number of complications. In this regard, provision of proper and timely pre-hospital medical care is a highly important task.

Objective. To assess the extent and quality of pre-hospital medical care provided to civilians with gunshot abdominal wounds.

Materials and methods. The quality of emergency medical care was assessed based on a retrospective analysis of source documents: run sheets (Form 114/u), and records of 60 civilian patients (47 (78.3%) men and 13 (21.7%) women; average age 35 ± 5 years) in the special military operation (SMO) war zones. All injured were divided into two groups: (1) 46 (76.7%) wounded patients having received medical care from emergency medical teams (EMT) staffed with physicians and (2) 14 (23.3%) wounded patients having received medical care from EMTs staffed with paramedics. The EMT response time and extent of medical aid were assessed. The severity of the patient's state was assessed using the Battlefield Surgery Emergency Scale.

Results. It was found that the ambulance response time varied 5–30 min and averaged 24 ± 4 min for physician EMTs and 21 ± 6 min for paramedic EMTs, which can generally be described as normal. In total, 57 (85%) wounded had projectile wounds, with gunshot wounds being recorded in 3 (5%) cases. Multiple wounds were predominant in 52 (86.7%) cases, whereas single wounds were noted in 8 (13.3%) cases. A non-severe, severe, extremely severe, and critical state was recorded in 38 (63.3%), 9 (15%), 12 (15%), and 1 (1.7%) patients. In the vast majority of cases (54 (90%)), the provided care was timely, proper, and to the full extent. At the same time, in 6 (10%) cases, the extent of provided emergency medical care could be considered insufficient: in 2 (3.3%) cases with physician EMTs and in 4 (6.7%) with paramedic EMTs. The errors were related to underestimating the severity of the patient's state, which resulted in inadequate anesthesia and infusion therapy, i.e., the absence of antishock actions.

Conclusion. Pre-hospital medical care to injured civilians with abdominal gunshot wounds is provided by physician and paramedic EMTs. The extent of medical aid includes wound treatment and aseptic dressing application, adequate anesthesia, and antishock actions. A lower error rate in the provision of emergency medical care by physician EMTs in comparison with paramedic EMTs was observed. Centralized measures should be implemented to improve both the theoretical knowledge and practical skills of EMTs in providing pre-hospital emergency medical care for abdominal gunshot wounds. To that end, it is necessary to involve surgeons and disaster medicine specialists in training emergency medical personnel.

Keywords: abdominal gunshot wounds; civilians; emergency medical care; complications; mortality

For citation: Maslyakov V.V., Sidelnikov S.A., Uryadov S.E., Barsukov V.G., Yeresko D.V. Extent of pre-hospital medical care to civilians with abdominal gunshot wounds. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):303–308. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-263>

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the local ethics committee of Saratov Medical University REAVIZ (Protocol No. 1 of 13 Jan. 2025).

Funding: the study was carried out without sponsorship.

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

✉ Vladimir V. Maslyakov maslyakov@inbox.ru

Received: 25 Jan. 2025 **Revised:** 29 Apr. 2025 **Accepted:** 02 June 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Огнестрельные ранения живота встречаются в 4,7–16,2% от общего числа ранений [1]. Такие ранения сопровождаются высокими показателями летальных исходов, частота которых колеблется в пределах 8–36% при изолированных ранениях и от 39,7–80% при сочетанных ранениях. При этом данные повреждения приводят к большому количеству осложнений в послеоперационном периоде (порядка в 36–65%) [2].

В связи с этим немаловажной задачей для снижения количества осложнений и летальных исходов является правильная и своевременная организация помощи на догоспитальном этапе. Как правило, такие ранения сопровождаются шоком и кровопотерей, что требует грамотного оказания помощи еще на догоспитальном этапе [3, 4]. В настоящее время ввиду наличия военных действий данная проблема становится еще более актуальной, однако, несмотря на достаточно пристальное внимание к ней, остается множество нерешенных вопросов, таких как задержка с оказанием первой помощи [5] и отсутствие взаимодействий между ведомствами [6].

Цель исследования — определить объем и правильность оказанной медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с огнестрельными ранениями живота из числа гражданского населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка качества оказания неотложной медицинской помощи на основании ретроспективного анализа первичной документации: сопроводительных листов станций скорой помощи, талонов к ним (ф. 114/у) и историй болезни 60 пациентов (47 (78,3%) мужчин и 13 (21,7%) женщин; средний возраст 35 ± 5 лет) из числа гражданского населения, получивших огнестрельные ранения в область живота в районах действий специальной военной операции (СВО).

Критериями включения в исследования являлись: наличие огнестрельного ранения в область живота; возраст пострадавших не менее 18 лет; факт оказания скорой медицинской помощи медицинскими работниками. Критерии исключения: раненые с сочетанными повреждениями других анатомических областей; раненые моложе 18 лет; раненые, которым помощь на догоспитальном этапе оказывалась не медицинскими работниками.

Все пострадавшие были разделены на две группы: в первую вошли раненые, которым помощь была оказана врачебными бригадами скорой медицинской помощи (СМП), — 46 (76,7%) человек, во вторую — 14 (23,3%) пациентов, которым помощь была оказана фельдшерскими бригадами СМП. Оценивали время доезда до пациента бригад скорой медицинской помощи, объем оказанной медицинской помощи

в соответствии с приказом Министерства здравоохранения¹, ее правильность и своевременность. Оценка тяжести состояния проведена с использованием военно-полевой хирургической шкалы для оценки состояния при поступлении (ВПХ-СП): менее 20 баллов — состояние при поступлении оценивали как нетяжелое, 20–31 балл — как тяжелое, 32–45 баллов — как крайне тяжелое, более 45 баллов — как критическое [7].

Все первичные данные на каждого обследованного были внесены в электронную базу — картотеку таблиц формата Excel. Обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования установлено, что время доезда бригад СМП варьировало от 5 до 30 мин и в среднем составило для врачебных бригад 24 ± 4 мин, для фельдшерских — 21 ± 6 мин, что в целом можно охарактеризовать как нормативное. Указанное время зависело: от времени суток (в дневное — увеличивалось, в ночное — снижалось), общей обстановки в населенном пункте (наличие обстрелов, завалов и др.), расстояния от станции СМП или иного подразделения до места происшествия.

В процессе проведенного исследования было установлено, что в подавляющем большинстве наблюдений у 57 (85%) раненых были отмечены осколочные ранения, огнестрельные ранения регистрировали в 3 (5%) случаях. Кроме того, у пострадавших преобладали множественные ранения в 52 (86,7%) случаях, тогда как одиночные ранения были отмечены в 8 (13,3%) наблюдениях.

Распределение пострадавших по степени тяжести состояния с использованием шкалы ВПХ-СП в двух группах показало, что нетяжелое состояние в первой группе было установлено у 30 (50%) пострадавших, во второй — в 8 (13,3%); тяжелое — в 7 (11,7%) и 2 (3,3%) случаях соответственно; крайне тяжелое — в 8 (13,3%) и 4 (6,7%) случаях соответственно; критическое — у 1 (1,7%) пациента первой группы. Тяжесть состояния была обусловлена в первую очередь наличием шока, который был отмечен в 26 (43,3%) наблюдениях: в первой группе — в 22 (36,7%), во второй — в 4 (6,7%).

Распределение раненых в зависимости от степени геморрагического шока показало, что I степень шока отмечена у 2 (3,3%) пациентов из первой группы и у 3 (5,0%) — из второй группы; II степень — у 18 (30%)

и 1 (1,7%) пациента соответственно и III степень — у 6 (10%) раненых первой группы.

Следует отметить, что в 12 (60%) наблюдениях при осмотре раненых были выявлены признаки проникающего ранения живота, что проявлялось в выделении патологического содержимого из раны. Данные признаки были отмечены у 9 (15%) раненых, помощь которым была оказана врачебными бригадами, и в 3 (5%) случаях среди раненых, которым скорая медицинская помощь оказывалась фельдшерскими бригадами СМП.

Виды помощи, оказываемые раненым на месте происшествия врачебными или фельдшерскими бригадами СМП, отражены в таблице 1.

Анализируя данные, представленные в таблице 1, можно сделать заключение, что обработка раны и наложение асептической повязки выполнены в полном объеме как при оказании скорой медицинской помощи врачебными бригадами, так и при оказании медицинской помощи фельдшерскими бригадами. Одновременно с этим в 6 (10%) наблюдениях объем выполненной скорой медицинской помощи можно считать недостаточным: в 2 (3,3%) наблюдениях при оказании помощи врачебными бригадами и в 4 (6,7%) — при оказании помощи фельдшерскими бригадами. Ошибки были связаны с недооценкой тяжести состояния пострадавших и, как следствие, отсутствием выполнения адекватного обезболивания и проведения инфузионной терапии, т.е. непроведением противошоковых мероприятий. В остальных случаях инфузионная терапия проводилась в полном объеме на всем протяжении эвакуации раненого в лечебное учреждение.

Анализ течения ближайшего послеоперационного периода показал, что из общего количества раненых осложнения развились в 15 (25%) наблюдениях. Характер и количество осложнений, зарегистрированных у пациентов обеих групп, представлены в таблице 2.

Обращает на себя внимание, что все развившиеся осложнения носили гнойно-септический характер, при этом в группе пациентов, помощь которым на догоспитальном этапе оказывалась фельдшерскими бригадами СМП, вероятность развития таких осложнений была выше. Можно предположить, что это может быть связано с большим процентом зарегистрированных ошибок в данной группе.

Общая летальность в обеих группах составила 10 (16,7%) случаев. Среди пациентов, которым медицинскую помощь оказывали врачи бригад СМП, смертность была ниже и составила 4 (6,7%) случая,

Таблица 1. Виды помощи, оказываемые бригадами скорой помощи на месте происшествия при огнестрельных ранениях живота

Бригады СМП	Количество раненых, <i>n</i>	Вид помощи			
		Обработка раны	Перевязка раны	Обезболивание	Инфузионная терапия
Врачебные	46	46 (76,7%)	46 (76,7%)	44 (73,3%)	44 (73,3%)
Фельдшерские	14	14 (23,3%)	14 (23,3%)	10 (16,7%)	10 (16,7%)

Таблица составлена авторами

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».

Таблица 2. Характер и количество осложнений при огнестрельных ранениях живота в ближайшем послеоперационном периоде

Бригады СМП	Количество раненых, <i>n</i>	Вид осложнений			
		Нагноение раны	Перитонит	Пневмония	Инфильтрат брюшной полости
Врачебные	46	7 (11,7%)	3 (5%)	11 (18,3%)	8 (13,3%)
Фельдшерские	14	6 (10%)	4 (6,7%)	4 (6,7%)	3 (5%)

Таблица составлена авторами

а среди пациентов, которым медицинская помощь оказана специалистами фельдшерских бригад, — 6 (10%). В то же время при оказании помощи фельдшерскими бригадами 4 (6,7%) раненых погибли во время транспортировки в лечебное учреждение. Основной причиной гибели раненых стал шок в 8 (13,3%) случаях: в первой группе — 2 (3,3%), во второй — 6 (10%) пострадавших соответственно. Причиной гибели остальных 2 (3,3%) пациентов первой группы стал разлитой перитонит, развившийся вследствие множественных повреждений полых органов брюшной полости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленное исследование показывает, что вопросы, связанные со своевременной и правильной организацией скорой медицинской помощи гражданскому населению на догоспитальном этапе при огнестрельных ранениях живота, имеют важное значение. Так, по мнению Смелой и соавт. [9], совершенствование лечебно-эвакуационной системы при современной боевой травме позволит улучшить результаты лечения и снизить число летальных исходов. Проблемам оказания помощи на догоспитальном этапе уделяется большое внимание в литературе [10]. При этом к основным факторам, влияющим на результаты лечения при таких ранениях, относят время, прошедшее от момента получения ранения до момента оказания скорой медицинской помощи, правильность выполнения действий. Оказание скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе могут осуществлять как врачебные, так и фельдшерские бригады СМП. Данная проблема особенно актуальна сегодня в условиях высокой вероятности террористической опасности и проведения военных действий на территории РФ.

Как показывает проведенное исследование, время доезда бригад к месту происшествия не превышало законодательно установленного, однако оно определялось множеством факторов, не всегда зависящих от СМП. Немаловажным фактором, оказывающим влияние на течение послеоперационного периода при таких повреждениях, является правильность оказания скорой медицинской помощи. Как правило, повреждения живота сопровождаются развитием шока, патогенез которого связан как с наличием болевого синдрома, так и с острой кровопотерей. Другим фактором, приводящим к утяжелению состояния пострадавших, является присоединение инфекции. Следовательно, первоочередными задачами при оказании скорой медицинской помощи раненым с данной локализацией является обработка раневой

поверхности с наложением асептической повязки для предупреждения распространения инфекции.

Проведенный анализ показал, что с указанной задачей успешно справились все работники СМП, независимо от того, была это фельдшерская или врачебная бригада. При этом спорным вопросом остается применение ранней антибактериальной профилактики при огнестрельных ранениях живота. Основные ошибки, выявленные в ходе анализа, были связаны с недооценкой тяжести состояния раненых и неполным проведением противошоковых мероприятий. Причем большее количество ошибок было отмечено при оказании помощи фельдшерскими бригадами.

На основании полученных данных можно сформулировать практические рекомендации, направленные как на улучшение теоретических знаний по оказанию скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе, так и на отработку практических навыков бригад СМП при огнестрельных ранениях живота. С этой целью для обучения персонала СМП необходимо привлекать врачей-хирургов и специалистов по медицине катастроф.

Несомненно, остается значимым тот факт, что на течение ближайшего послеоперационного периода оказывают влияние множество факторов, которые не всегда удается учесть на догоспитальном этапе, однако своевременное и правильное оказание помощи при таких ранениях позволит уменьшить число осложнений и летальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При огнестрельных ранениях живота у пострадавших из числа гражданского населения на догоспитальном этапе медицинская помощь оказывалась врачебными и фельдшерскими бригадами скорой медицинской помощи. Объем помощи заключался в обработке раны и наложении асептической повязки, адекватном обезболивании и проведении противошоковых мероприятий. В подавляющем большинстве наблюдений медицинская помощь была своевременной, правильной и оказана в полном объеме. Отмечали более низкий процент ошибок в объеме выполненной скорой медицинской помощи врачебными бригадами по сравнению с помощью, оказанной фельдшерскими бригадами СМП. Ошибки были связаны с недооценкой тяжести состояния пострадавших и, как следствие, непроведением противошоковых мероприятий.

Общая летальность была ниже среди пациентов, которым медицинскую помощь оказывали врачи бригад СМП, более высокие показатели неосложненного

течения послеоперационного периода также отмечали в группе пациентов, которым скорая медицинская помощь была оказана врачебными бригадами. Осложнения в основном носили гнойно-септический характер, и частота их встречаемости была выше в группе пациентов, помощь которым на догоспитальном этапе оказывали фельдшерские бригады СМП.

В целях повышения эффективности и качества экстренной медицинской помощи рекомендуется: проводить занятия с медицинским персоналом СМП,

направленные на повышение квалификации, по вопросам, связанным с оказанием медицинской помощи раненым с огнестрельными ранениями живота, с привлечением специалистов, занимающихся вопросами военно-полевой хирургии и медицины катастроф. По нашему мнению, такие занятия необходимо организовывать на кафедрах, занимающихся вопросами медицины катастроф, на базе которых, как правило, имеется значительный накопленный опыт по данным вопросам.

Литература / References

1. Эрметов АТ, Исхаков БР, Саидметов ШМ, Исхаков НБ. Огнестрельное ранение живота с множественными повреждениями полых органов. *Вестник Экстренной Медицины*. 2017;X(1):58–61.
Ermetov AT, Iskhakov BR, Saidmetov SM, Iskhakov NB. Gunshot wound to the abdomen with multiple injuries to hollow organs. *Bulletin of Emergency Medicine*. 2017;X(1):58–61 (In Russ.).
2. Линева КА, Торба АВ. Тактика хирургического лечения огнестрельных ранений живота. *Новости Хирургии*. 2016;24(1):93–8.
Linev KA, Torba AV. Tactics of surgical treatment of gunshot wounds of the abdomen. *Surgery News*. 2016;24(1):93–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.1.93>
3. Яшева СЮ, Барачевский ЮЕ, Баранов АВ, Масляков ВВ, Мордовский ЭА, Кузин СГ. Клиническая оценка ранений, нанесенных с применением огнестрельного оружия ограниченного поражения жителям Арктической зоны Архангельской области, 2006–2022 гг. *Медицина Катастроф*. 2024;2:49–54.
Yasheva SYu, Barachevsky YuE, Baranov AV, Maslyakov VV, Mordovskiy EA, Kuzin SG. Clinical assessment of wounds inflicted with the use of firearms of limited damage to residents of the Arctic zone of the Arkhangelsk region, 2006–2022. *Disaster Medicine*. 2024;2:49–54 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2024-2-49-54>
4. Барачевский ЮЕ, Яшева СЮ, Баранов АВ, Масляков ВВ, Мордовский ЭА. Оказание хирургической помощи пострадавшим от применения огнестрельного оружия ограниченного поражения в Арктической зоне Архангельской области. *Медицина Катастроф*. 2024;3:27–31.
Barachevsky YUE, Yasheva XIU, Baranov AB, Maslyakov VV, Mordovskiy EA. Provision of surgical assistance to victims of the use of firearms of limited destruction in the Arctic zone of the Arkhangelsk region. *Disaster Medicine*. 2024;3:27–31 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2024-3>
5. Шарипов АМ, Сафаров ЗФ. Проблемы современной догоспитальной помощи и медицины катастроф. *Вестник Национального Детского Медицинского Центра*. 2022;2:91–5.
Sharipov AM, Safarov ZF. Problems of modern prehospital care and disaster medicine. *Bulletin of the National Children's Medical Center*. 2022;2:91–5 (In Russ.).
6. Масляков ВВ, Капралов СВ, Сидельников СА, Полиданов МА, Паршин АВ, Урядов СЕ и др. Особенности оказания помощи на догоспитальном этапе в мирное и военное время. *Московский Хирургический Журнал*. 2024;4:246–52.
Maslyakov BB, Kapralov SV, Sidelnikov SA, Polidanov MA, Parshin AV, Uryadov SE, et al. Features of prehospital care in peacetime and wartime. *Moscow Surgical Journal*. 2024;4:246–52 (In Russ.).
EDN: [HYHQIP](https://www.edn.ru/HYHQIP)
7. Гуманенко ЕК, Бояринцев ВВ, Супрун ТЮ, Ляшедько ПП. *Объективная оценка тяжести травм*. СПб.: ВМедА, 1999. 110 с.
Gumanenko EK, Boyarintsev VV, Suprun TYu, Lyashedko PP. *An objective assessment of the severity of injuries*. St. Petersburg: VMedA, 1999. 110 p. (In Russ.).
8. Валеев ЗГ. Исследование организации оказания скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе и ее влияние на показатели госпитальной летальности в больнице скорой помощи (по материалам ГБСМП № 1 г. Казани). *Международный Научно-Исследовательский Журнал*. 2014;3(22):69–71.
Valeev ZG. A study of the organization of emergency medical care at the prehospital stage and its impact on hospital mortality rates in the emergency hospital (based on the materials of the State Clinical Hospital No. 1 in Kazan). *International Scientific Research Journal*. 2014;3 (22):69–71 (In Russ.).
9. Смелая ТВ, Никитаев ВЕ. Неотложные мероприятия на догоспитальном этапе при боевой травме. *Общая Реаниматология*. 2006;2(3):49–51.
Smelaya TV, Nikitaev VE. Urgent measures at the prehospital stage in case of combat injury. *General Intensive Care*. 2006;2(3):49–51 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-49-51>
10. Масляков ВВ, Барсуков ВГ, Куркин КГ. Особенности оказания медицинской помощи при огнестрельных ранениях груди в условиях локального вооруженного конфликта. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2018;20(1):48–59.
Maslyakov VV, Barsukov VG, Kurkin KG. Features of medical care for gunshot wounds to the chest in conditions of local armed conflict. *Medicine of Extreme Situations*. 2018;20(1):48–59 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Масляков — концептуализация, разработка методологии исследования, работа с программным обеспечением; С.А. Сидельников — формирование данных, написание текста и подготовка черновика рукописи; С.Е. Урядов — визуализация, проведение исследования; В.Г. Барсуков — научное руководство исследованием; Д.В. Ереско — написание, рецензирование и редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Масляков Владимир Владимирович, д-р мед. наук,
профессор
<https://orcid.org/0000-0001-6652-9140>
maslyakov@inbox.ru

Сидельников Сергей Алексеевич, д-р мед. наук,
доцент
<https://orcid.org/0000-0002-9913-5364>
ssidelnikov@mail.ru

Урядов Сергей Евгеньевич, д-р мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0001-8836-6311>
ouriadov@mail.ru

Барсуков Виталий Геннадьевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8524-3241>
barsykov197902@gmail.com

Ересько Денис Викторович
<https://orcid.org/0009-0000-4209-439X>
denis.eresko@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-250>

УДК 615.3



ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО И ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Т.В. Гасанова[✉], М.Н. Репина, П.А. Иванов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Ингибиторы растительного и грибного происхождения (ИРГП) представляют собой перспективное направление в противоопухолевой терапии, предлагая разнообразные механизмы действия, в большинстве случаев отличающиеся от традиционных химиотерапевтических препаратов. Как правило, ИРГП одновременно влияют на несколько метаболических путей, что снижает вероятность развития резистентности, оказывая комбинированный эффект на разные мишени в раковой клетке.

Цель. Изучить перспективные направления в создании новых противоопухолевых препаратов для последующего лечения, обобщить современные данные о механизмах действия ИРГП в контексте комплексного подхода к лечению злокачественных опухолей.

Обсуждение. В настоящее время усиленно проводится поиск новых соединений с противоопухолевым потенциалом. ИРГП представляют собой перспективное направление в противоопухолевой терапии, предлагая разнообразные механизмы действия. Многие традиционные химиотерапевтические препараты также имеют растительное происхождение и обладают хорошей эффективностью, что подтверждает актуальность изучения данной тематики. Солидные опухоли обладают повышенной способностью к активной пролиферации и ангиогенезу, что объясняет неизменный интерес к активному поиску новых соединений растительного происхождения с антиангиогенными свойствами, наряду с исследованиями других ИРГП. Как правило, ИРГП одновременно влияют на несколько метаболических путей, что снижает вероятность развития резистентности, оказывая комбинированный эффект на разные мишени в раковой клетке.

Выводы. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы действия ИРГП, включающие в себя подавление ангиогенеза и пролиферации раковых клеток, индукцию апоптоза, модуляцию клеточного цикла, а также прямой цитотоксический эффект путем стимуляции активности CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов.

Ключевые слова: противоопухолевая терапия; растительные и грибные ингибиторы опухолей; апоптоз; запрограммированная клеточная смерть; ангиогенез; аутофагия; ферроптоз; регуляция клеточного цикла

Для цитирования: Гасанова Т.В., Репина М.Н., Иванов П.А. Перспективы применения соединений растительного и грибного происхождения в противоопухолевой терапии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):309–319. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-250>

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания № 121032500078-5 от 2021–2025 гг. ФГБУ «МГУ имени М.В. Ломоносова».

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Гасанова Татьяна Владимировна tv.gasanova@gmail.com

Статья поступила: 13.01.2025 **После доработки:** 01.04.2025 **Принята к публикации:** 28.04.2025 **Online first:** 20.08.2025

APPLICATION PROSPECTS OF PLANT AND FUNGAL COMPOUNDS IN ANTITUMOR THERAPY

Tatiana V. Gasanova[✉], Maria N. Repina, Peter A. Ivanov

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Anticancer inhibitors of plant and fungal origin (IPFOs) represent a promising direction in antitumor therapy, offering a variety of mechanisms of action, in most cases different from conventional chemotherapeutic drugs. As a rule, IPFOs simultaneously affect several metabolic pathways, exerting a combined effect on different targets in the cancer cell and reducing the risk of drug resistance development.

Objective. To study promising directions in the development of new antitumor drugs, to generalize current data on the IPFO mechanism of action in the context of a combined approach to cancer treatment.

Discussion. Compounds exhibiting antitumor activity are increasingly attracting the research attention. Due to their diverse mechanisms of action, anticancer IPFOs represent a promising direction in cancer treatment. A large number of conventional chemotherapy drugs, although being of plant origin, demonstrate high effectiveness, which confirms the relevance of searching for new anticancer IPFO compounds. Solid tumors exhibit a pronounced ability to both proliferate and induce angiogenesis, which justifies the current active search for new plant-derived compounds with antiangiogenic properties, along with other IPFOs. As a rule, anticancer IPFOs simultaneously affect several metabolic pathways, exerting a combined effect on different targets in the cancer cell and reducing the risk of drug resistance.

Conclusions. This review has examined the molecular mechanisms of IPFO action, including suppression of angiogenesis and cancer cells proliferation, apoptosis induction, cell cycle modulation, and direct cytotoxic effect by stimulating the activity of CD8⁺ T lymphocytes, NK cells, and macrophages.

Keywords: antitumor therapy; plant- and fungus-derived tumor inhibitors; apoptosis; programmed cell death; angiogenesis; autophagy; ferroptosis; cell cycle regulation

For citation: Gasanova T.V., Repina M.N., Ivanov P.A. Application prospects of plant and fungal compounds in antitumor therapy. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):309–319. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-250>

Funding: the research was carried out within the state assignment (theme No. 121032500078-5 of 2021–2025).

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

✉ Tatiana V. Gasanova tv.gasanova@gmail.com

Received: 13 Jan. 2025 **Revised:** 01 Apr. 2025 **Accepted:** 28 Apr. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

© Т.В. Гасанова, М.Н. Репина, П.А. Иванов, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкий спектр полученных и активно используемых лекарственных средств в противоопухолевой терапии, данная область изучения всегда остается актуальной в связи с поиском наиболее оптимальных сочетаний с наименьшим количеством побочных эффектов. Основным направлением поиска являются соединения растительного и грибного происхождения [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что природные соединения, влияющие на аутофагические и апоптотические пути, являются эффективными медиаторами терапии рака, а также специфичны для раковых клеток-мишеней. Многонаправленность противоопухолевого действия природных соединений различных классов в сочетании с низкой токсичностью являются значимыми аспектами при разработке препаратов для профилактики и лечения злокачественных опухолей [1].

Механизмы действия ингибиторов растительного и грибного происхождения (ИРГП) в противоопухолевой терапии отличаются незначительно. Растительный класс ингибиторов преимущественно воздействует на клеточные сигнальные пути процесса канцерогенеза, а также обеспечивает противовоспалительный эффект. В случае ингибиторов грибного происхождения их воздействие может быть направлено на стимуляцию иммунного ответа с последующим распознаванием опухоли или на предотвращение деления раковых клеток. Важным преимуществом ИРГП, претендующих на роль веществ-кандидатов, является наличие свойств, необходимых для лекарственных препаратов, таких как абсорбция в желудочно-кишечном тракте и воздействие на метаболизм, а также высокое химическое разнообразие, необходимое для изучения корреляций «активность–структура» [2]. Некоторые препараты (паклитаксел, Винбластин®, винкристин, топотекан, иринотекан и тенипозид), впервые выделенные из растений, были подробно исследованы, частично модифицированы, получили одобрение FDA (U.S. Food and Drug Administration, США) и не являются предметом данного обзора [3].

Цель исследования — изучить перспективные направления в создании новых противоопухолевых препаратов для последующего лечения, обобщить современные данные о механизмах действия ИРГП в контексте комплексного подхода к лечению злокачественных опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе над текстом, помимо ресурсов поисковых систем Google Scholar и PubMed, была использована база данных природных противораковых соединений растительного происхождения, а именно Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target Database (NPACT, <http://crdd.osdd.net/raghava/npact/>), где представлено около 1980 экспериментально подтвержденных взаимодействий соединений и мишеней. Поисковые запросы включали ключевые слова: противоопухолевая терапия; растительные и грибные ингибиторы опухолей; апоптоз; запрограммированная клеточная смерть; ангиогенез; аутофагия; ферроптоз;

регуляция клеточного цикла; anticancer therapy; plant and fungal cancer inhibitors; apoptosis; programmed cell death; angiogenesis; autophagy; ferroptosis; cell cycle regulation на русском и английском языках. Глубина поиска составила 10 лет. Критериями включения литературных источников в исследование являлись: актуальность, практическая значимость, наличие данных доклинических и клинических испытаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время усиленно проводится поиск новых соединений с противоопухолевым потенциалом. ИРГП представляют собой перспективное направление в противоопухолевой терапии, предлагая разнообразные механизмы действия. Многие традиционные химиотерапевтические препараты также имеют растительное происхождение и обладают хорошей эффективностью, что подтверждает актуальность изучения данной тематики. Сплошные опухоли обладают повышенной способностью к активной пролиферации и ангиогенезу, что объясняет неизменный интерес к активному поиску новых соединений растительного происхождения с антиангиогенными свойствами, наряду с исследованиями других ИРГП. Как правило, ИРГП одновременно влияют на несколько метаболических путей, что снижает вероятность развития резистентности, оказывая комбинированный эффект на разные мишени в раковой клетке.

Базовыми методами, используемыми для идентификации соединения, обладающего определенной активностью, являются: клонирование генов, секвенирование ДНК и РНК, изучение влияния соединений на активность ферментов, участвующих в соответствующих метаболических путях, оценка дифференциальной экспрессии генов с помощью микрочипов, проточная цитофлуориметрия, применение различных клеточных культур, в том числе опухолевого происхождения, использование животных моделей для оценки системного эффекта соединения, а также его фармакокинетики и фармакодинамики, многомерный статистический анализ для оценки достоверности полученных результатов. Основное количество данных в NPACT о противораковых природных соединениях относится к растениям [4]. Многие ИРГП были выделены из трав, используемых в традиционной китайской медицине [5]. Однако необходимо отметить, что далеко не только у растительных препаратов был обнаружен потенциал в борьбе с различными видами рака: наравне с ними в противоопухолевой терапии используют вещества, выделенные из грибов. Ключевыми классами соединений-ингибиторов для растений и грибов являются фенольные соединения и терпеноиды. При этом сходными противораковыми свойствами у растений обладают алкалоиды, флавоноиды и кумарины, а у грибов полисахариды, глюканы, стероиды, церебросиды и белки. Разнообразные механизмы действия таких соединений включают индукцию апоптоза, ингибирование ангиогенеза и клеточного цикла, иммуномодуляцию, перепрограммирование клеточных сигнальных путей, участвующих в канцерогенезе, а также различные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты (табл. 1).

Таблица 1. Классы соединений-ингибиторов и механизмы их действия

Растения	Грибы
Классы соединений-ингибиторов	
алкалоиды	полисахариды
фенольные соединения (полифенолы)	
флавоноиды	глюканы
терпеноиды	
кумарины	стероиды
	цереброзиды
	белки
Механизмы действия	
Индукция апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) в раковых клетках	
Ингибирование ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль)	
Модуляция клеточных сигнальных путей, участвующих в развитии рака	Иммуномодуляция: некоторые грибковые соединения могут стимулировать иммунную систему к распознаванию и атаке опухолевых клеток. Это включает в себя повышение активности естественных клеток-киллеров (NK), Т-лимфоцитов и макрофагов
Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты	Ингибирование клеточного цикла: другие препараты действуют на важнейшие белки и процессы, участвующие в делении клеток, не позволяя опухолевым клеткам размножаться

Таблица составлена авторами по данным источников [1–3, 5–8]

Индукция запрограммированной клеточной смерти

Апоптоз

Среди различных процессов, включающих регуляцию клеточного цикла, корректное развитие и функционирование иммунной системы, гормонально-зависимую атрофию, эмбриональное развитие, особое значение имеет апоптоз, то есть индуцированная клеточная смерть [9]. Способность к подобной индукции определяет значительный терапевтический потенциал соответствующих химических соединений. Примерами могут служить следующие ИРГП:

Икаритин вызывает программируемую клеточную смерть клеток рака яичников посредством активации пути апоптоза через p53 и ингибирования сигнального пути Akt/mTOR [10], а противоопухолевая активность куркумина может напрямую зависеть от воздействия на путь p53 в клетках остеосаркомы человека (HOS) [11]. Запуск внутренних и внешних путей апоптоза также ответственен за противоопухолевые эффекты куркумина в клетках моноцитарного лейкоза (SHI-1) [12]. Показано, что матрин способен стимулировать основные апоптотические каскады путем повышения уровня накопления белков Fas и FasL, Bax, а также снижать количество регулятора апоптоза Bcl-2, что приводит к активации каспаз-3, -8 и -9 в клетках человеческой остеосаркомы MG-63, а также U-2OS, Saos-2 и MNNG/HOS [6, 13]. Молекулярные

механизмы действия тетрандрина в раковых клетках направлены на увеличение количества апоптотических белков Bax, Bak, Bad и Apaf-1, при этом количество антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xl в клетке снижается с высвобождением цитохрома c (cyt c) и активацией каспазы-3 и каспазы-9 в митохондриальном пути апоптоза [14, 15].

Многие исследования на животных показывают, что галлат эпигаллокатехина (EGCG) может ингибировать рост злокачественных клеток и вызывать апоптоз даже в раковых клеточных линиях, устойчивых к апоптозу, опосредованному CD95 [16]. Сайкосапонин А обладает проапоптотической активностью, а именно положительно регулирует путь, опосредованный Bax/Bcl-2/каспазой-9/каспазой-7/PARP [17], вызывая апоптоз клеток рака толстой кишки человека SW480 и SW620 (клеточных линий рака толстой кишки, полученных из первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах соответственно) дозозависимым образом, что, очевидно, связано с ингибированием сигнального пути PI3K/Akt/mTOR [18]. Бавахинин способен влиять на экспрессию Bcl-2, Bax, каспаз-3/9 и рецептора, реагирующего на пролифератор пероксисом γ (PPAR γ). Вызванная бавахином генерация активных форм кислорода (АФК) зависит от активации PPAR γ , которая способна индуцировать гибель клеток A549. Эффект, обусловленный повышением уровня активных форм кислорода (АФК), подчеркивает потенциальную роль бавахинина в качестве химиотерапевтического средства против немелкоклеточного

рака легких [19]. Госсипол может взаимодействовать с канавкой связывания домена BH3 антиапоптотических белков Bcl-xL и Bcl-2. Одновременная инкубация клеток неходжкинской лимфомы Рамоса с госсиполом и этопозидом усиливает апоптоз за счет интенсивного высвобождения цитозольного *cyt c* и активации передачи сигналов каспазы-3 в зависимости от временных интервалов. Эти результаты являются основой для будущих доклинических и клинических исследований госсипола в лечении неходжкинской лимфомы [20]. Показано, что механизм действия ресвератрола подразумевает блокирование некоторых транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор В-клеток (NF-κB), AP-1 и Egr-1, а также снижение экспрессии антиапоптотических генов и активацию каспаз. Выявлена его способность влиять на иммунный ответ, опосредованный В-клетками, и повышать уровень антител в сыворотке, оказывая противоопухолевое действие [21].

Аутофагия и ферроптоз

Аутофагия — процесс разрушения клетки, приводящий к удалению неправильно свернутых или агрегированных белков, а также деградациии поврежденных органелл, таких как митохондрии, эндоплазматический ретикулум (ЭПР) и пероксисомы [22]. Аутофагия может подавлять рост и прогрессирование злокачественных опухолей, поскольку удаление поврежденных или нефункционирующих органелл предотвращает онкогенез. При этом стимуляция аутофагии по-прежнему остается эффективным подходом в противоопухолевой терапии.

Мишень рапамицина у млекопитающих — mTOR, обладающая свойствами модулятора роста и пролиферации клеток, и AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK), ответственная за преобразование сигналов в ответ на различные метаболические стрессы, являются регуляторами инициации аутофагии [23]. Этот процесс предотвращения развития опухоли действует только в случае возможности избирательной аутофагии, направленной на определенные органеллы клетки [24]. Если опухоль уже сформирована, подавление аутофагии часто приводит к развитию менее агрессивных форм рака [25]. Показано, что синтетические аналоги хинина хлорохин (CQ), полученный из коры хинного дерева (*Cinchona officinalis*), и гидроксихлорохин (HCQ) являются наиболее распространенными препаратами, используемыми для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний. Эти лекарственные средства также используют в противоопухолевой терапии, основанной на механизмах ингибирования аутофагии, заключающихся в прерывании слияния аутофагосом и лизосом [26].

По данным Э.Ш. Соломко и соавт., матрин-индуцированные сигналы в опухолевых клетках могут приводить к ферроптозу (оказывает защитное действие против рака шейки матки) [6, 13]. Матрин обладает сильной противоопухолевой активностью как *in vitro*, так и *in vivo*, а также многими другими полезными эффектами, например способностью оказывать противотревожные и антидепрессивные действия, снимая нейровоспаление в мозге, вызванное тяжелыми заболеваниями. Механизм действия этого соединения основан

на подавлении пролиферации клеток и индукции апоптоза, например у высоко метастатической клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 используется сигнальный путь VEGF-Akt-NF-κB. К сожалению, многочисленные противоопухолевые препараты (например, этопозид, ингибиторы тирозинкиназы, триоксид мышьяка, 5-фторурацил), вызывающие ферроптоз, обладают кардиотоксичностью [27]. Для решения этого вопроса были разработаны нетоксичные кардиопротекторные противоопухолевые растительные препараты, обладающие противоопухолевой активностью, такие как берберин, галлат эпигаллокатехин, ресвератрол, используемые в сочетании с традиционными химиотерапевтическими средствами [16, 21, 28].

Ингибирование ангиогенеза

Опухоли вызывают рост новых кровеносных сосудов, высвобождая различные факторы роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который стимулирует образование кровеносных капилляров внутри опухоли. Протеинкиназа G (PKG) регулирует уровни бета-катенина в здоровых клетках, способствуя ангиогенезу. Ангиогенез, в свою очередь, является важным фактором распространения метастазов опухоли. Экстракты фенхеля, *Trianthema portulacastrum* и *Spatholobus suberectus* ингибируют рост опухоли и ангиогенез, а также изменяют экспрессию белка теплового шока HSP90 и его ко-шапероновые взаимодействия в мышечных моделях рака молочной железы. Эти данные о роли HSP90 в биологии и терапии рака молочной железы согласуются с эффектами, описанными в современной литературе. Фактически рост опухоли и ангиогенез уменьшаются, когда HSP90 подавляется взаимодействием ингибитора KU-32 с C-концевым доменом данного шаперона в устойчивых к трастузумабу HER2-положительных клетках рака молочной железы [29]. Мореллофлавоны блокируют вызванную травмой неинтимную гиперплазию посредством ингибирования миграции гладкомышечных клеток сосудов, не вызывая апоптоз или остановку клеточного цикла [30]. Таким образом, использование определенных соединений природного происхождения подавляет развитие новых кровеносных сосудов, требующих для своего роста значительное количество кислорода и питательных веществ, что может увеличить противоопухолевый эффект [7].

Модуляция клеточных сигнальных путей

Пути MAPK. Фитохимические вещества могут воздействовать как на киназу каскадного пути, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK), так и на митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), регулирующие клеточный рост и выживание клеток. Сообщалось, что фитосоединения, такие как урсоловая кислота, кемпферол, ресвератрол, гингерол, сульфорафан, генистеин и изотиоцианаты, вызывают апоптоз раковых клеток через пути MAPK и ERK [31]; было показано, что противораковые механизмы куркумина в клетках ретинобластомы (RB, Y79) функционируют за счет активации только пути MAPK.

Сигнальные пути Akt. При развитии рака сигнальный путь Akt/PI3 играет решающую роль. Эпидермальный

фактор роста (EGF) регулирует ряд молекулярных механизмов, включая активацию NF-κB и фосфорилирование Akt; это способствует устойчивости к апоптозу и неконтролируемой пролиферации клеток, что, в свою очередь, приводит к воздействию на каспазы, Bcl-2 и киназы гликогенсинтазы 3-β (GSK3β), а также mTOR. Алкалоиды и фенольные соединения вносят значительный вклад в контроль экспрессии этих факторов. Ресвератрол, куркумин, лютеолин, флавоны и сульфорафан проявляют противораковые свойства посредством остановки клеточного цикла и апоптоза, препятствуя передаче сигналов Akt/PI3K [32]. Кроме того, сайкосапонин А ингибирует инвазию и миграцию клеток SK-N-AS (клетки нейробластомы человека) посредством регулирования сопряженного с ангиогенезом пути VEGFR2/Src/Akt и экспрессии белка, связанного с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) [17].

Пути передачи сигналов JAK/STAT. Сдерживая активность передачи сигналов JAK/STAT и активируя апоптотические каскады, фитохимические соединения куркумина, ресвератрола и EGCG ингибируют транслокацию и сбор β-катенина в ядре путем стимуляции киназы гликогенсинтазы 3 (GSK3), что может приводить к гибели клеток при некоторых формах рака [33].

Антиоксиданты, оказывающие противовоспалительные эффекты

Экстракт Гармалы (*Peganum harmala*) способен снижать жизнеспособность клеток карциномы шейки матки и рака толстой кишки за счет действия алкалоидов, содержащихся в высокой концентрации в данном растении. В исследовании, направленном на изучение цитотоксичности по отношению к нормальным и опухолевым клеткам, была отмечена антиоксидантная активность этих алкалоидов против клеток рака молочной железы человека [34]. В опухолевых клетках, обработанных растительными полифенолами, происходят три основных эпигенетических изменения: изменение структуры хроматина, метилирование ДНК и, что более важно, изменение уровня микроРНК, причем для одних и тех же микроРНК в одних опухолях экспрессия повышена, а в других — наоборот, снижена. Например, экспрессия кластера mi-let 7 повышается в опухолях молочных желез и, наоборот, снижается в опухолях легких. Примечательно, что EGCG, куркумин и ресвератрол модулируют несколько классов микроРНК, которые участвуют на всех стадиях развития рака и регулируют онкогены или опухолевые супрессоры различных видов рака [16, 21]. В частности, было показано, что тетрандрин проявляет антипролиферативные эффекты и цитотоксическую активность против рака молочной железы (MDA-MB-231, HCC1937, MCF7) [14, 15].

Регуляция клеточного цикла

Клеточный цикл представляет собой последовательность событий, происходящих в клетке, приводящих к ее делению. Прохождение этапов клеточного цикла опосредуется циклин-зависимыми киназами (CDK) и их регуляторными циклиновыми субъединицами [35]. Виндолин и катарантин оказывают противоопухолевое

действие за счет влияния на клетки в М-фазе клеточного цикла. Они способствуют гибели раковых клеток, укорачивая микротрубочки и нарушая их функцию, что приводит к исчезновению митотического веретена, тем самым подавляя пролиферацию клеток [34].

Кверцетин способен воздействовать на клеточный цикл в контрольных точках G1/S и G2/M, индуцируя ингибитор CDK p21 и снижая уровень фосфорилирования ключевого регуляторного белка pRb и опосредованно блокируя E2F, которые являются важными факторами транскрипции белков и синтеза ДНК [36]. Синтетическое соединение росковитин, полученное из природного вещества оломуцина, выделенного из дайкона *Raphanus sativus* (Brassicaceae), прошло клинические испытания, показало высокую активность против различных видов рака и в настоящее время находится на стадии клинической оценки эффективности при лечении болезни Кушинга и ревматоидного артрита [37]. Этот препарат является ингибитором циклин-зависимых киназ, предотвращая их активацию и препятствуя репарации ДНК за счет негомологичного соединения концов (NHEJ). Одним из наиболее заметных эффектов препарата является ингибирование образования комплексов CDK2/циклин Е, что вызывает снижение уровня фосфорилирования pRb и последующую инактивацию членов семейства E2F, приводя к подавлению транскрипции циклинов и, в конечном счете, к остановке клеточного цикла. В этом случае остановка клеточного цикла приводит к запуску апоптотической смерти [6].

Механизмы действия флавопиридола связывают с фосфорилированием циклин-зависимых киназ, которые блокируют клеточную пролиферацию в фазах G1 и G2, и индукцией апоптоза путем повышения содержания фактора E2F и инактивации белка Mcl-1. Исследование, в котором влияние EGCG на онкогенез было проверено на клеточных линиях рака полости рта (NOE) вместе с куркумином, показало способность EGCG блокировать клеточное деление в G1, тогда как куркумин блокировал клеточное деление в S/G2/M фазах. Антагонистическое взаимодействие между куркумином и этопозидом обусловлено остановкой клеточного цикла, что дает время для восстановления повреждений ДНК и предотвращает гибель клеток. Другой полифенол, кверцетин, может ограничивать действие этопозидов. Кверцетин оказывает защитный эффект на клетки HL-60 от этопозидов, снижая уровень АФК, генерируемых в обработанных лекарственных клетках (табл. 2) [38, 39].

Соединения грибного происхождения

Фунготерапия рака и поиск новых противоопухолевых средств не ограничиваются видами грибов *Fomitopsis pinicola*, *Hericium erinaceus*, *Trametes versicolor* и *Inonotus obliquus* из класса *Basidiomycota*. Однако упомянутые четыре вида могут служить типичными представителями лекарственных грибов, широко используемых как в традиционной медицине, так и в современных биомедицинских исследованиях. Они принадлежат к трем различным порядкам и являются богатым источником биоактивных соединений, таких как полифенолы, полисахариды, глюканы, терпеноиды, стероиды, цереброзиды и белки, которые могут быть использованы

Таблица 2. Противоопухолевые ингибиторы растительного и грибного происхождения

Название	Класс соединения	Выделено из	Механизм	Клеточные линии	Источник литературы
Соединения растительного происхождения					
Виндолин и Ката-рантин	Алкалоид	<i>Vinca rosea</i>	Влияние на клетку в М-фазе клеточного цикла; укорочение микротрубочек, нарушение их функции, что приводит к исчезновению митотического веретена, тем самым подавляет пролиферацию клеток	Саркома Капоши, меланома, рак носоглотки, рак молочной железы, почки, мочевого пузыря, клетки молочной железы, предстательной железы, шейки матки (MCF-7, PC3-1C, HeLa)	[6, 34]
Матрин	Алкалоид	<i>Sophora flavescens</i>	Стимулирует основные апоптотические каскады путем накопления Fas/FasL, Вах и снижения уровня Bcl-2, что приводит к активации каспазы-3, -8 и -9	Клетки человеческой остеосаркомы (MG-63, U-2OS, Saos-2 и MNNG/HOS)	[6, 13]
Тетран-дрин	Алкалоид	<i>Stephania tetrandra</i>	Положительная регуляция пути Вах, Bak, Bad и аpaf-1, снижение уровня Bcl-2 и Bcl-xL, высвобождение цитохрома с и активация каспазы-3 и -9	Клетки рака молочной железы (MDA-MB-231, HCC1937, MCF7)	[14, 15]
Галлат эпигал-локате-хина	Полифенол	Зеленый чай <i>Camellia sinensis</i>	Индукция апоптоза, остановка роста клеток с помощью изменения экспрессии регуляторных белков клеточного цикла; активация киллерных каспаз и подавление активации NF-κB; ингибирование экспрессии Bcl-2 и Bcl-XL, а также индукция экспрессии Вах, Bak, Bcl-XS и PUMA	Модель <i>in vitro</i> : пищевод; ротовая полость; предстательная железа; молочная железа; мочевыводящие пути; легкие; толстая кишка; лейкемия; лимфома Модель <i>in vivo</i> : рак кожи, простаты, толстой кишки и матки; рак желудка, поджелудочной железы и полости рта у человека	[16, 21]
Куркумин	Полифенол	Корневище <i>Curcuma longa</i>	Воздействие на путь p53, активация пути MAPK, увеличение соотношения Вах : Bcl-2 и высвобождение цитохрома с, второго митохондриального активатора каспаз / прямого связывающего белка IAP	Клетки остеосаркомы человека (HOS), клетки ретинобластомы (RB Y79), клетки моноцитарного лейкоза (SHI-1)	[11, 12, 38, 40]
Ресвератрол	Полифенол	Составная часть корней чем-рицы белой <i>Veratrum grandiflorum</i>	Блокирование некоторых транскрипционных факторов, таких как NFκB, AP-1 и Egr-1, снижение экспрессии антиапоптотических генов и активация каспаз	Плоскоклеточный рак пищевода человека	[6, 21, 31, 32]
Госсипол	Полифенольный альдегид	Растение хлопчатника <i>Gossypium sp.</i> , <i>Malvaceae</i>	Связывание с канавкой домена BH3 антиапоптотических белков Bcl-xL и Bcl-2, усиление апоптоза за счет высвобождения цитозольного цитохрома с и активации передачи сигналов каспазы-3	Клетки неходжкинской лимфомы	[20]

Продолжение таблицы 2

Название	Класс соединения	Выделено из	Механизм	Клеточные линии	Источник литературы
Сайкосапонин А	Терпеноид	Корень <i>Radix Bupleuri</i>	Активация каскада Вах/ Bcl2 и каспазы-9, каспазы-3, что связано с ингибированием сигнального пути PI3K/Akt/mTOR	Клетки нейробластомы человека (SK-N-AS), клетки рака толстой кишки человека (SW480, SW60)	[17, 18]
Бавахиин	Флавоноид	<i>Psoralea corylifolia</i> , семейство бобовые	Активация PPAR γ , приводящая к образованию АФК	Немелкоклеточный рак легких (A549)	[19]
Икаритин	Флавоноид	Традиционная китайская трава <i>Epimedium Genus</i>	Активация апоптоза через p53 и ингибирование пути Akt/mTOR	Рак яичников, лейкемия, лимфома и множественная миелома	[10, 41, 42]
Кверцетин	Флавоноид	Древесина лиственницы <i>Larix</i>	Генерация свободных радикалов, которые приводят к окислительному повреждению нуклеиновых кислот, перекисному окислению липидов и гибели клеток; может вызывать апоптоз через сигнальный путь AMPK- α или COX-2	Клетки человеческих гепатоцитов, эпителиальные клеточные линии рака предстательной железы	[14, 36, 38, 39]
Мореллофлафон	Флавоноид	Семена <i>Garcinia morella</i>	Ингибирование активации RhoA, так и Rac1 ГТФаз при малом влиянии на активацию Cdc42 ГТФазы. Ингибирование фосфорилирования и активации киназ пути Raf/MEK/ERK, без влияния на активность VEGFR2	Клетки глиомы U87 и клетки крысиной глиомы C6	[30, 43, 44]
Соединения, полученные из грибов					
Крестин	Полисахарид	Мицелий древесного гриба <i>Trametes versicolor</i>	Лиганд для рецепторов TLR4 приводит к индукции воспалительных цитокинов TNF-альфа и IL-6	Аллогенные и сингенные опухоли животных	[45, 46]
Лентинан	Полисахарид	Древесный гриб <i>Lentinus edodes</i>	Стимуляция Т-лимфоцитов, индукция интерлейкина 1 и 3, а также выработка оксида азота иммунными клетками, приводящая к повышению уровня колониестимулирующего фактора и уровня белков острой фазы воспаления	Опухоли желудка, костей и груди	[47]
Эргостерол	Полисахарид	<i>Fomitopsis pinicola</i>	Индукция апоптоза: повышение уровня проапоптотических белков, таких как BAX, каспаза-7 и PARP, и уменьшение количества антиапоптотических белков BCL-2 и STAT-3	Клеточные линии рака молочной железы	[48, 49]
Водный экстракт		<i>Hericium erinaceus</i>	Подавление антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL(S), XIAP и cIAPs) при отсутствии повышения проапоптотических белков	Различные линии раковых клеток и опухолей, связанные с пищеварительным трактом	[50, 51]

Таблица составлена авторами по данным источников [6, 10–21, 31, 32, 34, 36, 38–50]

для лечения различных видов рака [8]. Одним из действующих соединений гриба *Fomitopsis pinicola* является эргостерол — основной компонент экстрактов, способный оказывать воздействие на клетки SW-480, вызывая их апоптоз. Интересно, что комбинированное лечение мышей таким экстрактом и распространенным химиотерапевтическим средством цисплатином обеспечивает синергетический эффект замедления роста опухоли. В совокупности эти результаты дают веские доказательства того, что, помимо неспецифических цитотоксических соединений, *F. pinicola* содержит вещества, обладающие специфическим антионкогенным потенциалом, которые, вероятно, действуют через индукцию апоптоза [48].

Крестин, который получают из мицелия древесного гриба *Trametes versicolor*, относится к классу полисахаридов. Соединение показывает значительную противоопухолевую активность против аллогенных и сингенных опухолей животных [45].

Полисахарид-К (PSK) демонстрирует аналогичную активность при различных видах рака, особенно при раке желудочно-кишечного тракта, и одобрен в Японии и Китае для использования в лечении онкологических заболеваний [49]. Лентинан из *Lentinus edodes* тоже относится к классу полисахаридов. Соединение предотвращает неопластическую трансформацию, вызванную химическими канцерогенами и вирусами, а также подавляет развитие аллогенных и некоторых сингенных опухолей. Этот полисахарид чаще всего используется при лечении опухолей желудка, костей и молочной железы. Механизм действия лентинана заключается в стимуляции CD8⁺ Т-лимфоцитов, индукции интерлейкинов 1 и 3, а также выработке оксида азота иммунными клетками. Это приводит к повышению уровня синтеза колоние-стимулирующего фактора (CSF) и уровня накопления белков острой фазы воспаления в сочетании с прямым и косвенным (через Т-лимфоциты) воздействием на макрофаги. Такой препарат показывает клиническую эффективность при различных видах рака, включая рак желудка и легких [47]. Другое исследование той же научной группы было посвящено использованию экстрактов из плодового тела гриба *Hericium erinaceus* с различными растворителями и проверке на цитотоксичность в отношении U937-клеток моноцитарного лейкоза человека. Результаты показали, что как водные, так и этиловые экстракты способны индуцировать апоптоз. Предположительный механизм действия заключается в подавлении антиапоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-xL(S), XIAP и cIAPs) в сочетании с отсутствием повышения уровня проапоптотических белков.

Эринацин А, мицелиальное производное *H. erinaceus*, демонстрирует активность, подавляющую рост различных линий опухолей пищеварительного тракта [50]. Было показано, что экстракты *H. erinaceus* или их фракции/компоненты проявляют иммуностимулирующую активность; антиметастатическую активность посредством ингибирования матриксных металлопротеиназ; активность, способствующую росту пробиотической флоры кишечника; антиоксидантный потенциал; проапоптотическую активность; ингибирование ангиогенеза. Этот спектр противораковых свойств обеспечивается различными соединениями:

полисахаридами, липидами, терпеноидами (включая уникальные эринацины) и даже белками. Таким образом, существуют две возможные стратегии применения *H. erinaceus* для лечения рака: изучение комплексного воздействия экстрактов с их дальнейшим использованием в качестве профилактических пищевых добавок и детальное исследование механизмов действия отдельных соединений, выделенных из гриба, для использования в целевой персонализированной противораковой терапии [51].

Противораковый потенциал гриба *Inonotus obliquus* представлен несколькими группами компонентов. Уникальные тритерпеноиды типа ланостан, инонотодиол и инонотсуоксиды действуют *in vivo* на препараты мышинной кожи и опухолей ксенотрансплантатов мыши, полученных на основе человеческого хронического лимфоцитарного лейкоза. Низкомолекулярные полифенольные соединения этого гриба способны ингибировать топоизомеразу II, что приводит к снижению роста культивируемых клеток карциномы толстой кишки человека HCT116. Как и *H. erinaceus*, гриб чага (*Inonotus obliquus*) чрезвычайно богат полисахаридами, которые могут выполнять иммуномодулирующие функции и ингибировать онкогенез [52].

Гриб *Cordyceps militaris* показывает многообещающие результаты в доклинических исследованиях антипролиферативного и антиметастатического действия в отношении различных типов опухолей. *Ganoderma lucidum*, известный как гриб рейши, содержит ганодиневые кислоты, которые оказывают противопуховое и иммуномодулирующее действие. *Grifola frondosa*, известный также как майтаке, содержит такие соединения, как полисахариды майтаке, которые демонстрируют противораковую активность в доклинических исследованиях [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие растения содержат разнообразный спектр биологически активных соединений, включая алкалоиды, флавоноиды, терпеноиды и полифенолы, которые традиционно использовали в лечебной практике. Несмотря на многообещающие результаты лабораторных исследований подавления роста и метастазирования опухолей, многие растительные соединения требуют дальнейшего изучения и клинических испытаний для подтверждения их эффективности и безопасности. Среди упоминаемых в обзоре ИРГП, не являющихся заменой классическим препаратам, но перспективных для сопроводительной терапии, наиболее интенсивно исследуются матрин, этопозид, ресвератрол, эргостерол [30, 39, 48]. Поиск оптимальных дозировок и состава каждого потенциального препарата имеет решающее значение для оценки перспектив его практического использования. Возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами также должны быть тщательно изучены, при этом обеспечение устойчивого выращивания и сбора растительных источников имеет критическое значение.

Важно отметить, что методы лечения перспективными растительными препаратами не заменяют традиционные подходы в борьбе с раком. В целом для оценки терапевтического потенциала растительных ингибиторов опухолей необходим комплексный

подход. Грибы — обширная и разнообразная группа организмов, известная своей сложной химией и уникальной биологической активностью. Их потенциал для получения мощных противораковых соединений был известен на протяжении десятилетий, что привело к значительным исследовательским усилиям, направленным на выявление и характеристики ингибиторов опухолей грибного происхождения. С другой стороны, некоторые соединения грибов могут быть токсичны для здоровых клеток. Как и в случае растительных, грибные препараты требуют оптимизации для обеспечения безопасной и эффективной дозировки, а также адресной доставки. На сегодняшний

момент существуют проблемы при проведении клинических испытаний: многие перспективные соединения не прошли тестирование из-за ограниченного финансирования и нормативных препятствий. Разработка безопасных и эффективных лекарств на основе соединений грибного происхождения требует сложных методов очистки и создания соответствующих рецептур, а также внедрения научных инноваций для решения данных проблем. Для понимания механизмов действия этих соединений и определения целевых терапевтических стратегий, как и в случае с растительными препаратами, необходимы дальнейшие исследования.

Литература / References

- Амосова ЕН, Зуева ЕП, Разина ТГ, Крылова СГ. Лекарственные растения как средства дополнительной терапии для лечения опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;2:24–34. Amosova EN, Zueva EP, Razina TK, Krylova SG. Medicinal plants as complementary therapies for the treatment of tumors. *The Bulletin of experimental biology and medicine*. 2003;2:24–34 (In Russ.). EDN: [ULASLT](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01346-2)
- Harvey AL. Medicines from nature: are natural products still relevant to drug discovery? *Trends in Pharmacological Science*. 1999;20(5):196–8. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01346-2](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01346-2)
- Prajapati J, Goswami D, Rawal RM. Endophytic fungi: A treasure trove of novel anticancer compounds. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2021;2:100050. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100050>
- Mangal M, Sagar P, Singh H, Raghava GP, Agarwal SM. NPACT: Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target database. *Nucleic Acids Research*. 2013;41(Database issue):D1124–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1047>
- Ali M, Wani SU, Salahuddin M, Manjula SN, Mruthunjaya K, Dey T, et al. Recent advance of herbal medicines in cancer- a molecular approach. *Heliyon*. 2023;9(2):e13684. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13684>
- Соломко ЭШ, Степанова ЕВ, Абрамов МЕ, Барышников АЮ, Личиницер МР. Ингибиторы ангиогенеза растительного происхождения: перспективы использования в клинической онкологии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2010;9(4):3–10. Solomko ESh, Stepanova EV, Abramov ME, Baryshnikov AYU, Lichinitser MR. Angiogenesis inhibitors of plant origin: perspective for clinical usage. *Russian Journal of Biotherapeutics*. 2010;9(4):3–10 (In Russ.).
- Surh YJ, Na HK. NF-kappaB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals. *Genes and Nutrition*. 2008;2(4):313–7. <https://doi.org/10.1007/s12263-007-0063-0>
- Blagodatski A, Yatsunskeya M, Mikhailova V, Tiasto V, Kagansky A, Katanaev VL. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget*. 2018;9(49):29259–74. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25660>
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Gao L, Chen M, Ouyang Y, Li R, Zhang X, Gao X, et al. Icaritin induces ovarian cancer cell apoptosis through activation of p53 and inhibition of Akt/mTOR pathway. *Life Sciences*. 2018;202:188–194. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.059>
- Zahedipour F, Bolourinezhad M, Teng Y, Sahebkar A. The Multifaceted Therapeutic Mechanisms of Curcumin in Osteosarcoma: State-of-the-Art. *Journal of Oncology*. 2021;2021:3006853. <https://doi.org/10.1155/2021/3006853>
- Zhu G, Shen Q, Jiang H, Ji O, Zhu L, Zhang L. Curcumin inhibited the growth and invasion of human monocytic leukemia SHI-1 cells *in vivo* by altering MAPK and MMP signalling. *Pharmaceutical Biology*. 2020;58(1):25–34. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1701042>
- Jin J, Fan Z, Long Y, Li Y, He Q, Yang Y, et al. Matrine induces ferroptosis in cervical cancer through activation of piezo1 channel. *Phytomedicine*. 2024;122:155–65. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155165>
- Aung TN, Qu Z, Kortschak RD, Adelson DL. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):656. <https://doi.org/10.3390/ijms18030656>
- Lima EN, Lamichhane S, Bahadur KCP, Ferreira ES, Koul S, Koul HK. Tetrandrine for Targeting Therapy Resistance in Cancer. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2024;24(12):1035–49. <https://doi.org/10.2174/0115680266282360240222062032>
- Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*. 2011;82(12):1807–21. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.093>
- Cheng T, Ying M. Antitumor Effect of Saikosaponin A on Human Neuroblastoma Cells. *BioMed Research International*. 2021;2021:5845554. <https://doi.org/10.1155/2021/5845554>
- Zhang X, Liu Z, Chen S, Li H, Dong L, Fu X. A new discovery: Total Bupleurum saponin extracts can inhibit the proliferation and induce apoptosis of colon cancer cells by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;283:114742. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114742>
- Ge LN, Yan L, Li C, Cheng K. Bavachinin exhibits antitumor activity against non-small cell lung cancer by targeting PPARγ. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(3):2805–11. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10485>
- Li ZM, Jiang WQ, Zhu ZY, Zhu XF, Zhou JM, Liu ZC, et al. Synergistic cytotoxicity of Bcl-xL inhibitor, gossypol and chemotherapeutic agents in non-Hodgkin's lymphoma cells.

- Cancer Biology and Therapy*. 2008;7(1):51–60.
<https://doi.org/10.4161/cbt.7.1.5128>
21. Yi J, Li S, Wang C, Cao N, Qu H, Cheng C, et al. Potential applications of polyphenols on main ncRNAs regulations as novel therapeutic strategy for cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;113:108703.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108703>
 22. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Pathology*. 2010;221(1):3–12.
<https://doi.org/10.1002/path.2697>
 23. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Garcia-Villalba R. Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO). *BMC Cancer*. 2008;8(377):1–23.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-377>
 24. Miller DR, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer. *Developmental Cell*. 2021;56(7):906–18.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.010>
 25. Ascenzi F, De Vitis C, Maugeri-Sacca M, Napoli C, Ciliberto G, Mancini R. SCD1, autophagy and cancer: implications for therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021;40(1):265.
<https://doi.org/10.1186/s13046-021-02067-6>
 26. Ferreira PMP, Sousa RWR, Ferreira JRO, Militao GCG, Bezerra DP. Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms. *Pharmacological Research*. 2021;168:105582.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105582>
 27. Beretta GL. Ferroptosis-induced Cardiotoxicity and Antitumor Drugs. *Current Medicinal Chemistry*. 2024;31(31):4935–57.
<https://doi.org/10.2174/0929867331666230719124453>
 28. Dian L, Xu Z, Sun Y, Li J, Lu H, Zheng M, et al. Berberine alkaloids inhibit the proliferation and metastasis of breast carcinoma cells involving Wnt/ β -catenin signaling and EMT. *Phytochemistry*. 2022;200:113217.
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113217>
 29. Zarguan I, Ghoul S, Belayachi L, Benjouad A. Plant-Based HSP90 Inhibitors in Breast Cancer Models: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(10):5468.
<https://doi.org/10.3390/ijms25105468>
 30. Pinkaew D, Cho SG, Hui DY, Wiktorowicz JE, Hutadilok-Towatana N, Mahabusarakam W, et al. Morelloflavone blocks injury-induced neointimal formation by inhibiting vascular smooth muscle cell migration. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1790(1):31–9.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.09.006>
 31. Adachi S, Shimizu M, Shirakami Y, Yamauchi J, Natsume H, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (-)-Epigallocatechin gallate downregulates EGF receptor via phosphorylation at Ser1046/1047 by p38 MAPK in colon cancer cells. *Carcinogenesis*. 2009;30(9):1544–52.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgp166>
 32. Park CM, Jin KS, Lee YW, Song YS. Luteolin and chicoric acid synergistically inhibited inflammatory responses via inactivation of PI3K-Akt pathway and impairment of NF- κ B translocation in LPS stimulated RAW 264.7 cells. *European Journal of Pharmacology*. 2011;660(2-3):454–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.04.007>
 33. Tsai JH, Hsu LS, Lin CL, Hong HM, Pan MH, Way TD, et al. 3,5,4'-Trimethoxystilbene, a natural methoxylated analog of resveratrol, inhibits breast cancer cell invasiveness by down-regulation of PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin signaling cascades and reversal of epithelial-mesenchymal transition. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013;272(3):746–56.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.07.019>
 34. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, Asadi-Samani M, Sadeghi F, Nouri B, et al. Effective Medicinal Plant in Cancer Treatment, Part 2: Review Study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2017;22(4):982–95.
<https://doi.org/10.1177/2156587217696927>
 35. Wang Z. Cell Cycle Progression and Synchronization: An Overview. *Cell-Cycle Synchronization*. 2022;2579:3–23.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2736-5_1
 36. Georgiou N, Kakava MG, Routsis EA, Petsas E, Stavridis N, Freris C, et al. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. *Molecules*. 2023;28(24):8141.
<https://doi.org/10.3390/molecules28248141>
 37. Meijer L, Hery-Arnaud G, Leven C, Nowak E, Hillion S, Renaudineau Y, et al. Safety and pharmacokinetics of Roscovitine (Seliciclib) in cystic fibrosis patients chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*, a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):529–36.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.10.013>
 38. Kluska M, Wozniak K. Natural Polyphenols as Modulators of Etoposide Anti-Cancer Activity. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(12):6602.
<https://doi.org/10.3390/ijms22126602>
 39. Ward AB, Mir H, Kapur N, Gales DN, Carriere PP, Singh S. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1):108.
<https://doi.org/10.1186/s12957-018-1400-z>
 40. Karmakar S, Banik NL, Patel SJ, Ray SK. Curcumin activated both receptor-mediated and mitochondria-mediated proteolytic pathways for apoptosis in human glioblastoma T98G cells. *Neuroscience Letters*. 2006;407(1):53–8.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.013>
 41. Yang XJ, Xi YM, Li ZJ. Icaritin: A Novel Natural Candidate for Hematological Malignancies Therapy. *BioMed Research International*. 2019;2019:4860268.
<https://doi.org/10.1155/2019/4860268>
 42. Zhang C, Sui X, Jiang Y, Wang X, Wang S. Antitumor effects of icaritin and the molecular mechanisms. *Discovery Medicine*. 2020;29(156):5–16.
 43. Li X, Ai H, Sun D, Wu T, He J, Xu Z, et al. Anti-tumoral activity of native compound morelloflavone in glioma. *Oncology Letters*. 2016;12(5):3373–7.
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.5094>
 44. Pang X, Yi T, Yi Z, Cho SG, Qu W, Pinkaew D, et al. Morelloflavone, a biflavonoid, inhibits tumor angiogenesis by targeting rho GTPases and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Cancer Research*. 2009;69(2):518–25.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-2531>
 45. Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, Kobayashi H, Nomoto K, Orita K. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984;11(2):131–55.
[https://doi.org/10.1016/0305-7372\(84\)90005-7](https://doi.org/10.1016/0305-7372(84)90005-7)
 46. Price LA, Wenner CA, Sloper DT, Slaton JW, Novack JP. Role for toll-like receptor 4 in TNF-alpha secretion by murine macrophages in response to polysaccharide Krestin, a *Trametes versicolor* mushroom extract. *Fitoterapia*. 2010;81(7):914–9.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.06.002>
 47. Xu H, Qi Z, Zhao Q, Xue J, Zhu J, He Y, et al. Lentinan enhances the antitumor effects of Delta-like 1 via neutrophils. *BMC Cancer*. 2022;22(1):918.
<https://doi.org/10.1186/s12885-022-10011-w>
 48. Hussein Zaki A, Haiying B, Mohany M, Al-Rejaie SS, Abugammie B. The effect mechanism of ergosterol from the nutritional mushroom *Leucocalocybe mongolica* in breast cancer cells: Protein expression modulation and metabolomic profiling using UHPLC-ESI-Q. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2024;32(5):102045.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102045>
 49. Narayanan S, de Mores AR, Cohen L, Anwar MM, Lazar F, Hicklen R, et al. Medicinal Mushroom Supplements in

- Cancer: A Systematic Review of Clinical Studies. *Current Oncology Reports*. 2023; 25(6):569–87.
<https://doi.org/10.1007/s11912-023-01408-2>
50. Bailly C, Gao JM. Erinacine A and related cyathane diterpenoids: Molecular diversity and mechanisms underlying their neuroprotection and anticancer activities. *Pharmacological Research*. 2020; 159:104953.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104953>
 51. Atmaca H, Camli Pulat C, Ilhan S, Kalyoncu F. Hericium erinaceus Extract Induces Apoptosis via PI3K/AKT and RAS/MAPK Signaling Pathways in Prostate Cancer Cells. *Chemistry and Biodiversity*. 2024;21(12):e202400905.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202400905>
 52. Abugomaa A, Elbadawy M, Ishihara Y, Yamamoto H, Kaneda M, Yamawaki H, et al. Anti-cancer activity of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) against dog bladder cancer organoids. *Frontiers of Pharmacology*. 2023;14:1159516.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1159516>
 53. Liu Y, Guo ZJ, Zhou XW. Chinese Cordyceps: Bioactive Components, Antitumor Effects and Underlying Mechanism-A Review. *Molecules*. 2022;27(19):6576.
<https://doi.org/10.3390/molecules27196576>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.В. Гасанова — научное обоснование, анализ данных, написание рукописи, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; П.А. Иванов — анализ данных и редактирование рукописи; М.Н. Репина — сбор и обработка материала, поиск и анализ литературы, написание и редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Гасанова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-5086-5254>
tv.gasanova@belozersky.msu.ru

Иванов Петр Алексеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0305-8021>
regaflight@gmail.com

Репина Мария Николаевна
<https://orcid.org/0009-0005-5644-3438>
rep-masha@yandex.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-255>

УДК 615.453.43



ЛИПОСОМЫ ИЗ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА ДЛЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Е.В. Федотова^{1,2✉}, Н.В. Скворцов¹, И.Е. Перевозников¹, Н.Ю. Роговская¹, А.А. Бардин¹, П.П. Бельтюков¹, В.Н. Бабаков¹, Д.В. Криворотов¹, А.С. Радилов¹

¹ Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия

² Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Лимфатический путь доставки может быть перспективен для липофильных химиотерапевтических и иммуномодулирующих средств, применяемых при лечении онкологических заболеваний. Носители на основе липидов (например, липосомы) могут не только повысить растворимость и стабильность лекарственных средств, но и защитить их от разложения в желудочно-кишечном тракте. Исследование возможности лимфатической доставки липосомами биологически активных веществ позволит в дальнейшем повысить эффективность многих липофильных препаратов.

Цель. Изучение перспектив применения липосом первого поколения (без холестерина) из соевого лецитина в качестве возможного лимфатического носителя для биологически активных веществ.

Материалы и методы. Получены липосомы из соевого лецитина, содержащие зеленый флуоресцентный белок GFP (с максимумом флуоресценции при длине волны 506 нм), методом гидратации/регидратации тонкой пленки. Для модификации некоторых липосом использовали раствор хитозана в концентрациях 1, 0,5 и 0,1%. Визуализация включения GFP в липосомы проведена методом конфокальной микроскопии. Исследования *in vivo* проводили в 3 группах самок мышей линии Balb/c возрастом 11–13 недель (по 3 животных в группе): контрольная группа; группа, получающая нативный флуоресцентный белок, и группа с исследуемой конструкцией (липосома, содержащая флуоресцентный белок). После введения проведен забор тонкой кишки, ее подготовка и окрашивание криосрезом. Анализ клеточной суспензии проведен на проточном цитофлуориметре CytoFLEX в конфигурации V5-B5-R3.

Результаты. При оценке полученных методом гидратации тонкой пленки липосом с использованием конфокальной микроскопии установлено, что большинство частиц имело размеры в диапазоне 1–5 мкм. Включение модельного белка в липосомы, как показали результаты измерения его содержания до и после формирования липосом, составило не менее 60%. В эксперименте на мышах *in vivo* выявлено, что внутрижелудочное введение липосом с флуоресцентным белком позволяет обеспечить доставку белка в стенку кишечника.

Выводы. Применение метода гидратации тонкой пленки позволило получить липосомы из соевого лецитина. Методом конфокальной микроскопии проведена оценка размера полученных липосом и качественно оценено включение в них зеленого флуоресцентного белка. Включение хитозана в оболочку липосом приводило к значительной агрегации конечного продукта, что может приводить к снижению эффективности доставки липосом в клетки. Конфокальная микроскопия криосрезом и цитофлуориметрический анализ клеточных суспензий, полученных из фрагментов тонкой кишки, показали, что примененная система позволяет доставить флуоресцентный белок и, вероятно, неразрушенные липосомы в стенку кишечника.

Ключевые слова: липосомы; соевый лецитин; система доставки; зеленый флуоресцентный белок; лимфатическая доставка; конфокальная микроскопия

Для цитирования: Федотова Е.В., Скворцов Н.В., Перевозников И.Е., Роговская Н.Ю., Бардин А.А., Бельтюков П.П., Бабаков В.Н., Криворотов Д.В., Радилов А.С. Липосомы из соевого лецитина для лимфатической доставки биологически активных веществ. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):320–327. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-255>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 11 от 11.02.2025).

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

✉ Федотова Елена Викторовна arabka2008@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2025 **После доработки:** 20.05.2025 **Принята к публикации:** 15.07.2025 **Online first:** 20.08.2025

SOY LECITHIN-BASED LIPOSOMES FOR LYMPHATIC DELIVERY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Elena V. Fedotova^{1,2✉}, Nikita V. Skvortsov¹, Ilya E. Perevznikov¹, Nadezhda Yu. Rogovskaya¹, Alexander A. Bardin¹, Petr P. Beltyukov¹, Vladimir N. Babakov¹, Denis V. Krivorotov¹, Andrey S. Radilov¹

¹ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovsky, Leningrad region, Russia

² ITMO University, St. Petersburg, Russia

Introduction. The targeted delivery of lipophilic chemotherapeutic and immunomodulatory agents through the lymphatic system is a promising approach in cancer treatment. Lipid-based carriers (e.g., liposomes) are able to not only to enhance the solubility and stability of drugs,

© Е.В. Федотова, Н.В. Скворцов, И.Е. Перевозников, Н.Ю. Роговская, А.А. Бардин, П.П. Бельтюков, В.Н. Бабаков, Д.В. Криворотов, А.С. Радилов, 2025

but also to ensure their protection from degradation in the gastrointestinal tract. Research into the potential of lymphatic delivery of bioactive substances using liposomes can further improve the effectiveness of lipophilic drugs.

Objective. To study the prospects for using first-generation soy lecithin-based liposomes (cholesterol-free) as a lymphatic carrier for biologically active substances.

Materials and methods. Liposomes were prepared from soy lecithin containing green fluorescent protein GFP (with a maximum fluorescence at a wavelength of 506 nm) using the method of thin-film hydration/rehydration. Some liposomes were modified by 1%, 0.5%, and 0.1% chitosan solutions. The GFP incorporation into the liposomes was visualized using confocal microscopy. *In vivo* studies were conducted in three groups of female Balb/c mice aged 11–13 weeks (three animals in each): a control group; a group receiving native fluorescent protein, and a group with the design formulation (liposomes containing fluorescent protein). After intake, the small intestine was retrieved followed by its preparation and cryosection staining. The analysis of the cell suspension was performed using a CytoFLEX V5-B5-R3 flow cytometer.

Results. The confocal microscopy study found the particle size of the liposomes obtained by the thin-film hydration method to range within 1–5 μm . The incorporation of the model protein into the liposomes, as evidenced by its content before and after the liposome formation, was at least 60%. *In vivo* experiments on mice found that intragastric administration of fluorescent protein-containing liposomes enables successful protein delivery to the intestinal wall.

Conclusions. Soy lecithin-based liposomes were obtained using the thin-film hydration method. Confocal microscopy was used to evaluate the size of the obtained liposomes and to assess qualitatively the incorporation of green fluorescent protein. The incorporation of chitosan into the liposome shell resulted in a significant aggregation of the final product, which may reduce the effectiveness of liposome delivery to cells. Confocal microscopy of cryosections and cytofluorometry of cell suspensions obtained from small intestine fragments showed the capacity of the engineered system to deliver fluorescent protein and, possibly, intact liposomes to the intestinal wall.

Keywords: liposomes; soy lecithin; delivery system; green fluorescent protein; lymphatic delivery; confocal microscopy

For citation: Fedotova E.V., Skvortsov N.V., Perevoznikov I.E., Rogovskaya N.Yu., Bardin A.A., Beltyukov P.P., Babakov V.N., Krivorotov D.V., Radilov A.S. Soy lecithin-based liposomes for lymphatic delivery of biologically active substances. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):320–327. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-255>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study adhered to ethical guidelines for the use of animals in research, specifically those outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Purposes. The study was approved by the Bioethics Committee of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology (protocol No. 11 of 11 Feb. 2025).

Potential conflict of interest: Andrey S. Radilov is a member of the Editorial Board of *Extreme Medicine*. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Elena V. Fedotova arabka2008@mail.ru

Received: 12 Feb. 2025 **Revised:** 20 May 2025 **Accepted:** 15 July 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

При приеме внутрь многие лекарственные вещества (ЛВ) могут расщепляться ферментами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), плохо всасываются в тонком кишечнике и подвергаются метаболизму при первом прохождении через печень. Для таких препаратов используют различные микро- и наноносители на основе липидов с целью их защиты от деградации под воздействием компонентов пищеварительных соков, для контроля высвобождения, в целях коррекции распределения и повышения биодоступности, а также для целенаправленной доставки препарата к месту действия [1]. Модификация лекарственного препарата путем конъюгации с липидами (жирными кислотами, глицеридами и фосфолипидами) позволяет повысить его липофильность и, как следствие, обеспечить увеличение биодоступности [2]. Однако следует иметь в виду, что в этом случае необходимо доказать, что препарат, конъюгированный с липидами, как минимум так же эффективен, как и оригинальный препарат. В некоторых случаях возможно повысить биодоступность лекарственного препарата за счет поверхностно-активных веществ. Например, каприлат натрия может способствовать повышению биодоступности некоторых лекарственных препаратов за счет увеличения проницаемости через кишечный эпителий путем парацеллюлярного транспорта [3].

В последние несколько лет активно изучается возможность разработки лимфатических систем достав-

ки различных препаратов энтерально, минуя эффект «первого прохождения» через печень [4–6]. Такой путь поступления может способствовать увеличению биодоступности. Данная стратегия особенно интересна для доставки антигенов в лимфатические узлы и повышения адаптивного иммунного ответа, вызванного вакцинами. Традиционная системная химиотерапия требует использования высоких доз препаратов и является зачастую неэффективной для их доставки в лимфатическую систему. Разработка носителей для лекарственных препаратов, нацеленных на лимфоциты — уникальная возможность повысить эффективность терапии против ВИЧ/СПИД [7].

В настоящее время известно большое число разнообразных носителей, которые могут быть перспективными для лимфатической доставки лекарственных препаратов (рис. 1). При этом носитель должен длительное время циркулировать в крови, удерживать лекарственное средство до тех пор, пока не будет достигнуто его накопление в органе-мишени [8–10]. Кроме того, включенное в носитель ЛВ не должно терять свою активность во время циркуляции. При выборе носителя лекарственного вещества следует помнить, что эффективность интернализации в клетке зависит от его размера, формы и заряда. Например, наноразмерные носители лучше контактируют с биологическими мембранами, чем эти же носители микронного размера [9]. Системы доставки ЛВ на основе полимеров не всегда являются подходящими кандидатами для лимфатической доставки. Некоторые заряженные

полимеры (например, хитозан) могут связываться с клетками слизистой оболочки кишечника за счет нековалентных электростатических взаимодействий, водородных связей и ван-дер-ваальсовых сил [11].

Из всех наноносителей на основе липидов наиболее перспективными являются липосомы, поскольку по сравнению с другими наночастицами на основе липидов они позволяют не только инкапсулировать и защищать лекарственные препараты от деградации, но и усиливать их всасывание в кишечнике [4, 12].

Липосомы — это везикулярные системы доставки сферической формы, содержащие в составе липиды, в которых фосфолипидный бислой расположен между двумя гидрофильными слоями [13].

Механизмы доставки макромолекул, «упакованных» в липосомы, по-видимому, могут различаться в зависимости от размеров липосом. Микрочастицы, в том числе гигантские липосомы, имеющие линейные размеры, близкие к размерам хиломикронов, не способны проникать в кровеносные капилляры, размер пор которых составляет около 60 нм. При этом возможность прохождения микрочастиц через слизистый слой кишечника экспериментально подтверждена на лабораторных грызунах как для бионедegradуемых частиц латекса или полистирола [14, 15], так и для крупных липосом размером до 10 и более микрометров [16]. В качестве одного из возможных путей, по которому микроразмерные частицы проникают через кишечный барьер, рассматривается поглощение их через микроскладчатые (microfold) М-клетки. Несмотря на то что популяция М-клеток среди общего числа клеток невелика (~1%), их положение и особенности микроокружения таковы, что они способны обеспечивать транцитоз микрочастиц, бактерий, вирусов, липополисахаридов и т.п. Это связано с особенностями их структуры и микроокружения (уменьшенная плотность гликокаликса, меньшая выраженность щеточной каймы и микроворсинок), что обуславливает их способность поглощать микрочастицы, размеры которых превышают 200 нм — максимальный размер липидных комплексов (мицелл), способных поглощаться энтероцитами.

Считается, что главной функцией М-клеток является доставка антигенов для последующего процессинга и их представления гетерогенной популяции лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, составляющих комплекс клеток иммунной системы, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ). Вместе с тем известно, что доставка, например, циклоспорина А в крупных липосомах (~10 мкм) при внутрижелудочном введении крысам приводит к увеличению биодоступности этого лекарственного препарата более чем в 9 раз [16, 17]. Следует отметить, что, например, для белковых антигенов данный путь доставки является наиболее перспективным, поскольку в этом случае доставка антигена происходит непосредственно в лимфоидную ткань ЖКТ. При переходе крупных липосом в результате транцитоза в подслизистый слой часть из них может по лимфатическим сосудам попадать и в другие части сосудистой системы, в том числе системный кровоток.

Цель исследования — изучение перспектив применения липосом первого поколения (без холестерина) из соевого лецитина в качестве носителя для возможной лимфатической доставки биологически активных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использовали соевый лецитин (Ультралек Р, ADM, США), рекомбинантный зеленый флуоресцентный белок zFP506 (ZsGreen1), полученный в трансфицированных плазмидой pAAV-ZsGreen1 Vector (Takara Bio) клетках HEK293 (Thermo Fisher), гексан (чда, «Вектон», Россия), 0,05 М раствор двузамещенного фосфорнокислого натрия (чда, «Вектон», Россия), 0,05 М раствор однозамещенного фосфорнокислого натрия, 0,1 М хлористоводородная кислота («Вектон», Россия), 0,01 М фосфатно-солевой буфер (PBS) — pH 7,3, содержащий 0,137 М NaCl и 0,0027 М KCl («Биолот», Россия), раствор Дульбекко без Ca и Mg («Биолот», Россия), бычий сывороточный альбумин (BSA) (Sigma-Aldrich), формалин нейтральный 10% («Синтакон», Россия).



Рисунок подготовлен авторами в графическом редакторе Mermaid по данным [4–11]

Рис. 1. Перспективные носители для лимфатической доставки лекарственных веществ

Получение липосом методом гидратации/регидратации тонкой пленки

В круглодонной колбе 100 мг соевого лецитина растворяли в 20 мл гексана, служившего в качестве растворителя. Полученную смесь выпаривали на ротаторном испарителе (Heidolph, Германия) до образования тонкой пленки (температура водяной бани 45 °С, давление 65 мбар). Зеленый флуоресцентный белок (GFP) из исходного раствора доводили до концентрации 5 мг/мл в 50 мл 0,01 М натриевого фосфатного буфера (pH 7,4). Включение белка в липосомы происходило пассивно при формировании липосом из полученного раствора GFP в колбе при постоянном перемешивании на магнитной мешалке (Heidolph, Германия) при 400 об/мин (4 ч при комнатной температуре) до полной регидратации пленки со стенок. Полученные липосомы центрифугировали на центрифуге (Heidolph, Германия) при скорости вращения ротора 20 000 об/мин в течение 15 мин для осаждения полученных липосом, отбрасывали надосадочную жидкость и однократно промывали деионизированной водой.

Для оценки эффективности включения белка в состав липосом определяли содержание белка по методу Лоури в соответствии с ОФС.1.7.2.0023.15 в растворе до и после формирования липосом. Концентрация белка в растворе снижалась после завершения процесса примерно на 60% по сравнению с исходной, что должно соответствовать эффективности включения GFP.

Приготовление раствора хитозана

Раствор хитозана в концентрациях 1, 0,5 и 0,1% готовили путем растворения сухих навесок в 1%-ном растворе уксусной кислоты. Контроль pH полученных растворов осуществляли при помощи pH-метра, pH полученных растворов составил 5,4.

Получение липосом методом гидратации/регидратации тонкой пленки с введением хитозана

В круглодонной колбе 100 мг соевого лецитина растворяли в 20 мл гексана. Полученный раствор лецитина выпаривали на ротаторном испарителе (Heidolph, Германия) до образования тонкой пленки (температура водяной бани 45 °С, давление 65 мбар). Зеленый флуоресцентный белок концентрации 5 мг/мл растворяли в 50 мл 0,01 М натрий-фосфатного буфера (pH 7,4) и вводили совместно с растворами хитозана выбранных концентраций. Формирование липосом проходило при постоянном перемешивании на магнитной мешалке (Heidolph, Германия) при 400 об/мин в течение 4 часов при комнатной температуре до полной регидратации пленки со стенок. Полученные липосомы центрифугировали (Heidolph, Германия) при 20000 об/мин в течение 15 мин, удаляли надосадочную жидкость и однократно промывали водой.

Конфокальная микроскопия

Проведена конфокальная микроскопия (микроскоп Zeiss «LSM 710», CarlZeiss, Германия; увеличение $\times 63$) с аргоновым лазером $\lambda = 488$ нм. В исследуемых

образцах для визуализации липосом в качестве модельного белка использовали GFP с максимумом флуоресценции при длине волны 506 нм.

Очистка GFP и определение его концентрации

GFP выделяли из клеточного экстракта HEK293, трансфицированных плазмидой pAAV-ZsGreen1 Vector (Takara Bio) с использованием метода спиртовой экстракции и осаждения сульфатом аммония, описанного в статье [18].

Исследования *in vivo*

Работа проведена с использованием мышей самок линии Balb/c, распределенных на 3 группы по 3 мыши:

группа 1 — контрольная группа;

группа 2 — животные получали нативный флуоресцентный белок;

группа 3 — животные получали суспензию с исследуемой конструкцией (липосомы без хитозана, содержащие GFP).

Выбор такого количества подопытных животных в группах является достаточным для оценки характера и частоты проявления регистрируемых эффектов. Возраст животных к началу эксперимента составлял 11–13 недель, масса тела не отклонялась от среднего значения по всем экспериментальным группам больше чем на 20%.

Подопытным мышам вводили липосомы без хитозана с GFP или водный раствор GFP в соответствии с описанием, приведенным выше. В контрольной группе были интактные мыши. В полученных от животных клеточных суспензиях оценивали наличие флуоресцентного свечения GFP методом проточной цитометрии.

Процедура внутрижелудочного введения выполнена квалифицированными специалистами с использованием зонда. Объем введения был одинаков для всех животных и составлял 300 мкл. Концентрация GFP в водном растворе, использованном для введения мышам, определена методом Лоури и составляла 0,86 мг/мл. Такой же раствор GFP использовали при изготовлении липосом. В исследуемых образцах эффективность включения GFP в липосомы составила не менее 60%.

Через 3 ч после введения раствора GFP или липосом с GFP мыши были подвергнуты эвтаназии путем цервикальной дислокации. После вскрытия брюшной полости извлекали фрагмент тонкой кишки длиной 2 см на удалении 1 см от желудка и переносили в отдельную пробирку объемом 5 мл, содержащую PBS.

От каждого фрагмента кишки отделяли часть длиной в 1 см и разрезали вдоль, чтобы получить препарат прямоугольной формы.

Приготовление и окрашивание криосрезов тонкой кишки

Неразрезанные фрагменты тонкой кишки длиной 1 см отмывали в PBS, разрезали на фрагменты длиной 0,5 см и заключали в гель Tissue-Tek® O.C.T. Compound (Sakura Finetek, Япония), наполняя гелем изнутри для сохранения структуры криосрезов. Образцы

замораживали в жидком азоте и нарезали при помощи криотома (SLEE medical, Германия). Криосрезы толщиной 10 мкм помещали на предметное стекло, дважды промывали PBS и фиксировали в нейтральном формалине (3,7%) в течение 30 мин. Фиксированные образцы дважды промывали PBS и пермеабелизовали 0,1% раствором Triton X-100 на PBS с 1% BSA в течение 30 мин, после чего дважды промывали PBS с 1% BSA.

Для визуализации клеток при конфокальной микроскопии F-актин клеточного цитоскелета окрашивали флуоресцентным красителем Alexa Fluor 594 phalloidin (Invitrogen, США), разведенным в PBS с 1% BSA в соотношении 1:40, затем 30 мин и инкубировали в темноте. После этого образцы дважды промывали PBS с 1% BSA и заключали в ProLong Gold antifade reagent (Invitrogen, США). Хранили препараты в темноте при температуре 2–6 °C.

Проточная цитометрия

После отмывки препарата от слизи и крови в кювете с раствором PBS его переносили на клеточное сито с сечением ячеек 40 мкм с внесенным в него 1 мл раствора Дульбекко («Биолот») и получали клеточную суспензию путем протирания. Затем суспензию дважды отмывали раствором Дульбекко с центрифугированием (8 мин, 800 об/мин). Отмытый осадок клеток ресуспендировали в объеме 400 мкл раствора Дульбекко.

Анализ клеточной суспензии проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX в конфигурации V5-B5-R3 (Beckman Coulter, США). Для каждого образца набирали по 50 000 событий (для контрольных образцов не менее 20 000) в режиме скорости подачи образца 10 мкл/с.

Подсчет количества клеток, содержащих GFP, проводили с использованием стандартных детекторов прямого и бокового светорассеяния (для определения морфологических характеристик клеток: линейного размера и сложности внутриклеточной структуры соответственно), а также пригодного для визуализации GFP светофильтра (канал FITC).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы методику формирования липосом выбирали по следующим критериям.

1. В процессе получения носителя могут использоваться только щадящие методики по отношению к ЛВ (т.е. в ходе получения системы доставки не следует использовать растворители, способные изменить свойства ЛВ; необходимо минимизировать внешнее воздействие: температура, ультразвук, высокие скорости перемешивания и т.д.).

2. Размер частиц системы доставки должен быть менее 10 мкм.

3. Система доставки должна содержать биосовместимые нетоксичные компоненты.

4. Полученная система после приема внутрь должна обеспечивать доставку упакованного ЛВ в подслизистый слой кишечника, в том числе, возможно, путем транспорта через лимфатические сосуды.

В настоящее время существенно расширен спектр различных модифицированных липосом. Считается, что полимерные покрытия повышают способность

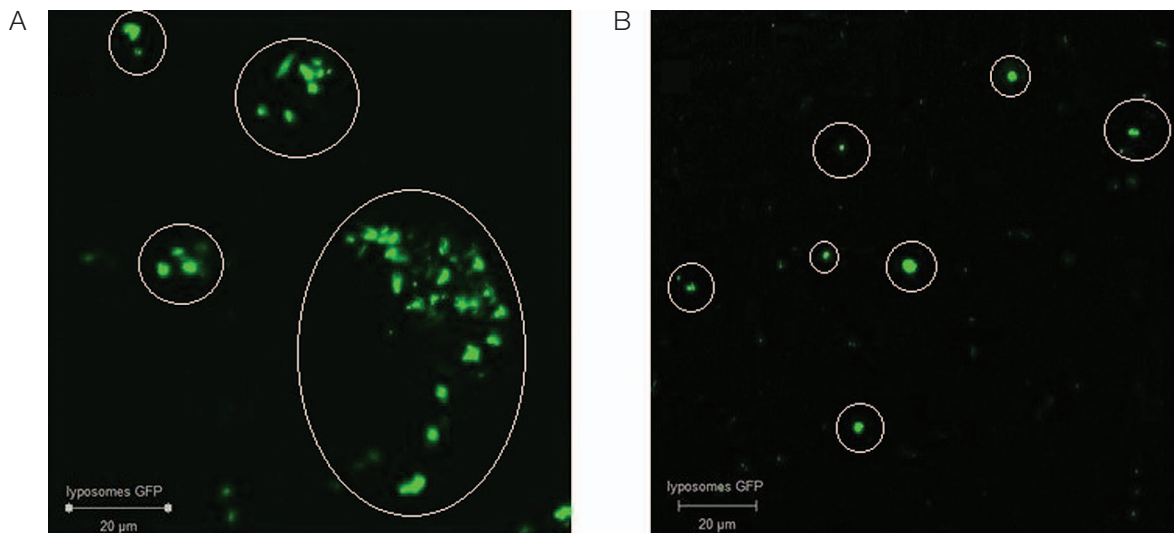
липосом преодолевать эпителиальный барьер. Для этого широко используются хитозаны и их производные. Хитозан при взаимодействии с мембранными белками способен стимулировать конформационные изменения белковых молекул, которые могут приводить к увеличению парацеллюлярного транспорта биологически активных молекул. Вместе с тем далеко не всегда нанесение на липосомы гидрофильных полимеров приводит к положительному эффекту (например, не всегда достигается защита от деградации таких липосом пищеварительными ферментами). Липосомы, имеющие в своем составе хитозан, чувствительны к изменению pH и могут агрегировать в желудочно-кишечном тракте, что, в свою очередь, может стать причиной снижения всасывания препарата. Эффект был продемонстрирован на примере перорального введения циклоспорина А, включенного в липосомы, модифицированные хитозаном [19].

В ходе работы были сформированы два варианта липосом: со встроенным в липосомы хитозаном (для повышения мукоадгезивных свойств) и без модификации. В исследовании были апробированы несколько концентраций полимера (1%-, 0,5%-, 0,1%-ный раствор хитозана в уксусной кислоте). Как оказалось, введение хитозана в состав липосом во всех выбранных концентрациях может приводить к их сильной агрегации (рис. 2А), что существенно уменьшает перспективы их использования в качестве системы доставки. Наиболее логичным решением проблемы агрегации может стать применение ультразвукового воздействия на частицы в ходе их формирования. Однако, согласно выбранным нами критериям формирования липосом, такое воздействие недопустимо. Поэтому в дальнейшем нами для исследований *in vivo* была выбрана система доставки без каких-либо модификаций. Размеры полученных липосом без хитозана имели стабильный линейный размер 1–5 мкм (рис. 2Б), агрегация при этом отсутствовала.

При анализе результатов цитофлуориметрии за уровень аутофлуоресценции по каналу FITC, которая всегда присутствует в биологических объектах, приняли значение, соответствующее группе контроля, — оно составляло около 1% от родительской популяции клеток во всех исследованных образцах (рис. 3А). В образцах клеточных суспензий от мышей из группы, получившей GFP без липосом, количество событий, соответствующих флуоресценции GFP, не превышало уровня аутофлуоресценции в контроле (рис. 3Б).

В образцах клеток кишечника, полученных от животных из группы, получивших GFP в липосомах, наблюдали существенное увеличение событий, соответствующих свечению GFP, — до 8–10% от родительской популяции клеток (рис. 3В).

Методом конфокальной микроскопии показано, что молекулы GFP, упакованные в липосомы, не разрушаются в желудке и могут быть доставлены в клетки кишечника (рис. 4В). Перспективы дальнейшего использования примененной системы доставки зависят от эффективности действия упакованного в липосомы ЛВ и его физико-химических характеристик. Кроме того, в дальнейшем предполагается модификация липосом нанесением Pluronic 127 на их оболочку. Известно, что данный лиганд способствует улучшению



Фотографии выполнены авторами

Рис. 2. Конфокальные микрофотографии липосом с GFP: А — с покрытием хитозаном; В — выбранная методика без модификаций; метка — липосомы с GFP

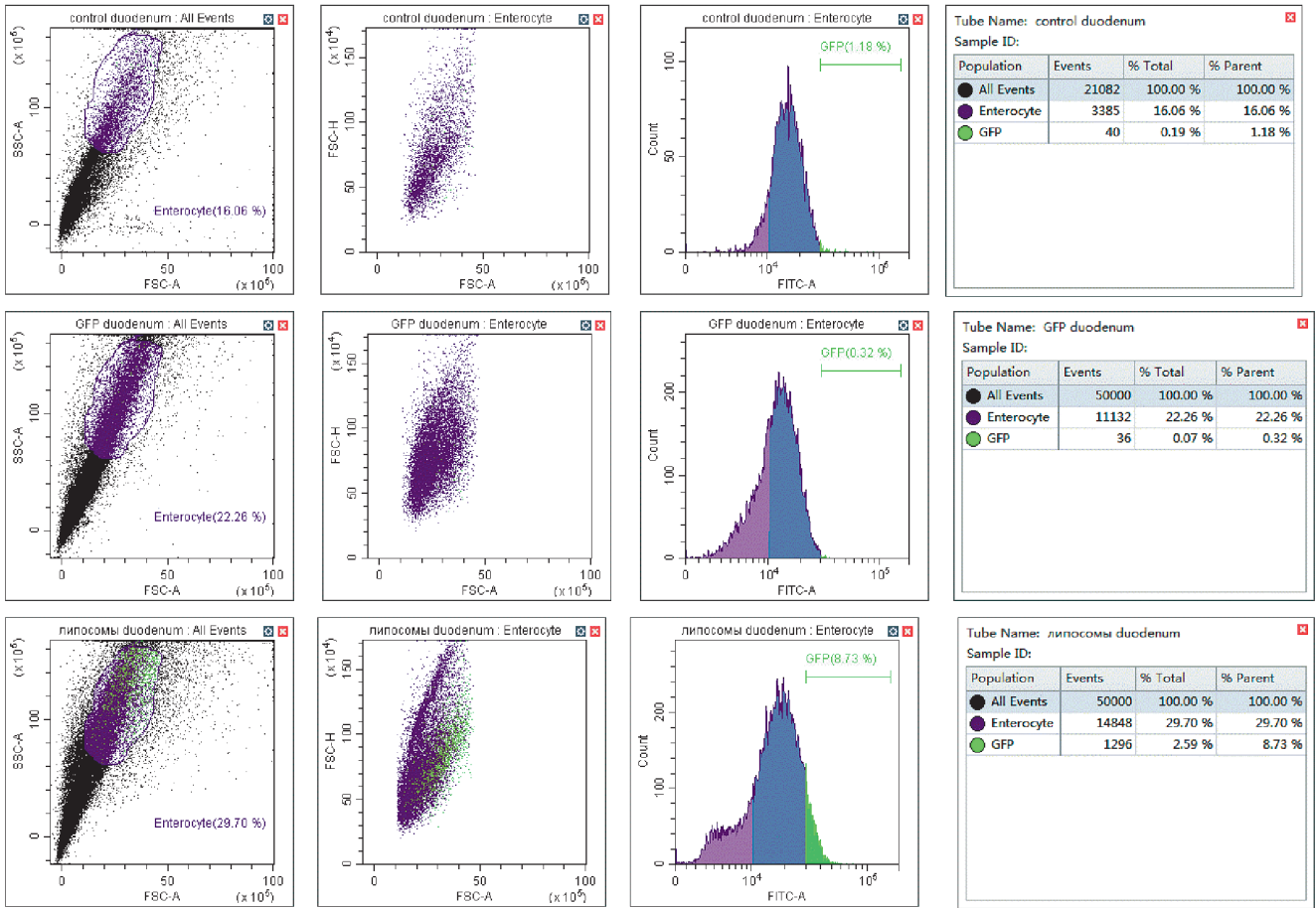
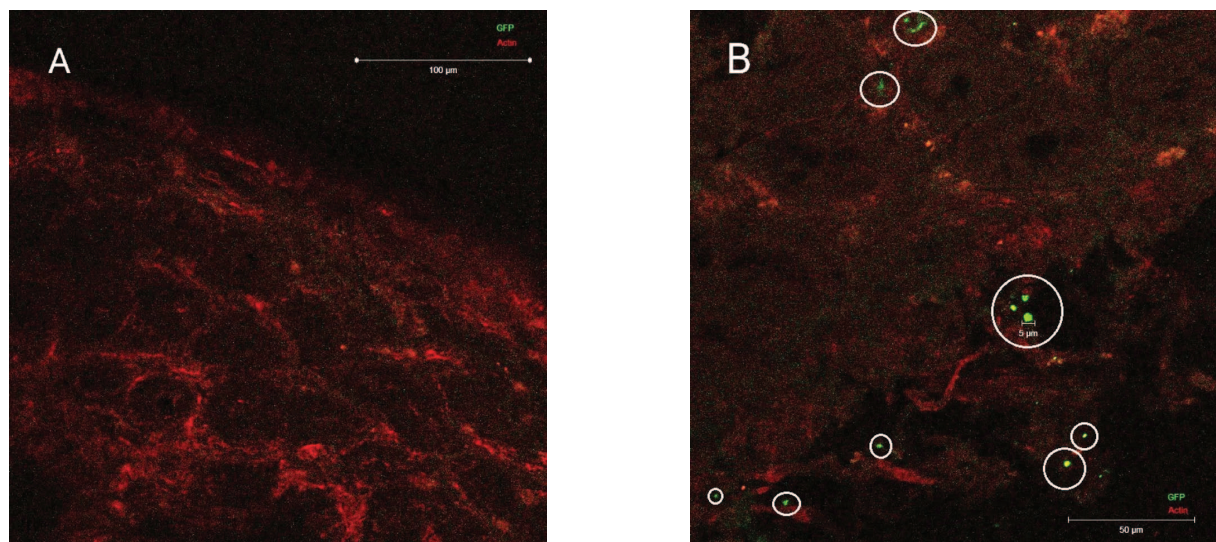


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Результаты проточной цитометрии для липосом с GFP

захвата липосом энтероцитами и повышению стабильности липосом. Подобная модификация может позволить повысить поглощение системы доставки клетками и обеспечить эффективный транспорт по лимфатической системе. При пероральной доставке

циклоsporина А липосомами с Pluronic 127 была продемонстрирована хорошая стабильность системы доставки в желудочно-кишечном тракте. Выбранный носитель достигал поверхности эпителия, что приводило к высокому всасыванию препарата [19].



Фотография выполнена авторами

Рис. 4. Результаты конфокальной микроскопии стенки кишечника: А — после введения GFP без упаковки в липосомы (отсутствуют комплексы GFP); В — стенка кишечника после введения липосом с GFP; метка — липосомы с GFP

Эффективность доставки макромолекул в составе липосом при приеме внутрь до сих пор не может считаться удовлетворительной. Улучшение доставки липосом в клетки остается одной из важных проблем, которым посвящены текущие научные исследования [20]. Авторами данного исследования использованы наноразмерные липосомы, содержащие холестерин, для доставки мРНК, кодирующей GFP, в клетки Caco-2, часто применяющиеся в качестве модели при оценке доставки ЛВ путем трансцитоза. Публикаций, посвященных доставке макромолекул в составе липосом на биомодели *in vivo*, практически нет. Полученный в ходе нашего исследования результат важен именно с позиции практической оценки применения липосом для доставки макромолекул через ЖКТ.

ВЫВОДЫ

1. Методом гидратации тонкой пленки были получены липосомы из соевого лецитина.
2. Методом конфокальной микроскопии проведена оценка размера полученных липосом и показано включение в них зеленого флуоресцентного белка. Продemonстрировано, что полученные выбранным методом липосомы имеют средний размер 3–5 мкм.

Литература / References

1. McCright J, Naiknavare R, Yarmovsky J, Maisel K. Targeting lymphatics for nanoparticle drug delivery. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:887402. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.887402>
2. Kim H, Kim Y, Lee J. Liposomal formulations for enhanced lymphatic drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;8(2):96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.07.012>
3. Rama A, Govindan I, Kailas AA, Annadurai T, Lewis SA, Pai SR, et al. Drug delivery to the lymphatic system: The road less travelled. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2024;14(6):1–10. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.180277>
4. Ahn H, Park JH. Liposomal delivery systems for intestinal lymphatic drug transport. *Biomaterials Research*. 2016;20(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0083-1>
5. Nishioka Y, Yoshino H. Lymphatic targeting with nanoparticulate system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;47(1):55–64. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00121-6](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00121-6)
6. Yang Q, Forrest L. Drug delivery to the lymphatic system. *Drug Delivery: Principles and Applications*. 2016:503–48. <https://doi.org/10.1002/9781118833322.ch21>
7. Shao J, Kraft JC, Li B, Yu J, Freeling J, Koehn J, et al. Nanodrug formulations to enhance HIV drug exposure in lymphoid tissues and cells: clinical significance and

3. Показано, что нанесение хитозана в выбранных концентрациях на липосомы может приводить к сильной агрегации конечного продукта, что, в свою очередь, может негативно повлиять на его дальнейший захват клетками.

4. Выявление липосом в срезах стенки кишечника свидетельствует о возможности их перехода в подслизистый слой и отсутствии полного разрушения в средах желудочно-кишечного тракта.

5. Методом проточной цитометрии подтверждена доставка флуоресцентного белка в клетки кишечника после внутрижелудочного введения GFP в составе липосом, что подтверждается увеличением доли клеток, обладающих флуоресценцией, соответствующей GFP.

6. В криосрезах кишечника при конфокальной микроскопии выявлены участки флуоресценции, близкие по размерам к примененным в эксперименте липосомам. Вероятно, часть поглощаемых в результате трансцитоза липосом не подвергается биodeградации в течение минимум трех часов после введения.

7. Можно предположить, что такие липосомы могут быть использованы для доставки белков или иных макромолекул в качестве антигенов для иммунизации, опосредуемой клетками лимфоидной ткани ЖКТ. Однако это требует дополнительного подтверждения.

- potential impact on treatment and eradication of HIV/AIDS. *Nanomedicine*. 2016;11(5):545–64.
<https://doi.org/10.2217/nnm.16.1>
8. Singh I, Swami R, Khan W, Sistla R. Lymphatic system: a prospective area for advanced targeting of particulate drug carriers. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014;11(2):211–29.
<https://doi.org/10.1517/17425247.2014.866088>
 9. Cho HY, Lee YB. Nano-sized drug delivery systems for lymphatic delivery. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2014;14(1):868–80.
<https://doi.org/10.1166/jnn.2014.9122>
 10. Porter CJ. Drug delivery to the lymphatic system. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1997;14(4):333–94.
<https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v14.i4.10>
 11. Managuli RS, Raut SY, Reddy MS, Mutalik S. Targeting the intestinal lymphatic system: a versatile path for enhanced oral bioavailability of drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2018;15(8):787–804.
<https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1503249>
 12. Cai S, Yang Q, Bagby TR, Forrest ML. Lymphatic drug delivery using engineered liposomes and solid lipid nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011;63(10–11):901–8.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.05.017>
 13. Nsairat H, Khater D, Sayed U, Odeh F, Al Bawab A, Alshaer W. Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*. 2022;8(5):e09394.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394>
 14. Hodges GM, Carr EA, Hazzard RA, Carr KE. Uptake and translocation of microparticles in small intestine. *Digestive Diseases and Science*. 1995;40:967–75.
<https://doi.org/10.1007/BF02064184>
 15. Donkers JM, Höppener EM, Grigoriev I, Will L, Melgert BN, van der Zaan B, et al. Advanced epithelial lung and gut barrier models demonstrate passage of microplastic particles. *Microplastics and Nanoplastics*. 2022;2(6):2–18.
<https://doi.org/10.1186/s43591-021-00024-w>
 16. Shah NM, Parikh J, Namdeo A, Subramanian N, Bhowmick S. Preparation, Characterization and In Vivo Studies of Proliposomes Containing Cyclosporine A. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2006;6(9):2967–73.
<https://doi.org/10.1166/jnn.2006.403>
 17. Lee MK. Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):264.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030264>
 18. Samarkina ON, Popova AG, Gvozdk EY, Chkalina AV, Zvyagin IV, Rylova YuV, et al. Universal and rapid method for purification of GFP-like proteins by the ethanol extraction. *Protein Expression and Purification*. 2009;65(1):108–13.
<https://doi.org/10.1016/j.pep.2008.11.008>
 19. Chen D, Xia D, Li X, Zhu Q, Yu H, Zhu C, et al. Comparative study of Pluronic® F127-modified liposomes and chitosan-modified liposomes for mucus penetration and oral absorption of cyclosporine A in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;449(1–2):1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.002>
 20. Dürr V, Wohlfart S, Eisenzapf T, Mier W, Fricker G, Uhl P. Oral Delivery of mRNA by Liposomes Functionalized with Cell-Penetrating Peptides. *Applied Nano*. 2023;4:293–308.
<https://doi.org/10.3390/applnano4040017>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.В. Федотова — наработка липосом, написание черновика рукописи, создание и подготовка рукописи; Н.В. Скворцов — испытание липосом на живых объектах, проверка воспроизводимости результатов экспериментов в рамках задач работы; И.Е. Перевозников — выделение и окрашивание клеток Alexa Fluor 594 phalloidin; Н.Ю. Роговская — проведение исследований при помощи конфокальной микроскопии, визуализация результатов исследования и полученных данных; П.П. Бельтюков — контроль в процессе планирования и проведения исследования, критический анализ черновика рукописи, внесение замечаний и исправлений, критический анализ работы на предмет научной новизны; А.А. Бардин — выделение и наработка зеленого флуоресцентного белка для исследования, В.Н. Бабаков — предоставление доступа к необходимым для исследования материалам, реагентам, веществам, лабораторным образцам и животным, Криворотов Д.В. — сбор и анализ данных для работы, критический анализ работы на предмет научной новизны; Радиллов А.С. — постановка задачи исследования, интерпретация данных, дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации.

ОБ АВТОРАХ

Федотова Елена Викторовна, канд. хим. наук
<https://orcid.org/0000-0001-6056-1983>
arabka2008@mail.ru

Скворцов Никита Владиславович
<https://orcid.org/0000-0002-7953-7630>
aelu@yandex.ru

Перевозников Илья Евгеньевич
<https://orcid.org/0009-0000-0190-6558>
perevoznikov@gpech.ru

Роговская Надежда Юрьевна
<https://orcid.org/0000-0002-7054-6100>
nadin-r@mail.ru

Бельтюков Петр Петрович, канд. мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0003-4050-6172>
biochem2005@rambler.ru

Бардин Александр Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-5551-1815>
bardin@gpech.ru

Бабаков Владимир Николаевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-3359-3637>
babakov@gpech.ru

Криворотов Денис Викторович, канд. хим. наук
<https://orcid.org/0000-0002-6077-2534>
denhome@bk.ru

Радиллов Андрей Станиславович, д-р. мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-0776-7434>
a.radilov@icloud.com



МИРОВЫЕ РЕПОЗИТОРИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Г. Титова[✉], Г.А. Трусов, А.В. Баёв, Д.В. Сосин, Д.Н. Нечаев, А.Н. Ломов, В.В. Макаров, В.С. Юдин, С.М. Юдин

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

Введение. Благодаря активному развитию мультиомиксных технологий исследователи получают все больше сведений о генетических и иммунологических данных человека. Для систематизации и хранения такого рода информации используются репозитории, что ускоряет поиск и использование сведений для научных исследований и решения прикладных задач в области медицины.

Цель. Провести анализ мирового опыта эксплуатации репозитория генетических и иммунологических данных человека для определения их функциональных особенностей и роли в развитии популяционной иммунологии и генетики.

Обсуждение. Проанализированы функциональные особенности репозитория генетических и иммунологических данных. Данные о репозиториях, включенных в исследование, были получены из открытых источников. Процесс отбора репозитория включал три этапа: подбор научных публикаций, дедупликация, фильтрация по критериям отбора. Основные критерии последующей оценки репозитория генетических и иммунологических данных человека: объем данных; доступность данных; форматы данных. Поиск сведений о репозиториях и биобанках на территории Российской Федерации проводился по поисковым запросам в сети Интернет. В исследовании было проанализировано 15 крупнейших репозитория генетических и иммунологических данных, из которых 37,5% аффилированы с Великобританией, 43,75% — с США. Для создания и поддержания крупных репозитория, как правило, формируются международные и межинституциональные консорциумы. Доступность репозитория генетической информации обеспечивается комбинацией технологических, организационных и правовых механизмов. Наиболее частыми источниками финансирования репозитория являются государственный бюджет, средства частных фондов и благотворительных организаций, инвестиции фармацевтических компаний. Основные риски, возникающие при эксплуатации репозитория, можно разделить на четыре группы: этические, правовые, биологические и технологические, связанные с обеспечением конфиденциальности данных. В Российской Федерации генетические исследования являются одним из наиболее активно развивающихся направлений науки. В этой связи становятся актуальными задачи безопасного хранения, этичного использования и правовой защиты получаемых данных. Рассмотрены возможные направления для дальнейшего развития национальных репозитория генетических и иммунологических данных, а также возможности дополнительного регулирования обращения с генетическими данными на законодательном уровне.

Выводы. На основании анализа данных определены возможные риски, связанные с функционированием репозитория, предложены различные подходы к их минимизации и оптимизации развития репозитория. В качестве одного из наиболее перспективных направлений рассматривается разработка интеграционных модулей на основе искусственного интеллекта для обработки и аннотирования данных, представленных в стандартизированных протоколах.

Ключевые слова: репозиторий; генетические данные; иммунологические данные; научные исследования; риски; биобанк

Для цитирования: Титова А.Г., Трусов Г.А., Баёв А.В., Сосин Д.В., Нечаев Д.Н., Ломов А.Н., Макаров В.В., Юдин В.С., Юдин С.М. Мировые репозитории, содержащие сведения о результатах популяционных иммунологических и генетических исследований. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):328–340. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-277>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций».

✉ Титова Анастасия Германовна ATitova@cspfmba.ru

Статья поступила: 21.02.2024 **После доработки:** 03.06.2025 **Принята к публикации:** 15.07.2025 **Online first:** 20.08.2025

INTERNATIONAL DATA REPOSITORIES OF POPULATION-BASED IMMUNOLOGICAL AND GENETIC RESEARCH

Anastasia G. Titova[✉], George A. Trusov, Arthur V. Bayov, Dmitry V. Sosin, Denis N. Nechaev, Alexey N. Lomov, Valentin V. Makarov, Vladimir S. Yudin, Sergey M. Yudin

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

Introduction. Due to the active development of multiomics technologies, more and more information about human genetic and immunological research is becoming available. Data repositories are used to systematize and store such information, which facilitates the search and use of information for carrying out scientific research and solving applied problems in the area of medicine.

Objective. To analyze the global experience of using repositories of human genetic and immunological data to define their functional features and role in the development of population immunology and genetics.

Discussion. Functional features of genetic and immunological data repositories were analyzed. The data on the repositories included in the study was obtained from open sources. The selection process for repositories included three stages: selection of scientific publications, de-duplication, and filtering based on selection criteria. The main criteria for the subsequent evaluation of human genetic and immunological data repositories were as follows: data volume, data accessibility, and data formats. The search for information about repositories and biobanks in the Russian Federation was conducted using online search queries on the Internet. The study analyzed 15 largest genetic and immunological data repositories, of which 37.5% are affiliated with the UK and 43.75% are affiliated with the USA. The task of creating and maintaining large

© А.Г. Титова, Г.А. Трусов, А.В. Баёв, Д.В. Сосин, Д.Н. Нечаев, А.Н. Ломов, В.В. Макаров, В.С. Юдин, С.М. Юдин, 2025

repositories is solved, as a rule, by forming international and inter-institutional consortia. The availability of genetic data repositories is ensured by a combination of technological, organizational, and legal mechanisms. The most common sources of repository funding are state budgets, funds from private foundations and charitable organizations, and investments from pharmaceutical companies. The main risks associated with the operation of a repository can be divided into four groups: ethical, legal, biological, and technological risks related to data privacy. In the Russian Federation, genetic research is one of the most rapidly developing scientific directions. As a result, the challenges of secure storage, ethical use, and legal protection of data are acquiring particular importance. The presented review discusses possible directions for further development of national genetic and immunological data repositories, as well as the possibilities of additional regulation of genetic data handling at the legislative level.

Conclusions. The conducted review has identified possible risks associated with repository functioning and proposed various approaches to minimizing these risks and optimizing the development of data repositories. One of the most promising areas is the development of AI-based integration modules for processing and annotating data presented in standardized protocols.

Keywords: repository; genetic data; immunological data; scientific research; risks; biobank

For citation: Titova A.G., Trusov G.A., Bayov A.V., Sosin D.V., Nechaev D.N., Lomov A.N., Makarov V.V., Yudin V.S., Yudin S.M. International data repositories of population-based immunological and genetic research. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):328–340. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-277>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Potential conflict of interest: Sergey M. Yudin is a member of the Editorial Board of *Extreme Medicine*. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Anastasia G. Titova ATitova@cspfmmba.ru

Received: 21 Feb. 2024 **Revised:** 3 June 2025 **Accepted:** 15 July 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сохраняется тенденция к интенсивному развитию и внедрению в рамках научно-исследовательских работ методических решений для проведения популяционных иммунологических и генетических научных исследований человека. Генетические и иммунологические популяционные исследования представляют собой междисциплинарную область, объединяющую генетику, иммунологию, биостатистику и биоинформатику. Иммунология является неотъемлемой частью таких популяционных исследований, поскольку генетические факторы играют ключевую роль в формировании иммунного ответа [1]. Кроме того, изучение генетических вариаций позволяет определять механизмы развития аутоиммунных и инфекционных заболеваний [2]. Актуальным направлением исследований является оценка связи генетической гетерогенности и здоровья человека, включая предрасположенность к развитию различных заболеваний [3].

Основными направлениями популяционных иммунологических и генетических исследований являются выявление генетических особенностей популяции человека (например, адаптивные), определение генетических и молекулярных детерминант заболеваний человека, изучение влияния генетических вариаций на восприимчивость к лекарственным препаратам (фармакогенетика), механизмов формирования иммунного ответа человека и оценка динамики изменений его показателей. В процессе исследований используются данные клинических анализов, методы молекулярной биологии, иммунологии и генетики. Результаты исследований являются значимыми прежде всего для развития такого направления прикладной науки, как персонализированная медицина, включающая разработку новых методов диагностики и оценки индивидуальных рисков, создание персонализированных лекарственных препаратов для терапии и формирование программ по профилактике заболеваний исходя из индивидуальных генетических и иммунологических особенностей человека. На текущий

момент ведущими методическими подходами в области популяционной иммунологии и генетики остаются секвенирование ДНК и РНК, в том числе на уровне отдельных клеток; генотипирование; иммунофенотипирование; биоинформатический анализ и т.д.

Популяционные исследования генетических и иммунологических маркеров являются приоритетным направлением развития медицины, особенно персонализированной. В настоящее время генетический анализ используется для прогнозирования рисков заболеваний, а мониторинг иммунного статуса — для оценки эффективности терапии, причем эти данные можно стандартизировать. Для комплексной оценки здоровья пациента необходимо не только использование генетических и иммунологических данных, но и возможность их интегрировать в единую систему анализа данных по переменным биохимическим и физиологическим показателям. Для интеграции различных количественных/качественных медико-биологических показателей в единые модели оценки здоровья необходима разработка новых методов и стандартов по переменным параметрам (даже от одного и того же пациента), обеспечивающих возможность интерпретации и сравнения сводных данных. Будущее развитие этой области во многом связано с технологическим прогрессом: современные методы полногеномного секвенирования (включая анализ длинных фрагментов и повторов) в сочетании с мощными вычислительными ресурсами позволяют детально исследовать вклад генетической изменчивости и ее взаимодействия с различными факторами в развитие заболеваний. Это не только улучшает наше понимание биологии человека, но и открывает возможности для расширения функционала биомедицинских репозиториях, включающих специализированные базы данных пациентов.

Актуальность темы обусловлена высоким объемом накопленных в результате исследований генетических и иммунологических данных человека, необходимостью их систематизации и обеспечения доступности для научного сообщества. Так, на территории Российской Федерации, по данным домена «Наука



Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса «Домен «Наука и инновации»» (<https://gisnauka.ru>)

Рис. Динамика научно-исследовательских работ в период 2010–2025 гг.

и инновации»¹, в период 2010–2025 гг. было зафиксировано около 15 000 научно-исследовательских работ, в которых упоминались генетические технологии, и около 3000 научно-исследовательских работ, упоминающих секвенирование; соответствующие данные представлены на рисунке.

В настоящее время по всему миру формируются репозитории для хранения генетических и иммунологических данных. Основная задача репозитория заключается в аккумулировании и систематизации данных, связанных с генетической изменчивостью, для последующего анализа и разработки новых методов диагностики и оценки индивидуальных рисков, создания персонализированных лекарственных препаратов для терапии и формирования программ по профилактике заболеваний исходя из индивидуальных генетических и иммунологических особенностей человека.

Создание крупных генетических репозиториях сопряжено с комплексом взаимосвязанных проблем. Во-первых, остро стоят этические вопросы: необходимо получить информированное согласие пациента, обеспечить строгую конфиденциальность его данных, а также информировать пациента о мерах предосторожности для защиты генетической информации на его личных устройствах. Во-вторых, существуют аналитические и технические задачи: постоянно растущие объемы данных требуют непрерывного совершенствования методов их интерпретации и аннотирования, а также разработки подходов для комплексного анализа в рамках различных научных концепций. Это, в свою очередь, диктует необходимость решения проблем управления данными, включая формирование четких правил доступа для квалифицированного персонала и обеспечение надежной безопасности хранения информации. Наконец, при интерпретации результатов важно учитывать биологическую сложность: реализация генетической информации в фенотипические признаки всегда модулируется множеством факторов окружающей среды.

Цель исследования — провести анализ мирового опыта эксплуатации репозиториях генетических и иммунологических данных человека для определения их функциональных особенностей и роли в развитии популяционной иммунологии и генетики.

Для достижения поставленной цели авторами сформулированы основные задачи: анализ мирового

опыта практического применения сведений, хранящихся в репозиториях генетических и иммунологических данных человека для определения функциональных особенностей таких репозиториях; определение возможных рисков, в том числе этических рисков, рисков нарушения конфиденциальности персональных данных и несанкционированного использования, правильности интерпретации и достоверности данных; определение возможных путей устранения рисков; формирование предложений для повышения уровня внедрения результатов генетических и иммунологических исследований в практическую медицину.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании представлен анализ деятельности существующих репозиториях генетических и иммунологических данных по сведениям, полученным из открытых источников. Согласно полученным из открытых источников данным было отобрано 15 репозиториях на основании наибольших показателей реферируемости в профессиональной среде, частоты упоминания в научных публикациях, данных консорциумов и в результате анализа официальных веб-ресурсов. Процесс отбора репозиториях включал трехэтапную стратегию: подбор научных публикаций, дедупликацию, фильтрацию по критериям отбора.

На основе данных PubMed и Google Scholar была сформирована подборка, включающая более 100 научных публикаций за период 2018–2024 гг. по ключевым запросам: «genetic data repository», «immunological data repository».

Исходный пул публикаций был проанализирован и отсортирован по частоте упоминаний, в результате чего был сформирован предварительный перечень репозиториях и удалены дублирующиеся репозитории.

Далее были исключены репозитории с недостаточным описанием или закрытым/платным доступом. На следующем этапе отбора учитывали следующие критерии: объем данных (более 500 значений), географическая репрезентативность (в исследование включены репозитории из 4 стран: США, Великобритания, Испания, Нидерланды), степень доступности данных (открытый/закрытый/платный доступ или только для сотрудников организации-разработчика), применение международных стандартов для хранения

¹ Домен «Наука и инновации». <https://gisnauka.ru/> (дата обращения: 10.04.2025).

данных (репозитории, содержащие данные в наиболее распространенных форматах, например vcf).

Для дальнейшего анализа выделены основные критерии оценки репозитория генетических и иммунологических данных человека, а именно: объем данных (количество и разнообразие хранимых данных); доступность данных (открытость доступа, лицензирование); форматы данных (поддерживаемые форматы файлов).

Для анализа деятельности репозитория отобраны ресурсы, сформированные на территориях различных стран и действующие на момент проведения исследования.

Поиск сведений о репозиториях и биобанках на территории Российской Федерации проводился в сети Интернет по поисковым запросам: «репозиторий генетических данных», «репозиторий иммунологических данных».

Несмотря на наличие множества репозитория, включенные в исследование ресурсы представляли собой наиболее значимые и востребованные для научного сообщества системы. Ограничение анализируемой выборки связано с необходимостью включения в нее информационных ресурсов только репозитория с хорошо документированными данными. Итоговая выборка охватывает глобальные и нишевые платформы, релевантные для дальнейшего анализа генетической или иммунологической информации в рамках научных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В список отобранных репозитория было включено 15 информационных ресурсов: IGSR, AFND, GWAS, gnomAD, NCBI GEO, BBMRI-NL, FHLdb, AIRR Data Commons, EGA, IEDB, OMIM, NIDDK Central Repository, ArrayExpress, ENA, dbGaP [4–16]. Среди них 1 (6,25%) репозиторий был создан в Нидерландах, 2 (12,5%) — в Испании, 6 (37,5%) — в Великобритании и 7 (43,75%) — в США.

Для создания и поддержания крупных репозитория, как правило, формируются международные и межинституциональные консорциумы. Наиболее частыми источниками финансирования репозитория являются средства государственного бюджета (представляющие значительную часть), частных фондов и благотворительных организаций, инвестиции фармацевтических компаний. Так, в США финансирование таких исследований осуществляется Национальным институтом здравоохранения (NIH), свой вклад вносят частные фонды и благотворительные организации. Фармацевтические компании также выделяют финансирование, так как они заинтересованы в результатах генетических исследований, которые могут помочь в разработке новых лекарственных препаратов.

Генетические и иммунологические популяционные исследования являются фундаментальной основой для развития современной медицины: разработки новых методов диагностики, терапии и профилактики заболеваний.

Доступность данных в репозиториях — это одно из ключевых условий для проведения научных исследований, поскольку их использование позволяет обеспечивать: воспроизводимость исследований,

проведение сравнительного анализа, разработку новых инструментов и методов. Именно открытый доступ к данным стимулирует создание новых алгоритмов и программного обеспечения для их анализа. Доступность репозитория генетической информации обеспечивается комбинацией технологических (стандартизованные форматы данных, техническая инфраструктура), организационных (метаданные и аннотации) и правовых механизмов (персональные данные и этические аспекты). Самый распространенный в настоящее время вид доступа к данным — веб-интерфейсы. Такой доступ может быть бесплатным или платным (лицензионным). Например, данные из IGSR общедоступны и могут свободно распространяться [4].

Описание характеристик ведущих генетических репозитория

Проведен обзор открытых источников с целью сравнения репозитория генетических и иммунологических данных человека. В соответствии с предварительно определенными критериями оценки были идентифицированы 15 ведущих репозитория, обладающих значительными массивами данных. Сформирован перечень сводных данных для каждого отобранного репозитория, который приведен в таблице. В перечень также включены ссылки на основополагающие статьи, описывающие структуру, назначение и особенности функционирования репозитория, если такие ссылки были указаны на их официальных сайтах.

Среди 15 указанных репозитория 1 (6,25%) разработан в Нидерландах, 2 (12,5%) — в Испании, 6 (37,5%) — в Великобритании (1 из которых совместно с Испанией), 7 (43,75%) — в США. В перечне, указанном в таблице 1, 12 (80%) составляют репозитории с открытым доступом к данным и 3 (20%) с закрытым доступом, но с подробным описанием сведений, содержащихся в репозитории. Чаще всего данные для загрузки представлены в формате txt. Однако следует отметить, что в перечень внесены не все существующие в мире репозитории, а только наиболее крупные. Эти репозитории выделяются не только объемом данных, но и открытостью, что способствует международному сотрудничеству и повышению воспроизводимости исследований.

Отдельно следует отметить, что некоторые репозитории предоставляют доступ только к части данных. Однако закрытые информационные ресурсы, специализирующиеся на хранении конфиденциальных данных, также находят свое применение в исследованиях. Содержащиеся в этих базах сведения, по согласованию с их владельцем, обеспечивают доступ к клиническим, фенотипическим и генетическим показателям, что делает их незаменимыми для медицинских исследований, где важна защита частной информации. Также существуют закрытые репозитории, которые не вошли в перечень.

Общие принципы организации генетических репозитория

В ходе исследования установлено, что важными условиями существования качественного репозитория являются:

Таблица. Сводные данные о репозиториях

№	Название репозитория	Направление	Описание	Страна	Объем данных	Доступность данных	Форматы данных для загрузки
1	The International Genome Sample Resource (IGSR) ²	Генетика	Каталог общих генетических вариаций человека, включающий образцы, взятые с согласия людей	Великобритания	2504 образцов из 26 популяций	Открытый доступ	VCF, FASTQ, BAM
2	Allele Frequency Net Database (AFND) ³	Генетика, иммунология	База данных, содержащая частоты аллелей иммунных генов и соответствующие им аллели в различных популяциях	Великобритания	Количество частот — 155 685 (HLA), 6731 (KIR), 4376 (цитокин), 877 (MIC) от 14 264 290 чел. Исследования населения — 1802 человека, данные генов/аллелей — 1786 человек, данные гаплотипа — 684 человек, данные о генотипе — 192 человека	Открытый доступ	CSV
3	The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies (GWAS) ⁴	Генетика	Содержит информацию об ассоциациях генетических маркеров с фенотипами, полезными для фармакогенетики	Великобритания	7083 публикации, 692 444 основные ассоциации и 96 947 полных сводных статистик. Данные сопоставлены с Genome Assembly GRCh38.p14 и dbSNP Build 15	Открытый доступ	TSV, OWL/RDF, EFO
4	The Genome Aggregation Database (gnomAD) ⁵	Генетика	Представляет экзомные последовательности и полные геномы для изучения редких генетических вариантов	США	730 947 экзомных последовательностей и 76 215 полных геномных последовательностей от неродственных индивидуумов с различным происхождением	Открытый доступ	VCF, TSV
5	Gene Expression Omnibus (NCBI GEO) ⁶	Генетика	База данных для профилирования экспрессии генов и профилирования метилирования РНК	США	4348 наборов данных	Открытый доступ	TXT, XML, SOFT, MIAME.
6	Biobanking Netherlands (BBMRI-NL) ⁷	Генетика	Набор данных и «омик»-сигнатур заболеваний	Нидерланды	Генетические, эпигенетические, транскриптомные и метаболомные данные 35 000 образцов из 29 когорт	Закрытый доступ	TXT

² IGSR: The International Genome Sample Resource (проект 1000 Genomes). <http://www.internationalgenome.org/> (дата обращения: 27.11.2024).

³ Allele Frequency Net Database. <http://www.allelefrequenciest.net> (дата обращения: 27.11.2024).

⁴ GWAS: The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (дата обращения: 27.11.2024).

⁵ gnomAD: The Genome Aggregation Database. <https://gnomad.broadinstitute.org/> (дата обращения: 27.11.2024).

⁶ NCBI GEO: Gene Expression Omnibus. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/> (дата обращения: 27.11.2024).

⁷ BBMRI: Biobanking Netherlands. <https://www.bbMRI.nl/> (дата обращения: 28.11.2024).

Продолжение таблицы

№	Название репозитория	Направление	Описание	Страна	Объем данных	Доступность данных	Форматы данных для загрузки
7	Database on the Molecular Basis of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHLdb) ⁸	Генетика, иммунология	База данных вариантов семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза	Испания	Информация о зарегистрированных вариантах в 4 генах, связанных с FHL (<i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STXBP2</i> , <i>STX11</i>), включающих 579 вариантов (в т.ч. миссенс, нонсенс, индел, сплайсинг и т. д.)	Открытый доступ	JSON
8	AIRR Data Commons ⁹	Генетика, иммунология	Данные использования технологий секвенирования для изучения репертуаров антигенов/рецепторов В-клеток и Т-клеток	США	5,2 млрд аннотированных последовательностей, 67 000 клонов, 133 000 отсортированных, одиночных клеток В/Т	Открытый доступ	MIAIRR, YAML/JSON
9	European Genome-phenome Archive (EGA) ¹⁰	Генетика, иммунология	Архивирование и распространение персональных идентифицируемых генетических и фенотипических данных	Великобритания, Испания	11 775 наборов генетических, фенотипических и клинических данных	Закрытый доступ	TAR.GZ
10	The Immune Epitope Database (IEDB) ¹¹	Генетика, иммунология	Ресурс для поиска и экспорта иммунных эпитопов	США	Пептидные эпитопы 1 621 303; непептидные эпитопы 3189; анализ Т-клеток 541 542; анализ В-клеток 1 414 095; анализ лигандов МНС 4 881 627; организмы — источники эпитопа 4579; ссылки 25 400	Открытый доступ	XLSX, CSV, TCB, JSON
11	Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ¹²	Генетика	Постоянно обновляемый каталог генов, генетических нарушений и фенотипических признаков у человека и их взаимосвязи	США	Аутосомных генов 26 080; Х-связанных 1382; Y-связанных 63; митохондриальных 72	Открытый доступ	TXT
12	Central Repository — National Institutes of Health (NIDDK) ¹³	Генетика	Централизованный исследовательский ресурс данных о диабете, заболеваниях пищеварительной системы и почек	США	5767 наборов данных	Закрытый доступ	CSV

⁸ FHLdb: Database of variants of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis syndrome. <https://www.biotoclin.org/FHLdb/> (дата обращения: 28.11.2024).⁹ AIRR Data Commons. <https://docs.airr-community.org/en/stable/index.html> (дата обращения: 28.11.2024).¹⁰ EGA: European Genome-phenome Archive. <https://www.ebi.ac.uk/ega> (дата обращения: 28.11.2024).¹¹ IEDB: The Immune Epitope Database. <https://www.iedb.org/> (дата обращения: 28.11.2024).¹² OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.omim.org/> (дата обращения: 28.11.2024).¹³ NIDDK Central Repository — National Institutes of Health. <https://repository.niddk.nih.gov/home/> (дата обращения: 29.11.2024).

Продолжение таблицы

№	Название репозитория	Направление	Описание	Страна	Объем данных	Доступность данных	Форматы данных для выгрузки
13	Functional genomics data (Array-Express) ¹⁴	Генетика	Коллекция данных функциональной геномики	Великобритания	78 511 наборов данных	Открытый доступ	CEL, TXT, XML
14	European Nucleotide Archive (ENA) ¹⁵	Генетика	Ресурс биоданных, в том числе нуклеотидов. Хранилище, обеспечивающее доступ к аннотированным последовательностям ДНК и РНК, к информации об экспериментальных процедурах и т.д.	Великобритания	Сборка 2 046 549; последовательность 23 430 609; кодирующая ДНК 38 244 291; не кодирующая ДНК 1 265 026; прочтение 2 990 747; анализ 998 067	Открытый доступ	CSV
15	Database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP) ¹⁶	Генетика	База данных генотипов и фенотипов	США	Генотип 4 039 007; анализ экспрессии 422 847; соматические мутации 100 614; геном 683 996; эпигеном 88 733	Открытый доступ	TXT

Таблица составлена авторами

- стандартизация, так как размещаемые в репозиториях данные должны соответствовать определенным установленным стандартам с целью возможности их корректной обработки, сравнения, проведения автоматизированного анализа и долгосрочного хранения;
- воспроизводимость, в том числе важна унификация форматов файлов;
- наличие описания экспериментальных условий и метаданных, описывающих, как данные были получены, какие образцы использовали и какие анализы были проведены.

Форматы хранения данных

В работе нами был выявлен высокий уровень гетерогенности экспериментальных платформ и методов анализа, что приводит к разнообразию форматов данных. Это связано в первую очередь с человеческим фактором: для решения одинаковой биоинформатической задачи разные специалисты используют разные методологические подходы, что приводит к отсутствию возможности сопоставления полученных результатов в будущем.

Вместе с тем для обеспечения совместимости данных при обмене информацией между различными репозиториями используются стандартизированные форматы и онтологии. Так, формат FASTQ используется для хранения последовательностей прочтений, полученных методом секвенирования; SAM — текстовый

формат для хранения выровненных последовательностей; BAM — бинарный формат для хранения выровненных последовательностей; VCF — для вариаций генома, более компактный, чем SAM, используется для хранения и анализа больших объемов данных секвенирования; TXT (текстовый формат, tab-delimited) — наиболее простой и распространенный формат, содержащий значения экспрессии для каждого гена в каждом образце, подходит для импорта в большинство программ анализа данных; CSV (comma-separated values) — похож на формат TXT, но разделение значений запятыми, с широкой поддержкой; SOFT (simple omnibus format in text) — более структурированный формат, чем TXT/CSV, содержащий метаданные о платформе, образцах, а также данные экспрессии генов, что позволяет автоматизировать обработку и анализ большого количества данных, рекомендуется, как правило, для комплексного анализа; MIAME (minimum information about a microarray experiment) — формат на основе XML, содержит больше метаданных, чем SOFT, обеспечивая максимальную воспроизводимость и интерпретируемость данных, часто используется для обмена информацией между базами данных и применяется для анализа; TCB и EFO — файлы для работы в Binary Data или другом программном обеспечении; RDF — формат для представления взаимосвязанных данных; XML — размеченный файл, который позволяет определять и хранить данные; MIAIRR — наборы данных, определяющие, какая информация должна сопровождать данные репертуара

¹⁴ ArrayExpress: Functional genomics data. <https://www.ebi.ac.uk/biostudies/arrayexpress> (дата обращения: 27.11.2024).

¹⁵ ENA: European Nucleotide Archive. <https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/home> (дата обращения: 29.11.2024).

¹⁶ dbGaP (Database of Genotypes and Phenotypes). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap/> (дата обращения: 29.11.2024).

TCR/BCR, чтобы их можно было корректно интерпретировать; YAML — структурированная запись информации; JSON — стандартный текстовый формат для хранения и передачи структурированных данных; TAR.GZ — архив данных; XLSX — данные в виде таблицы; CEL — содержит все типы данных, которые получены; TSV — текстовый формат для представления таблиц баз данных; OWL — язык описания онтологий.

Компоненты и структура репозитория

Обычно репозиторий состоит из нескольких компонентов: база данных — центральное хранилище информации, где хранятся данные, например последовательности ДНК, профили экспрессии генов, фенотипические данные, а также метаданные и онтологии; веб-интерфейс, позволяющий пользователям искать, фильтровать, выгружать, визуализировать и анализировать данные; система контроля версий, которая позволяет отслеживать изменения данных и метаданных, а также восстанавливать предыдущие версии при необходимости; система управления доступом, которая определяет, какие пользователи имеют доступ к каким данным, что особенно важно для защиты конфиденциальности персональных данных.

Отмечается разнообразие метаданных: в некоторых репозиториях содержатся данные только по стране проживания людей, участвующих в исследовании; в других могут содержаться более подробные данные, например о возрасте, поле и этнической принадлежности людей, участвующих в исследовании. Отдельно следует обозначить ресурсы, направленные на визуализацию генетических данных, так называемые геномные браузеры.

Структура баз данных бывает: централизованной (доступной для широкого круга исследователей; как правило, такой подход применяется в крупных международных проектах); децентрализованной (доступной только для ограниченного круга пользователей; такой подход применяется во многих исследовательских институтах и университетах). Помимо этого следует отметить, что могут создаваться консорциумы, объединяющие усилия нескольких исследовательских групп для создания и поддержания крупных баз данных. При любой структуре репозитория важным элементом системы является сохранность данных на протяжении длительного времени, что особенно важно для долгосрочных исследований. В настоящий момент встречается применение облачных технологий для хранения генетических и иммунологических данных.

Генетические базы данных являются фундаментом современных геномных исследований и представляют собой обширные коллекции информации о геноме человека, других организмов, включая вариации последовательностей ДНК, их частоту в различных популяциях и связь с фенотипическими признаками. Эти базы данных можно разделить на две основные подкатегории: общие геномные базы данных (например, проект 1000 Genomes) и базы данных генотипирования и фенотипирования (например, NHGRI GWAS) [6].

Иммунологические базы данных (например, IEDB) играют ключевую роль в понимании механизмов функционирования иммунной системы, которая является сложной сетью клеток, тканей и молекул, защищающих

организм от инфекций и других угроз. Эти базы данных можно разделить на следующие категории: базы данных иммунных рецепторов, базы данных иммунофенотипирования [13].

Мультиомиксные базы данных представляют собой интегративные базы данных, полученных с помощью различных «омик»-технологий, включая геномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику. Применение таких баз обеспечивает более полное понимание биологических процессов и сложных взаимодействий между разными уровнями биологической организации (например, применяется в GEO) [8].

Репозитории обычно предоставляют открытый доступ к данным, хотя иногда могут быть ограничения, связанные с конфиденциальностью или авторскими правами. Также встречаются репозитории смешанного типа, предоставляющие часть данных в открытом доступе, а другую часть в закрытом или платном доступе.

В некоторых репозиториях пользователи могут проводить поиск по различным критериям (например, тип данных, организм, заболевание) и выгружать их для дальнейшего анализа.

Конфиденциальность данных

Конфиденциальность данных в генетических и иммунологических репозиториях является критически важным аспектом. Для ее обеспечения используется целый комплекс мер, направленных на защиту персональной информации участников исследований. Основными мерами обеспечения конфиденциальности являются: анонимизация данных; агрегация данных, когда данные нескольких индивидов объединяются для создания более крупных групп, что затрудняет идентификацию отдельных участников; шифрование данных при хранении на серверах и при передаче между системами; многоуровневая ролевая модель доступа; многофакторная аутентификация; логирование действий; детекция признаков несанкционированного доступа; соглашения о конфиденциальности; регулярные проверки безопасности на уязвимости; дополнительные меры могут применяться меры по ограничению срока хранения данных.

Риски функционирования репозитория

Основными рисками при работе репозитория являются этические, правовые, биологические [17]. Следует отметить этические риски, связанные с получением генетических и иммунологических данных в исследованиях. Так, например, при проведении исследования геномов коренных народов прибрежного Эквадора [18], американских индейцев [19], учитывая, что исследуемые когорты являются узкораспространенными и обладают уникальными характерными отличиями, даже при использовании самых современных методов анонимизации существует риск утечки данных. Неправильное использование генетических данных также может привести к ложным выводам и дискриминации. А открытие генетических маркеров, связанных с определенными заболеваниями, может способствовать социальной стигматизации. При этом монополизация генетических и иммунологических данных может

ограничить доступ к важным медицинским исследованиям и разработкам.

Помимо прочего, в зоне риска находится вопрос защиты интеллектуальной собственности на методы получения данных и на сами генетические и иммунологические данные. Генетические данные часто рассматриваются как открытие естественного явления, а не как изобретение, что затрудняет их патентование. Вместе с тем генетические данные регулярно обновляются и дополняются, что создает сложности в определении границ интеллектуальной собственности. Также стоит отметить, что в настоящий момент существуют значительные отличия в законодательстве разных стран, что затрудняет защиту интеллектуальной собственности генетических и иммунологических данных на международном уровне. Защита интеллектуальной собственности, основанной на генетических и иммунологических данных, может вступать в противоречие с другими правами, такими как право на неприкосновенность частной жизни и право на информацию. Существуют также и технические сложности, такие как идентификация и отслеживание данных, защита от несанкционированного использования. Возможными решениями обозначенных проблем могут стать:

- создание независимых этических комитетов для оценки проектов, связанных с использованием генетических данных;
- повышение осведомленности общественности о важности защиты генетических и иммунологических данных и связанных с этим этических проблемах;
- регламентация открытого доступа к генетическим данным для ускорения научных исследований и предотвращения монополизации;
- разработка гибких лицензионных соглашений, которые бы обеспечивали баланс между защитой интеллектуальной собственности и общественным доступом;
- создание международных соглашений и стандартов для регулирования защиты интеллектуальной собственности на генетические данные.

Основные биологические риски связаны с неконтролируемым выпуском генно-модифицированной пищевой продукции; редактированием генома человека; созданием биологического оружия [17]. В России процедуры выпуска генно-модифицированной пищевой продукции носят разрешительный порядок на основе лицензирования, сертификации и регистрации генно-модифицированных организмов, а также контроля. В Российской Федерации в Уголовном кодексе определены положения, регулирующие сферу ответственности за создание и использование биологического оружия.

Генетические репозитории на территории Российской Федерации

Российские репозитории генетических и иммунологических данных не были включены в исследование ввиду несоответствия критериям отбора, однако их

упоминание необходимо для формирования целостного представления о развитии направления на территории Российской Федерации.

В Российской Федерации активно развивается направление генетических исследований, в связи с чем возникает ряд важных вопросов, связанных с хранением, использованием и защитой генетических данных. В 2019 году была утверждена Федеральная научно-техническая программа «Развитие генетических технологий»¹⁷. Эта программа направлена на развитие генетических технологий в России. Так, в рамках программы были образованы три центра геномных исследований мирового уровня.

В России существует несколько открытых генетических репозиторий, доступных для исследователей. В 2021 году Центр Genetico и лаборатория Сербалаб в сотрудничестве с Институтом биоинформатики создали и разместили в открытом доступе первую российскую базу данных генетических вариантов и их встречаемости в российской популяции — RUSeq. Эта база содержит информацию о генетических вариантах, выявленных у более 6000 человек. Следует отметить, что, как и в большинстве зарубежных репозиторий, в RUSeq хранятся деперсонализированные данные [20].

Также существует Национальный агрегатор открытых репозиторий российских университетов (НОРА)¹⁸, который объединяет результаты исследований российских ученых и предоставляет доступ к материалам, опубликованным в открытом доступе. На базе Всероссийского института генетических ресурсов растений имени Н.И. Вавилова (ВИР) также осуществляется сбор, хранение и изучение генетических ресурсов растений и предоставляется доступ к коллекциям института для научных исследований.

В 2024 году вступил в силу закон о создании Национальной базы генетической информации¹⁹ — государственной информационной системы для обеспечения национальной безопасности, охраны жизни и здоровья граждан. Она гарантирует суверенитет в сфере хранения и использования генетических данных, а также обмен информацией между государственными органами и обладателями соответствующей информации. Это позволит проводить масштабные генетические исследования и разрабатывать новые методы диагностики и терапии заболеваний, развивать фармацевтическую промышленность и повышать качество медицинской помощи.

В период 2020–2024 гг. в ФМБА России была разработана одна из крупнейших в мире «База данных популяционных частот генетических вариантов»²⁰, в которой содержатся данные 120 000 условно здоровых людей, а также информация о более чем 550 000 000 уникальных генетических вариантах и их распространенности в российской популяции. Следует отметить, что структура этой базы данных централизованная и аналогична международным репозиториям.

Существует Национальная генетическая инициатива «100 000 + Я» — уникальный российский проект, направленный на улучшение методов диагностики

¹⁷ Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 годы. <http://government.ru/docs/36457/> (дата обращения: 29.11.2024).

¹⁸ «Национальный агрегатор открытых репозиторий» (НОРА). <https://www.openrepository.ru/> (дата обращения: 29.11.2024).

¹⁹ Национальная база генетической информации. <http://nrcki.ru/product/mic-izvestiya/-48080.shtml> (дата обращения: 29.11.2024).

²⁰ База данных популяционных частот генетических вариантов. <https://nir.cspfmba.ru/info> (дата обращения: 29.11.2024).

и терапии наследственных и онкологических заболеваний путем определения генотипов 100 000 россиян из разнообразных географических регионов и разных популяций для поиска генетических вариантов, которые встречаются на территории России, обобщения их сходства и выявления различий²¹. Инициатива «100 000 + Я» реализуется на базе ООО «Биотек кампус» и была разработана совместно ПАО «НК «Роснефть» и МГУ им. М.В. Ломоносова.

Отдельно следует отметить российский ресурс, внедренный ФМБА России, — Национальный информационный ресурс, содержащий сведения о популяционных иммунологических и генетических исследованиях, проводимых в Российской Федерации. Сведения о таких исследованиях содержат результаты научно-исследовательских работ, направленных на получение информации, неотъемлемо связанной с молекулярно-генетическими особенностями человека, способствующих изучению показателей состояния здоровья, формированию прогноза риска развития хронических заболеваний, а также оценке функциональных особенностей иммунной системы человека в норме и при патологических состояниях. В мире существует достаточно много разрозненных репозиториях, содержащих генетические и иммунологические данные, однако ресурс ФМБА России является уникальным решением, предоставляющим возможность комплексного анализа сведений о большом количестве исследований в едином цифровом интерфейсе. Функционирование этого ресурса в будущем может позволить ускорить формирование коллабораций научных коллективов на основе анализа их компетенций и опыта в применении передовых методов проведения генетических и иммунологических популяционных исследований, что может способствовать развитию науки в области здравоохранения на национальном уровне. В настоящий момент аналоги подобного ресурса на территории Российской Федерации отсутствуют.

Помимо прочего, в России активно развивается сеть биобанков. Биобанк — это репозиторий, который в том числе содержит биологические образцы человека (кровь, слюну, ткани) и связанные с ними генетические данные. Для каждого биобанка необходим контроль качества. Например, такие биобанки созданы на базах: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России²², ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России²³ и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России²⁴. Биообразцы из этих биобанков используются для проведения различных исследований, включая изучение генетических биомаркеров заболеваний и разработку новых лекарственных препаратов.

В работе анализировали информацию исключительно из открытых баз данных без учета репозитория с закрытым для учреждений из Российской Федерации и платным доступом, что является основным ограничением проведенного исследования. Также можно отметить, что в задачи представленной работы не входило проведение анализа и установление особенностей всех существующих репозиториях, в связи

с чем в исследование был включен только ряд репозиториях с большим количеством хорошо документированных данных.

Стандартизация репозиториях генетических данных играет ключевую роль в обеспечении совместимости, воспроизводимости и эффективного использования информации, так как унифицированные форматы хранения, такие как FASTQ для последовательностей, VCF для геномных вариантов и BAM/SAM для выравниваний, минимизируют риски ошибок при анализе, а поддержка облачных интеграций и открытых API (Application Programming Interface, интерфейс прикладного программирования) позволяет масштабировать исследования, избегая ручного скачивания больших объемов данных. Стандарты метаданных гарантируют полноту описания образцов (источник, методы секвенирования), что важно для корректного сравнения результатов между различными исследованиями. Единые биоинформатические протоколы снижают вариативность обработки данных. Без такой стандартизации интеграция масштабных проектов, таких как IGSR, с клиническими базами была бы невозможна, что существенно замедлило бы идентификацию патогенных мутаций и развитие персонализированной медицины. В настоящее время проводится ряд исследований с целью оптимизации форматов хранения генетических данных [21] и протоколов их биоинформатической обработки [22].

Следует отметить, что совместное хранение генетических и иммунологических данных успешно реализуется в следующих репозиториях: Allele Frequency Net Database, FHLdb, AIRR Data Commons, EGA, IEDB. Необходимо подчеркнуть, что разработка единого мирового репозитория с возможностью интеграции модулей, содержащих стандартизованные результаты генетических и популяционных иммунологических исследований, может оказать значимое положительное влияние на развитие медицины и привести к ускорению технологического прогресса.

Этическое регулирование генетических исследований направлено на баланс между научным прогрессом и защитой прав людей, включая обязательное получение информированного согласия, гарантию анонимности данных и предотвращение возможной дискриминации. При этом особое внимание уделяется уязвимым группам (коренным народам, пациентам с редкими заболеваниями), чьи данные могут быть использованы только при условии их прямого участия в принятии решений. Современные вызовы, такие как риск реидентификации анонимных геномов или применение искусственного интеллекта в анализе ДНК, требуют постоянного обновления правовых норм и усиления кибербезопасности для сохранения доверия общества к генетическим исследованиям. Существует мнение о том, что этические комитеты должны иметь более значимый вес, чем в настоящий момент [23]. Важно отметить, что защита от этических рисков является актуальной темой обсуждений как в России, так и за рубежом.

На территории Российской Федерации генетическая информация и определение ее правового режима

²¹ Национальная генетическая инициатива «100 000 + Я». <https://www.biotechcampus.ru/> (дата обращения: 29.11.2024).

²² Биобанк на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. <https://gnicpm.ru/scientific-directions/biobank.html> (дата обращения: 29.11.2024).

²³ Биобанк на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. http://www.almazovcentre.ru/?page_id=69701 (дата обращения: 29.11.2024).

²⁴ Биобанк на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/zamorozhennaya-kollektsiya-kak-sechenovskiy-universitet-sozdaet-biobank-dlya-nauchnykh-issledovaniy/> (дата обращения: 29.11.2024).

регулируются Федеральным законом от 3 декабря 2008 г. № 42-ФЗ²⁵, в соответствии с которым геномную информацию определяют в качестве персональных данных, включающих кодированную информацию об определенных фрагментах дезоксирибонуклеиновой кислоты физического лица или неопознанного трупа, не характеризующие их физиологические особенности, и Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ²⁶, в соответствии с которым геномная информация тесно связана с категорией биометрических персональных данных (ст. 11) и требует оформления согласия индивида на ее последующую обработку и распространение (ст. 7). Однако существует мнение о том, что некорректно относить генетическую информацию только к персональным данным, поскольку обладателями данной информации являются не только само лицо, принявшее участие в исследовании, но и его генетические родственники [24]. В связи с этим представляется целесообразным на законодательном уровне определение генетической информации в качестве самостоятельного вида данных. После формирования такого определения возникнет необходимость дальнейшего законодательного регулирования обращения с генетической информацией. Стоит подчеркнуть, что многие российские авторы научных публикаций отмечают необходимость усовершенствования нормативно-правовой базы, например в части генетической паспортизации населения [25], защиты генетических данных [26] или развития геномного права [27].

Патентование генетических последовательностей как вещества допустимо, но сопряжено с рисками дублирования прав на идентичные последовательности, что требует ограничения абсолютной защиты. Альтернатива — патентование конкретного применения последовательности (например, терапевтического метода), требующее международной гармонизации из-за конфликтов интересов. Современные нормы фокусируются на промышленной применимости, обязывая раскрывать функциональную аннотацию гена, а не только его структуру. Режим ноу-хау хотя и возможен, но ограничивает доступ к данным, препятствуя научным инновациям, и малопривлекателен из-за отсутствия исключительных прав. Также существует мнение, что необходимо более четкое разграничение понятий «открытие» и «изобретение» в области генетических исследований [28]. В большинстве правовых систем, включая российскую, в настоящее время признается принципиальная возможность патентования гена (части гена), но при определенных условиях, установление которых призвано не допустить монополизации знания о природе.

ВЫВОДЫ

В долгосрочной перспективе развитие генетических и популяционных иммунологических исследований

позволит значительно улучшить здоровье населения и повысить качество жизни. Международные репозитории генетических данных играют ключевую роль в развитии современной медицины и науки, предоставляя исследователям доступ к объемным базам данных для изучения генетической изменчивости, предрасположенности к заболеваниям и реакции на лечение. Однако для эффективного использования этих данных необходимо решить проблемы, связанные с повышением качества и безопасности хранимой информации, обеспечением конфиденциальности, стандартизацией методических решений для удобства анализа и интерпретации данных специалистами широкого профиля, в том числе не обладающими навыками программирования (молекулярные биологи, врачи и др.). Постоянное развитие технологий и появление новых стандартов позволяют репозиториям становиться все более эффективным и удобным инструментом для пользователей. С точки зрения развития репозитория перспективной представляется разработка интеграционного модуля для применения при обработке и аннотации данных искусственного интеллекта со стандартизированными протоколами. Использование такого модуля для аннотации данных и автоматизации анализа позволит ускорить обработку информации и повысить эффективность использования массивов хранимых данных. Также развитие технологий конфиденциального анализа данных, таких как федеративное обучение искусственного интеллекта, обеспечит возможность совместного использования данных без их передачи третьим лицам. Совершенствование репозитория данных способствует внедрению результатов генетических и иммунологических исследований в практическую медицину.

Значительный объем генетических данных, накопленных в России в результате проведения около 15 000 научно-исследовательских работ с 2010 по 2025 год, подчеркивает насущную необходимость создания и развития национальных генетических и иммунологических репозиториях. Эффективное использование этих данных крайне важно, поскольку анализ генетической и иммунологической информации позволяет глубже понять основы заболеваний, усовершенствовать оценку рисков, разработать новые методы диагностики, профилактики, терапии и создать инновационные лекарства. При этом для повышения международной конкурентоспособности и вклада российских репозиториях в глобальные исследования следует предусмотреть механизмы частичного открытого доступа к анонимизированным и агрегированным данным отечественных репозиториях, а также проработать возможности интеграции с международными базами данных.

Литература / References

1. Кочетова ОВ, Авзалетдинова ДШ, Кoryтина ГФ, Моругова ТВ, Бобоедова ОВ. Роль генов иммунного ответа в развитии сахарного диабета 2 типа. *Медицина*.

2022;4:1–9.

Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Korytina GF, Morugova TV, Boboedova OV. The Role of the Genes of Immune Response

²⁵ Федеральный закон от 3 декабря 2008 г. № 42-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).

²⁶ Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных».

- in the Development of Type 2 Diabetes. *Medicine*. 2022;4:1–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29234/2308-9113-2022-10-4-1-9>
2. Трошина ЕА, Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Мокрышева НГ. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(4):9–15.
 Troshina EA, Yukina MYu, Nuralieva NF. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):9–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl12470>
 3. Deutsch AJ, Udler MS. Phenotypic and genetic diversity in diabetes across populations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2025;dgaf234.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf234>
 4. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Research*. 2020;48(D1):D941–7.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz836>
 5. Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Melo Dos Santos EJ, Ghattaoraya G, Jones AR, Middleton D. Allele Frequency Net Database. *Methods in Molecular Biology*. 2024;2809:19–36.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3874-3_2
 6. Sollis E, Mosaku A, Abid A, Buniello A, Cerezo M, Gil L, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledge-base and deposition resource. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1):D977–85.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>
 7. Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, Collins RL, Kanai M, Wang Q, et al. Author Correction: A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. *Nature*. 2024;625(7993):92–100.
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06045-0>
 8. Clough E, Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, et al. NCBI GEO: archive for gene expression and epigenomics data sets: 23-year update. *Nucleic Acids Research*. 2024;52(D1):D138–44.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkad965>
 9. van den Akker EB, Trompet S, Wolf JJHB, Beekman M, Suchiman HED, Deelen J, et al. Metabolic Age Based on the BBMRI-NL 1H-NMR Metabolomics Repository as Biomarker of Age-related Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2020;13(5):541–7.
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002610>
 10. Viñas-Giménez L, Padilla N, Battle-Masó L, Casals F, Riviere JG, Martínez-Gallo M, et al. FHLdb: A Comprehensive Database on the Molecular Basis of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*. 2020;31(11):107.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00107>
 11. Marquez S, Babrak L, Greiff V, Hoehn KB, Lees WD, Prak ETL, et al. AIRR Community. Adaptive Immune Receptor Repertoire (AIRR) Community Guide to Repertoire Analysis. *Methods in Molecular Biology*. 2022;2453:297–316.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2115-8_17
 12. Fernández-Orth D, Rueda M, Singh B, Moldes M, Jene A, Ferri M, et al. A quality control portal for sequencing data deposited at the European genome-phenome archive. *Briefings in Bioinformatics*. 2022;23(3):bbac136.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbac136>
 13. Vita R, Mahajan S, Overton JA, Dhanda SK, Martini Sh, Cantrell JR, et al. The Immune Epitope Database (IEDB): 2018 update. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D339–43.
<https://doi.org/10.1093/nar/gky1006>
 14. Rasmussen SA, Hamosh A, Amberger J, Arnold C, Bocchini C, O'Neill MJF, et al. What's in a name? Issues to consider when naming Mendelian disorders. *Genetics in Medicine*. 2020;22(10):1573–5.
<https://doi.org/10.1038/s41436-020-0851-0>
 15. Thakur M, Brooksbank C, Finn RD, Firth HV, Foreman J, Freeberg M, et al. EMBL's European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) in 2024. *Nucleic Acids Research*. 2024;gkae1089.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkae1089>
 16. Wong KM, Langlais K, Tobias GS, Fletcher-Hoppe C, Krasnewich D, Leeds HS, et al. The dbGaP data browser: a new tool for browsing dbGaP controlled-access genomic data. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(D1):D819–26.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkw1139>
 17. Каримов ВХ, Казанцев ДА. Потенциальные угрозы использования генетических технологий и правовые пути их разрешения. *Вопросы Безопасности*. 2022;1:48–63.
 Karimov VKh, Kazantsev DA. Potential threats of using genetic technologies and legal ways to resolve them. *Security Issues*. 2022;1:48–63 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25136/2049-7543.2022.1.36744>
 18. Brandt DYC, Del Brutto OH, Nielsen R. Signatures of natural selection may indicate a genetic basis for the beneficial effects of oily fish intake in indigenous people from coastal Ecuador. *G3 (Bethesda)*. 2025;15(4):jkaf014.
<https://doi.org/10.1093/g3journal/jkaf014>
 19. Arnaiz-Villena A, Lledo T, Silvera-Redondo C, Juarez I, Vaquero-Yuste Ch, Martin-Villa JM, et al. The Origin of Amerindians: A Case Study of Secluded Colombian Chimila, Wiwa, and Wayúu Ethnic Groups and Their Trans-Pacific Gene Flow. *Genes (Basel)*. 2025;16(3):286.
<https://doi.org/10.3390/genes16030286>
 20. Barbitoff YA, Khmelkova DN, Pomerantseva EA, Slepchenkov AV, Zubashenko NA, Mironova IV, et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *National Science Review*. 2024;11(10):nwae326.
<https://doi.org/10.1093/nsr/nwae326>
 21. Poterba T, Vittal C, King D, Goldstein D, Goldstein JI, Schultz P, et al. The scalable variant call representation: enabling genetic analysis beyond one million genomes. *Bioinformatics*. 2024;41(1):btae746.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae746>
 22. Patsakis M, Provatas K, Baltoumas FA, Chantzi N, Mouratidis I, Pavlopoulos GA, et al. MAFin: motif detection in multiple alignment files. *Bioinformatics*. 2025;41(4):btaf125.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaf125>
 23. Пржиленский ВИ. Правовое и этическое регулирование генетических исследований. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Юридические Науки*. 2021;25(1):214–31.
 Przhilenskiy VI. Legal and ethical regulation of genetic research. *RUDN Journal of Law*. 2021;25(1):214–31 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22363/2313-2337-2021-25-1-214-231>
 24. Ахтямова ЕВ, Алсынбаева ЭМ, Масалимова АА. Проблемы правового регулирования защиты генетической информации, полученной методами преимплантационной и пренатальной генетической диагностики, в Российской Федерации. *Правовое Государство: Теория и Практика*. 2022;3(69):20–6.
 Akhtyamova EV, Alsynbayeva EM, Masalimova AA. Problems of legal regulation of the protection of genetic information obtained by preimplantation and prenatal genetic diagnostics in the Russian Federation. *The Rule of Law: Theory and Practice*. 2022;3(69):20–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33184/pravgos-2022.3.3>
 25. Хусаинова РИ, Миннихметов ИР, Ялаев БИ, Ахтямова ЕВ, Алсынбаева ЭМ. Юридические проблемы защиты прав человека в Российской Федерации при использовании молекулярно-генетических технологий в медицине. *Гены и клетки*. 2021;3:97–103.
 Khusainova RI, Minniakhmetov IR, Yalaev BI, Akhtyamova EV, Alsynbayeva EM. Legal problems in the protection of human rights in the Russian Federation in the use of molecular genetic

- technologies in medicine. *Genes & Cells*. 2021;3:97–103 (In Russ.).
<https://doi.org/10.23868/202110014>
26. Рассолов ИМ, Чубукова СГ. Защита генетических данных при генетическом тестировании и генотерапевтическом лечении: информационно-правовые аспекты. *Актуальные Проблемы Российского Права*. 2020;15(5):65–72.
 Rassolov IM, Chubukova SG. Protection of Genetic Data in Genetic Testing and Gene-Therapy Treatment: IT Law Aspects. *Actual Problems of Russian Law*. 2020;15(5):65–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/1994-1471.2020.114.5.065-072>
 27. Трикоз ЕН, Мустафина-Бредихина ДМ, Гуляева ЕЕ. Правовое регулирование процедуры генного редактирования: опыт США и стран ЕС. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Юридические науки*. 2021;25(1):67–86.
 Trikoz EN, Mustafina-Bredikhina DM, Gulyaeva EE. Legal regulation of gene editing procedure: USA and EU experience. *RUDN Journal of Law*. 2021;25(1):67–86 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22363/2313-2337-2021-25-1-67-86>
 28. Новоселова ЛА, Кольздорф МА. Генетическая информация как объект интеллектуальных прав. *Вестник Пермского университета. Юридические науки*. 2020;48:290–321.
 Novoselova LA, Kolzendorf MA. Genetic Information as Intellectual Property. *Perm University Herald. Juridical Sciences*. 2020;48:290–321 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17072/1995-4190-2020-48-290-321>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Титова А.Г. — концептуализация, создание черновика рукописи; Трусов Г.А. — разработка методологии исследования; Баёв А.В. — проведение исследования; Сосин Д.В. — редактирование рукописи; Нечаев Д.Н. — администрирование данных; Ломов А.Н. — предоставление ресурсов; Макаров В.В. — утверждение окончательного варианта рукописи; Юдин В.С. — руководство и координирование исследованием; Юдин С.М. — администрирование проекта.

ОБ АВТОРАХ

Титова Анастасия Германовна

<https://orcid.org/0000-0003-1822-9842>
 ATitova@cspfmmba.ru

Трусов Георгий Александрович

<https://orcid.org/0000-0002-8922-6342>
 GTrusov@cspfmmba.ru

Баёв Артур Владимирович

<https://orcid.org/0000-0002-9046-1737>
 ABayov@cspfmmba.ru

Сосин Дмитрий Витальевич, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0003-1471-8905>
 DSosin@cspfmmba.ru

Нечаев Денис Николаевич

<https://orcid.org/0000-0003-0071-4866>
 DNechaev@cspfmmba.ru

Ломов Алексей Николаевич

<https://orcid.org/0000-0003-2036-3514>
 ALomov@cspfmmba.ru

Макаров Валентин Владимирович, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>
 Makarov@cspfmmba.ru

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
 VYudin@cspfmmba.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
 info@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-321>

УДК 57.024:57.026



ТРАНСГЕНЕЗ ПО ГЕНУ *ACE2* УСИЛИВАЕТ ПАМЯТЬ О ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У МЫШЕЙ

Ю.А. Тимошина[✉], Т.С. Дейнекина, Е.В. Савинкова, В.С. Юдин, А.А. Кескинов, В.В. Макаров, Э.А. Андриянжана

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

Введение. Развитие симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) определяется комплексом факторов, которые не ограничиваются принадлежностью к классическим нейротрансмиттерным системам мозга или стрессовым гормонам. В частности, в механизмы ПТСР возможно вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы мозга.

Цель. Изучение влияния экспрессии гена *hACE2* ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (*ACE2*) на тревожность и восприимчивость к психофизиологическому стрессу при моделировании ПТСР-подобного состояния у мышей, осуществленному с применением электрошока (ЭШ) конечностей.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на самцах мышей линий C57Bl/6N и k18-*hACE2* возрастом 4–5 месяцев. Было сформировано три группы мышей линии C57Bl/6N: группа «контроль» ($n = 7$); группа «электрошок (ЭШ)» ($n = 7$); группа «ЭШ + лизиноприл» ($n = 7$); две группы мышей линии k18-*hACE2*: группа «контроль» ($n = 7$); группа «ЭШ» ($n = 8$). Проведено обусловливание реакции страха по Павлову с использованием ЭШ конечностей в качестве безусловного стимула. Мыши группы «ЭШ + лизиноприл» в течение 28 дней после психофизиологической травмы получали лизиноприл в дозе 10 мг/кг в сутки с питьевой водой. Оценку экспрессии реакции страха, отражающей память о психофизиологической травме, проводили на 7-е и 28-е сутки после воздействия ЭШ. Величину экспрессии реакции страха оценивали по относительному времени замирания. Для оценки общей локомоторной активности использовали тест «открытое поле». Оценку стратегии стресс-зависимого поведения изучали в тесте подвешивания за хвост; оценку тревожности — в тестах «светло-темная камера» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Оценку пространственной навигации и динамики пространственного обучения проводили в тесте «лабиринт Барнса». Поведенческие параметры оценивали при помощи программного обеспечения ANY-maze Video-Tracking Software. Статистический анализ проведен с помощью пакета ПО Prism GraphPad 10.0.

Результаты. При моделировании ПТСР-подобного состояния с помощью ЭШ конечностей у мышей линии k18-*hACE2* с экспрессией гена гуманизированного *ACE2* под контролем промотора гена цитокератина выявлена более выраженная способность, по сравнению с мышами линии C57Bl/6N, к запоминанию и удержанию памяти об условном стимуле/контексте травмирующего события. После воздействия ЭШ у мышей линии k18-*hACE2* тревожность в тесте «светло-темная камера» была ниже по сравнению с мышами линии C57Bl/6N. При этом наблюдали снижение двигательной активности в тесте «открытое поле» и не обнаруживали изменений в пространственной памяти в тесте «лабиринт Барнса». Применение лизиноприла, ингибитора ACE, у мышей линии C57Bl/6N в течение 28 дней после ЭШ не приводило к снижению травматической памяти, что свидетельствует о том, что промнестический эффект экспрессии гена *hACE2* не является следствием системной гипотензии, и указывает на участие центральных механизмов в реализации эффекта гена *hACE2* при формировании патологического фенотипа.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о влиянии гена *hACE2* на формирование реакции на стресс у мышей, а именно, экспрессия *hACE2* у мышей сопровождается усилением памяти о психофизиологической травме и снижением экстинкции памяти о травме по сравнению с мышами дикого типа, что может определяться модуляцией активности ACE2-зависимого каскада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в мозге. Уменьшение регулирования активности РААС при применении ингибитора ACE лизиноприла с гипотензивным действием не оказывало влияния на память у мышей дикого типа.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство; *hACE2*; тревожность; память; лизиноприл

Для цитирования: Тимошина Ю.А., Дейнекина Т.С., Савинкова Е.В., Юдин В.С., Кескинов А.А., Макаров В.В., Андриянжана Э.А. Трансгенез по гену *ACE2* усиливает память о психофизиологической травме в модели посттравматического стрессового расстройства у мышей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):341–350. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-321>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследования выполнены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. и одобрены Комиссией по биоэтике ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 2 от 15.02.2024).

Потенциальный конфликт интересов: А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Тимошина Юлия Анатольевна yutimoshina@cspfmbaru

Статья поступила: 28.11.2024 **После доработки:** 03.06.2025 **Принята к публикации:** 01.08.2025 **Online first:** 20.08.2025

ACE2 GENE TRANSGENESIS ENHANCES MEMORY OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL TRAUMA IN MOUSE MODELS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Yulia A. Timoshina[✉], Tatiana S. Deinekina, Elena V. Savinkova, Vladimir S. Yudin, Anton A. Keskinov, Valentin V. Makarov, Elmira A. Anderzhanova

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

© Ю.А. Тимошина, Т.С. Дейнекина, Е.В. Савинкова, В.С. Юдин, А.А. Кескинов, В.В. Макаров, Э.А. Андриянжана, 2025

Introduction. The development of symptoms in post-traumatic stress disorder (PTSD) is determined by a set of factors, which are not limited to classical neurotransmitter systems in the brain or stress hormones. In particular, the brain renin-angiotensin-aldosterone system may be involved in the mechanisms of PTSD.

Objective. To study the effect of *hACE2* expression, angiotensin-converting enzyme 2 (*ACE2*) gene, on anxiety and susceptibility to psychophysiological stress in mice in the foot electroshock (FS) model of PTSD.

Materials and methods. The experiments were conducted using 4–5-month-old male C57Bl/6N and k18-hACE2-KI mice. C57Bl/6N mice were divided into three groups: control ($n = 7$); the foot shock (FS) ($n = 7$); FS + lisinopril ($n = 7$). k18-hACE2-KI mice were divided into two groups: control ($n = 7$) and the FS ($n = 8$). Pavlovian fear conditioning was performed using FS as an unconditioned stimulus. Mice in the FS + lisinopril group received lisinopril at a dose of 10 mg/kg per day with drinking water for 28 days after psychophysiological trauma. The expression of fear, reflecting the memory of psychophysiological trauma, was assessed on day 7 and day 28 after FS exposure. The magnitude of the fear response was assessed by evaluation of the relative time of freezing. The open field test was used to assess general locomotor activity. The tail suspension test was used to assess the stress-coping strategy, while the light-dark box test and the elevated plus maze test were used to measure anxiety. The Barnes maze test was used to explore spatial navigation and spatial learning dynamics. Behavior was analyzed using the ANY-maze Video-Tracking Software. Statistical analysis was performed using the Prism GraphPad v.10.0 software.

Results. k18-hACE2-KI mice with expression of humanized *ACE2* gene under the control of the cytokeratin gene promoter showed a more pronounced ability to remember and retain the memory about the conditioned stimulus/context of the traumatic event in the PTSD-model when compared to C57Bl/6N mice. Anxiety measured in the light-dark box test was lower in k18-hACE2 mice than C57Bl/6N mice after FS. At the same time, there was a decrease in the open-field motor activity and there were no changes in spatial memory in the Barnes maze test. Lisinopril, an ACE inhibitor (28 days after FS), did not reduce traumatic memory in C57Bl/6N mice, indicating that the promnestic effect of *hACE2* gene expression is not a result of systemic hypotension and pointing at the involvement of the central mechanisms in the realization of *hACE2* gene effect in the pathological phenotype development.

Conclusions. The data indicate that the *hACE2* gene affects the stress response in mice. Specifically, the expression of *hACE2* gene in mice leads to increased memory of psychophysiological trauma and reduced extinction of traumatic memory compared to wild-type mice. This may be due to the modulation of the ACE2-dependent renin-angiotensin-aldosterone system in the brain. The decreased RAAS activity under the action of the ACE inhibitor lisinopril with a hypotensive effect did not affect memory in wild-type mice.

Keywords: post-traumatic stress disorder; *hACE2*; anxiety; memory; lisinopril

For citation: Timoshina Yu.A., Deinekina T.S., Savinkova E.V., Yudin V.S., Keskinov A.A., Makarov V.V., Andaryzhanova E.A. *ACE2* gene transgenesis enhances memory of psychophysiological trauma in mouse models of post-traumatic stress disorder. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):341–350. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-321>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the studies were conducted in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 and approved by the Bioethics Commission of Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of FMBA (Protocol No. 2 dated 15.02.2024).

Potential conflict of interest: Anton A. Keskinov is a scientific editor of the *Extreme Medicine* journal; the other authors declare no conflict of interest.

✉ Yulia A. Timoshina yutimoshina@cspfmmba.ru

Received: 28 Nov. 2024 **Revised:** 3 June 2025 **Accepted:** 1 Aug. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Значимость посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в ряду других ассоциированных со стрессом заболеваний определяется высокой вероятностью ситуаций, в которых возникает угроза здоровью и жизни, высокой частотой следующих за ними нарушений психической деятельности и недостаточной эффективностью существующей профилактики и терапии заболевания [1].

Подходы к решению проблем прогнозирования исхода острого стресса высокой интенсивности и недостаточной эффективности терапии ПТСР в последнее время получают новые направления в связи с обнаружением ранее неизвестных факторов, определяющих дезадаптивные изменения в высшей нервной деятельности. Так, Hoffmann et al.; Li et al. [2] в исследовании последствий COVID-19 обнаружили, что ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (*ACE2*), выступающий в качестве основного рецептора субъединицы S1 спайкового белка вируса SARS-CoV-2, может определять не только инфицируемость, но и повышение уровня тревожности и развитие симптомов депрессии при вирусном заболевании [3].

Белок *ACE2* — важный элемент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компоненты которой в большой степени определяют величину системного давления в кровеносном русле. *ACE2* осуществляет деградацию прессорного ангиотензина II (AngII) и таким образом функционально балансирует активность ACE-зависимого прогипертензивного каскада РААС [4, 5]. По данным исследования Yang et al., мыши со сверхэкспрессией гена гуманизированного *ACE2* (*hACE2*) под контролем промотора гена цитокератина k18 рассматриваются как модель вирусной инфекции с высокой нейроинвазивностью [6], течение которой характеризуется негативными изменениями в центральной нервной системе [7]. Однако в условиях сверхэкспрессии гена *ACE2* или его фармакологической активации возможно изменение баланса между AngII и его производным с антипрессорной активностью Ang1–7 в пользу последнего. Так, в исследованиях Lima et al.; Meng et al. показано, что снижение функциональной активности прогипертензивного каскада РААС в отсутствие инфекции может оказывать положительное влияние на процессы в мозге [8, 9].

Имеющиеся данные также свидетельствуют о вовлечении локальной внутримозговой РААС

в механизмы специфической активности нервной ткани [10]. В частности, в условиях острого стресса наблюдается увеличение внеклеточного содержания катепсина D в префронтальной коре [11]. Поскольку катепсин D — одна из эндопептидаз, определяющих превращение ангиотензиногена в AngI, [12, 13], при остром стрессе в мозге увеличивается вероятность образования AngII из AngI и усиливается активность РААС. Показано также, что консолидация памяти в тесте активного избегания нарушается в условиях введения AngII в область CA1 гиппокампальной формации. Эффект опосредуется активацией рецептора ангиотензина 1-го типа (AGTR1) с вовлечением ERK1/2 сигнального внутриклеточного каскада [14]. В свою очередь, уменьшение характеристической тревожности у мышей в условиях тотальной сверхэкспрессии *hACE2* связано с Ang1–7-опосредованной активацией Mas рецепторов и зависимого от нее изменения активности ГАМК-ергических нейронов в базолатеральном отделе миндалевидного тела [15, 16].

Поскольку восприимчивость к стрессу может зависеть от уровня экспрессии / функциональной активности ACE2 и/или активности РААС, представляет интерес изучение стресс-опосредуемого поведения мышей в условиях экспрессии гена *hACE2* [15] или в условиях хронического введения применяемого в клинике ингибитора ACE лизиноприла, проникающего через гематоэнцефалический барьер.

Все вышеизложенное определяет цель исследования как изучение влияния экспрессии гена *hACE2* на тревожность и восприимчивость к психофизиологическому стрессу у мышей линии k18-*hACE2* при моделировании ПТСР-подобного состояния, осуществленного с применением электрошока (ЭШ) конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на самцах мышей линий C57Bl/6N и k18-*hACE2* (питомник «Андреевка» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства и «ЦСП» ФМБА России) возрастом 4–5 месяцев. Животных содержали в клетках с искусственной вентиляцией по 5–7 особей в клетке при температуре 24 °C и цикле освещения 12 ч свет / 12 ч темнота (включение света 7:00; выключение света 19:00). Вода и стандартный комбикорм — *ad libitum*.

Исследования проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. и одобрены Комиссией по биоэтике ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 2 от 15.02.2024).

Дизайн эксперимента

Для исследования животные случайным образом были распределены на группы по 7–8 особей.

Сформировано три группы мышей линии C57Bl/6N:

1. группа «контроль» ($n = 7$);
2. группа «ЭШ» ($n = 7$);
3. группа «ЭШ + лизиноприл» ($n = 7$);

Две группы мышей линии k18-*hACE2*:

4. группа «контроль» ($n = 7$);
5. группа «ЭШ» ($n = 8$).

Учитывая, что лизиноприл применялся для фармакологического моделирования возможного гипотензивного эффекта экспрессии *hACE2*, дополнительную группу сравнения трансгенных мышей линии k18-*hACE2* «ЭШ + лизиноприл» не вводили.

Моделирование ПТСР. После габитуации мышей к условиям содержания и друг к другу в сформированных группах проводили процедуру моделирования ПТСР-подобного состояния, осуществленного с применением ЭШ конечностей, как указано ранее [17, 18]. За 2–3 дня до начала эксперимента в течение 3 мин животных габитуировали к помещенной в звукоизолирующий короб тестовой камере (16×16×32 см³), сделанной из плексигласа и оборудованной полом с электродной решеткой, соединенной с генератором постоянного тока, и видеокамерой (Fear Conditioning System, UgoBasil, Италия). Во время тестовой сессии после 1-минутного периода покоя на пол подавались последовательно, с разницей в 1 мин, два импульса с величиной силы тока 1,5 мА и длительностью 2 сек. После второго импульса животное оставляли в камере еще на 1 мин, после чего возвращали в домашнюю клетку. Мыши из контрольных групп оставались в камере ЭШ в течение 5 мин.

Введение препарата. Мыши группы «ЭШ + лизиноприл» в течение 28 дней после психофизиологической травмы получали лизиноприл в дозе 10 мг/кг в сутки с питьевой водой. Используемая доза 10 мг/кг в сутки соответствует дозам препарата, рекомендованным при терапии артериальной гипертензии у людей. До начала эксперимента в течение недели провели мониторинг суточного потребления воды для оценки фоновых значений и расчета рабочих концентраций раствора лизиноприла. Полученные значения средне-суточного потребления жидкости одним животным (4,46 мл/сутки) совпадали с данными о потреблении воды у взрослых мышей, известными из многочисленных источников литературы. На основании предварительной оценки потребления воды готовили раствор лизиноприла (АО «Алси Фарма», Россия) с такой рабочей концентрацией, чтобы ежедневно каждое животное получало в среднем 10 мг/кг препарата. Каждый второй день раствор лизиноприла обновляли. В течение 28 дней терапевтического воздействия проводили оценку суточного потребления воды для контроля полученной дозы препарата. Тем не менее небольшие отклонения от среднего значения потребления могли оказывать влияние на выраженность конечного эффекта, что могло повлиять на конечный результат эксперимента.

Оценка памяти о ЭШ. На 7-е и 28-е сутки после воздействия ЭШ при помощи программного обеспечения ANY-maze Video-Tracking Software у мышей проводили оценку времени замирания при помещении их в тестовую камеру на 3 мин. Величину экспрессии реакции страха оценивали по относительному времени замирания (отсутствие в течение двух секунд и более любых движений, кроме как обусловленных дыхательной экскурсией грудной клетки).

Поведенческие реакции (двигательную активность, тревожность, стратегию стресс-зависимого поведения (копинга), пространственную навигацию/пространственное обучение) оценивали в батарее тестов на 29–32-й день после ЭШ.

Для оценки общей локомоторной активности использовали тест «открытое поле» (ОП). Для этого животных помещали на арену (41×41×33 см³) установки автоматической регистрации двигательной активности (Multiple Activity Cage, UgoBasil, Италия). Локомоторную активность и вертикализацию (суммарное количество стоек с опорой на стенки тестовой арены и без опоры на стенки тестовой арены) оценивали по общему числу пересечений лучей фотодетекторов, расположенных на расстоянии 2 см друг от друга на панелях по двум сторонам арены на двух горизонтальных уровнях. Тест проводили в течение 30 мин при освещении 300 люкс.

Для оценки стратегии стресс-зависимого поведения использовали тест подвешивания за хвост (ПХ). Оценку времени неподвижности проводили, регистрируя время замирания в первые три и вторые три минуты теста отдельно.

Для оценки тревожности животных использовали тест «светло-темная камера» (СТК). Тестирование проводили в камере (42×40×40 см³), разделенной на светлый и темный отсеки, равные по размеру (Light/Dark Box for Mice, UgoBasil, Италия). Оценку избегания открытого пространства (латентный период от момента посадки экспериментального животного в центр светлой камеры (СК) до момента первого захода в темную камеру (ТК), число заходов в камеры, время, проведенное в камерах, а также общую пройденную дистанцию) проводили в течение 10 минут. Освещенность СК составляла 400 люкс.

Для изучения тревожного поведения применяли также тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Лабиринт располагался на высоте 60 см от пола и состоял из открытого (80×5 см) и закрытого (80×5 см) рукавов, пересекающихся под прямым углом (Elevated Plus Maze for Mice, UgoBasil, Италия). Число заглядываний в открытые рукава (ОР), число заходов в ОР и закрытые рукава (ЗР), время, проведенное в ОР и ЗР, а также общую пройденную дистанцию оценивали в течение 5 мин. Освещенность открытых рукавов составляла 400 люкс. По результатам тестирования в ПКЛ рассчитывали индекс тревожности (ИТ) согласно формуле: $ИТ = 1 - [(время, проведенное в ОР) /$

общая длительность теста) + (число заходов в ОР / общее число заходов в рукава)] / 2 [17].

Оценку пространственной навигации и динамики пространственного обучения проводили в тесте «лабиринт Барнса» (ЛБ) с использованием открытой круглой арены диаметром 100 см (Barnes Maze for Mice, UgoBasil, Италия) при освещенности центральной части лабиринта 600–700 люкс. Лабиринт делили на 4 сегмента, под поверхностью одного из которых было размещено укрытие. Сессии обучения (первый и второй дни проведения теста, «день 1» и «день 2») и непосредственно тестирование (третий день проведения теста, «тест») длились по 3 минуты.

Детекцию параметров, оцениваемых в тестах СТК, ПКЛ, ЛБ, осуществляли с использованием программного обеспечения ANY-maze Video-Tracking Software, видеозаписи производили при помощи видеокамеры DMC 22AUC03 (IMAGINSOURCE, Германия) с объективом Computar A4Z2812CS-MPIR (Megapixel, Китай).

Последовательность проведения манипуляций показана на рисунке 1.

Статистический анализ проводили с помощью пакета ПО Prism GraphPad 10.0 и выше. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm SEM$). Учитывая размеры выборок, определявшиеся доступностью трансгенных животных, оценка нормальности распределения данных не проводилась. При этом все данные были проверены на наличие выбросов с использованием алгоритма, учитывающего нелинейную модель регрессии [19]. Для сравнения оцениваемых эффектов в группах применяли двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA); в случае обнаружения достоверного влияния любого исследуемого фактора проводили межгрупповые сравнения с использованием теста Тьюки (*Tukey*).

В зависимости от оцениваемого параметра и специфики тестирования устанавливали следующие основные пары главных факторов:

(1) «ЭШ» (однократное воздействие ЭШ или отсутствие ЭШ) × «генотип» (наличие или отсутствие трансгенеза по гену *hACE2*);

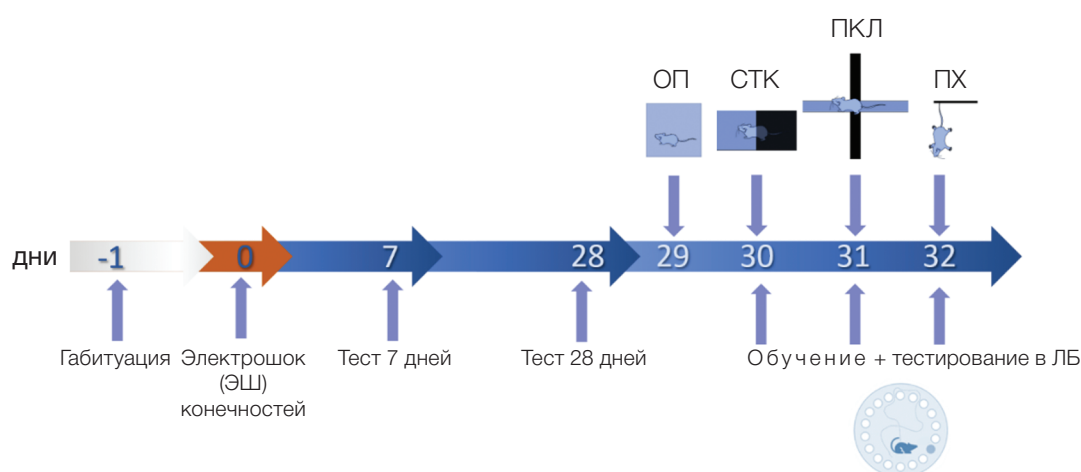


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Последовательность манипуляций для осуществления моделирования ПТСР-подобного состояния и его фенотипирования: ОП — тест «открытое поле»; СТК — тест «светло-темная камера»; ПКЛ — тест «приподнятый крестообразный лабиринт»; ПХ — тест «подвешивание за хвост»; ЛБ — тест «лабиринт Барнса»

(2) «генотип» × «время» (минуты в тесте ОП, дни при оценке замирания);

(3) «ЭШ» × «время» (дни при оценке замирания и параметров теста ЛБ);

(4) «группы» (контроль, ЭШ, ЭШ + лизиноприл) × «время» (дни при оценке замирания и параметров теста ЛБ и ПХ).

В случае оценки эффекта лизиноприла во всех поведенческих тестах, кроме оценки замирания и поведения в ЛБ и ПХ, при сравнении групп («отсутствие ЭШ» по сравнению с «ЭШ» по сравнению с «ЭШ + лизиноприл») использовали однофакторный анализ вариаций. Различия принимали за статистически достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении поведенческих реакций интактных мышей линии C57Bl/6N и k18-hACE2 обнаружено влияние экспрессии hACE2 на параметры поведенческой активности. Обнаружено снижение пройденного расстояния в ОП у интактных мышей линии k18-hACE2 в 1,2 раза по сравнению с интактными мышами линии C57Bl/6N (генотип: $F(1,12) = 16,83$, $p = 0,0015$); соответствующие данные представлены на рисунке 2а. В тесте СТК у мышей линии k18-hACE2 обнаружено статистически достоверное увеличение латентного периода до первого захода в ТК в 15,4 раза и увеличение времени, проведенного в СК, в 1,9 раза ($F_s > 7,98$, $p < 0,017$), что подтверждается результатами post-hoc анализа ($p < 0,0205$); соответствующие данные представлены на рисунках 2д, 2ж.

При моделировании ПТСР-подобного состояния установлено, что мыши линии k18-hACE2 в условиях однократного ЭШ конечностей реагировали на шокирующее воздействие сильнее, чем мыши дикого типа (сравнение средних в тесте Стьюдента, $t = 3,561$, $df = 13$, $p = 0,004$), и запоминали условный стимул / контекст травмирующего события лучше, что выражалось в увеличении времени реакции замирания после психофизиологической травмы у трансгенных мышей по сравнению с мышами линии C57Bl/6N на 7-й и 28-й дни после воздействия ЭШ (генотип: ($F(1,12) = 226,98$, $p < 0,001$; время: ($F(1,12) = 24,79$, $p = 0,0003$; генотип × время: ($F(1,12) = 8,113$, $p = 0,015$)). Более того, у этих мышей не наблюдали экстинкции страха (post-hoc: 7-й день по сравнению с 28-м днем; $p = 0,157$) (рис. 3б), тогда как мыши линии C57Bl/6N через 28 дней демонстрировали уменьшение величины экспрессии страха (post-hoc: 7-й день по сравнению с 28-м днем; $p = 0,0001$) (рис. 3а).

Психофизиологическая травма вызывала у мышей линии k18-hACE2 отсроченные изменения в поведении, профиль которых отличался от наблюдаемых у мышей линии C57Bl/6N. Через месяц после ЭШ в тесте ПХ время неподвижности у мышей линии k18-hACE2 было в 2,4 раза меньше по сравнению с тем же показателем у мышей линии C57Bl/6N в первые три минуты ($p = 0,049$) и в 1,5 раза — во вторые три минуты ($p = 0,0137$) 6-минутного теста (эффект генотипа: ($F(1,13) = 6,268$, $p = 0,029$); соответствующие данные приведены на рисунке 2в.

У трансгенных мышей, получавших воздействие ЭШ, в 14,4 раза увеличивался латентный период

до первого захода в ТК в тесте СТК по сравнению с мышами дикого типа (генотип: ($F(1,11) = 43,91$, $p < 0,001$; ЭШ: ($F(1,12) = 9,201$, $p = 0,010$; генотип × ЭШ: ($F(1,11) = 7,276$, $p = 0,021$) (рис. 2д). При сравнимом уменьшении числа заходов в СК и ТК у животных обеих экспериментальных групп после ЭШ (ЭШ: ($F(1,13) = 3,134$, $p = 0,101$), только у трансгенных мышей наблюдали уменьшение времени нахождения в ТК, несимметричное увеличению времени нахождения в СК (ЭШ: ($F(1,13) = 7,486$, $p = 0,017$; генотип: $F_s > 38,47$, $p < 0,001$; генотип × ЭШ: ($F(1,11) = 7,704$, $p = 0,017$) (рис. 2е, 2ж).

При оценке тревожности в ПКЛ влияние ЭШ в целом не было селективным по отношению к мышам линии k18-hACE2 (ЭШ: $F_s < 3,279$, $p > 0,097$, генотип × ЭШ: $F_s < 2,137$, $p > 0,16$) (рис. 2з, и, к), хотя было обнаружено уменьшение дистанции, пройденной мышами линии k18-hACE2 в закрытых рукавах лабиринта, относительно величины, обнаруженной у мышей C57Bl/6N (post-hoc: $p = 0,028$) (рис. 2л). Средние величины ИТ для мышей контрольной группы линии C57Bl/6N составили $0,933 \pm 0,019$, для мышей линии C57Bl/6N, получивших ЭШ конечностей, — $0,954 \pm 0,017$, для контрольных мышей линии k18-hACE2 — $0,996 \pm 0,004$, для мышей линии k18-hACE2, получивших ЭШ конечностей, — $0,991 \pm 0,008$. Двухфакторный анализ дисперсии ИТ выявил эффект генотипа: $F(1,12) = 15,52$, $p = 0,002$; эффект ЭШ конечностей $F(1,13) = 0,345$, $p = 0,567$; эффект взаимодействия факторов $F(1,12) = 1,063$, $p = 0,323$. Последующий post-hoc тест указал на статистически достоверное различие между контрольными группами ($p = 0,005$).

Оценка двигательной активности в тесте ОП выявила влияние генотипа ($F(1,12) = 16,830$, $p = 0,002$) и ЭШ ($F(1,13) = 5,810$, $p = 0,032$) на локомоторную активность животных (рис. 2а), кроме этого, обнаружено селективное уменьшение вертикализации у мышей линии k18-hACE2 после ЭШ (генотип × ЭШ: ($F(1,12) = 5,362$, $p = 0,039$ (post-hoc: $p = 0,007$); ЭШ и генотип: $F_s < 3,7495$, $p > 0,075$) (рис. 2б).

Оценка пространственной навигации / пространственного обучения в ЛБ показала, что у мышей линии C57Bl/6N, но не у мышей линии k18-hACE2, стратегия нахождения укрытия после ЭШ оптимизируется в течение трех последовательных дней проведения теста, что выражается в увеличении доли исследования отверстий, находящихся в целевом сегменте (ЭШ: ($F(1,12) = 2,150$, $p = 0,168$; день: ($F(1,12) = 4,434$, $p = 0,028$, ЭШ × день: ($F(2,24) = 1,693$, $p = 0,205$ (post-hoc: день 1 по сравнению с третьим днем («тест»), $p = 0,049$) (рис. 2о). Это сопровождалось уменьшением времени, затраченного на нахождение укрытия (ЭШ: ($F(1,12) = 1,011$, $p = 0,335$; день: ($F(1,12) = 6,561$, $p = 0,010$, ЭШ × день: ($F(2,24) = 0,266$, $p = 0,768$ (post-hoc: день 1 по сравнению с третьим днем («тест»), $p = 0,018$) (рис. 2м). В отношении доли посещений сегмента с укрытием эффект ЭШ не был статистически достоверным ($F_s < 0,285$, $p > 0,466$) (рис. 2н).

Отдельно проанализировали эффект лизиноприла у мышей линии C57Bl/6N в модели ПТСР-подобного состояния. Лизиноприл при его хроническом пероральном применении (в дозе 10 мг/кг в сутки) не оказывал влияния на контекстуальную память в модели ПТСР-подобного состояния (post-hoc: 7 дней $p = 0,609$ и 28 дней $p = 0,341$) (рис. 3а). Средние величины ИТ

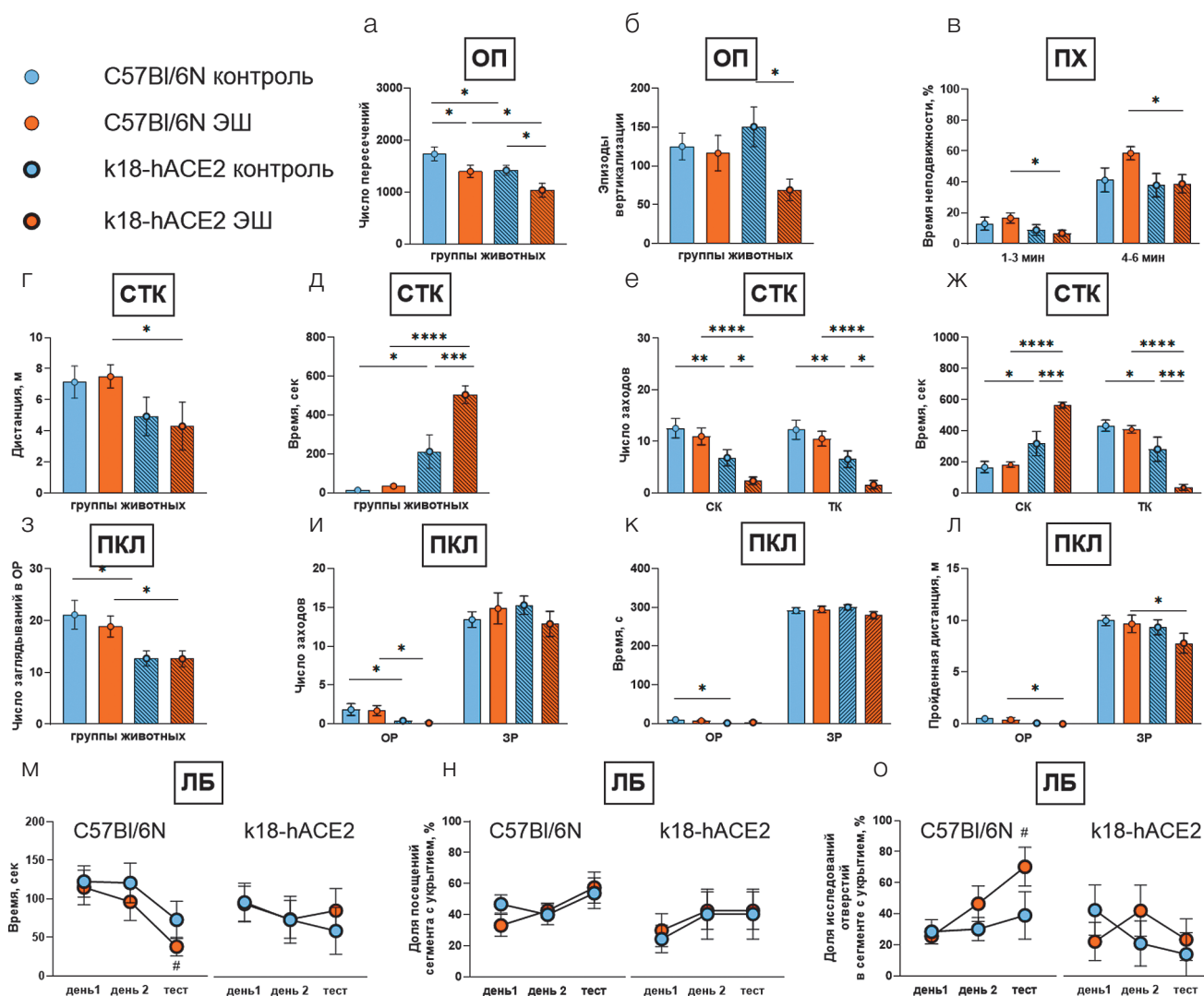


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Сравнение поведенческого фенотипа мышей линий C57Bl/6N и k18-hACE2 в парадигме оценки отсроченного (29–32 дня) эффекта электрошока (ЭШ) конечностей: а — локомоторная активность; б — вертикализация в тесте ОП; в — время неподвижности в тесте ПХ; характеристическая тревожность в тесте СТК: г — суммарная дистанция, пройденная в СК и ТК; д — латентный период до момента первого захода в ТК; е — число заходов в СК или ТК; ж — время, проведенное в СК или ТК; характеристическая тревожность в тесте ПКЛ: з — число заглядываний в ОР; и — число заходов в ОР или ЗР; к — время, проведенное в ОР или ЗР; л — дистанция, пройденная в ОР или ЗР; динамика пространственной навигации в тесте ЛБ: м — время до нахождения укрытия; н — доля посещения сегмента с укрытием относительно посещения всех сегментов; о — доля исследования отверстий в сегменте с укрытием относительно исследования всех укрытий

Примечание: штриховка — трансгенный генотип; результаты post-hoc сравнения между группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$; результаты post-hoc сравнения между днем 1 и тестом при оценке пространственной навигации: # $p < 0,05$.

для мышей контрольной группы линии C57Bl/6N составили $0,933 \pm 0,019$, для мышей линии C57Bl/6N, получивших ЭШ конечностей, — $0,954 \pm 0,017$, для мышей линии C57Bl/6N, получавших лизиноприл после ЭШ конечностей, — $0,927 \pm 0,026$ и однофакторный анализ дисперсии не выявил различий между группами $F(2,18) = 0,446$, $p = 0,647$.

Не обнаружено влияния лизиноприла и в тестах ОП, ПХ, СТК, ПКР, ЛБ (рис. 4а–к). Можно отметить вероятный эффект в отношении динамики пространственной навигации / пространственного обучения

в ЛБ, но он не был подтвержден результатами статистического анализа (post-hoc: $p > 0,073$) (рис. 4з, и, к).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные указывают на сложный профиль эффекта экспрессии гена *hACE2* на поведение мышей. С одной стороны, интактные трансгенные мыши в тесте СТК демонстрировали увеличение резистентности к открытому освещенному пространству, что подтверждает ранее описанный анксиолитический

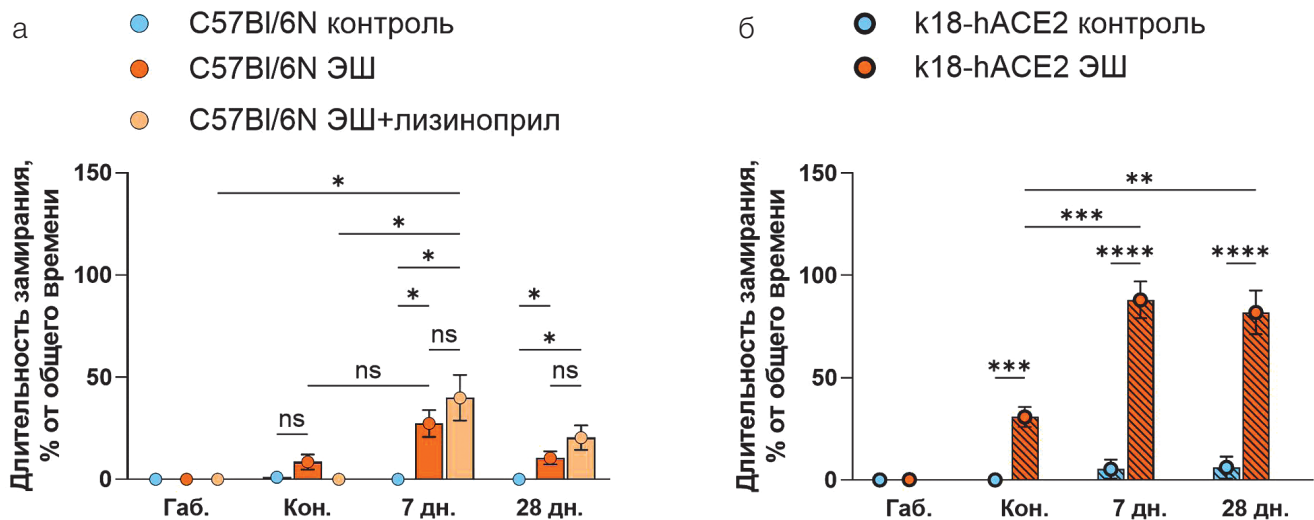


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Динамика длительности замирания у мышей линий C57Bl/6N и k18-hACE2: а — динамика длительности замирания и влияния ингибитора ACE лизиноприла (10 мг/кг в сутки) на длительность замирания у мышей линии C57Bl/6N; б — сохранение памяти о травматическом событии у мышей линии k18-hACE2

Примечание: штриховка — трансгенный генотип; результаты post-hoc сравнения между группами: ns — not significant (не значимо), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$; ЭШ — электрошок.

эффект сверхэкспрессии гена гуманизированного ACE2 у интактных мышей [15, 16]. С другой стороны, в нашем исследовании обнаружено влияние экспрессии гена *hACE2* на формирование отсроченных последствий острого стресса при моделировании ПТСР-подобного состояния. Так, наблюдали более длительное исследование СК, опасной только эвентуально, в тесте СТК и увеличение неподвижности в тесте ПХ, потенциально носящее адаптивный характер. При этом экспрессия гена *hACE2* способствовала усилению и удержанию памяти о травмирующем событии, что выражалось в увеличении времени замирания и отсутствии экстинкции реакции замирания (то есть в неэффективности переобучения актуальной безопасности тестовой камеры) в течение месяца после психофизиологической травмы.

Усиление памяти об ЭШ может быть опосредовано увеличением восприятия ЭШ: немедленная реакция трансгенных мышей на ЭШ во время обусловливания была выше. Следует заметить, что это, по всей видимости, определяется механизмами восприятия психологической компоненты стресса, а не увеличением болевой чувствительности, поскольку в литературе имеются сведения об уменьшении ноцицепции при уменьшении эффективности сигнальной цепи с вовлечением ACE2 [20], а используемая нами трансгенная модель, напротив, предполагает усиление функции ACE2. Действительно, сравнение полученных нами результатов с характеристиками поведенческого эндофенотипа, описанного у мышей со сверхэкспрессией гена *hACE2* [15, 16], указывает на повышение активности ACE2 у мышей линии k18-hACE2, что может быть опосредовано или сверхэкспрессией гуманизированного гена, или его повышенной активностью по сравнению с мышинным геном дикого типа. Повышение активности ACE2 у мышей линии k18-hACE2, в свою очередь, может определять увеличение

продукции Ang1–7 и повышение активности ACE2/Ang1–7-зависимого каскада РААС. Соответствующая активация MasR-зависимого сигналинга в мозге мышей выступает как механизм, обеспечивающий нейропластичность и усиление памяти [21, 22], а также анксиолитический и антидепрессивный эффект [23, 24].

В исследованиях Correa et al., Fontes et al. регуляторы РААС рассматриваются в качестве потенциальных мишеней при терапии стресса [5, 25]. В клинике ингибиторы ACE, AGTR1, а также бета-блокаторы показывают хорошие результаты при лечении ПТСР. Доклинические исследования выявляли эффекты разной направленности. В исследованиях Marvar et al. применение селективного ингибитора AGTR1 лозартана в модели ПТСР сопровождалось уменьшением памяти о травмирующем событии, увеличением ее экстинкции и сохранением уровня характеристической тревожности животных [26], тогда как Braszko; Raghavendra et al. [27, 28] сообщают об усилении травматической памяти.

В нашем эксперименте мы изучили влияние гипотензивного препарата ингибитора ACE лизиноприла на поведенческие реакции при моделировании ПТСР-подобного состояния у мышей линии C57Bl/6N. Предполагалось, что в выбранной дозе 10 мг/кг в сутки, которая соответствует клиническому терапевтическому диапазону, анксиолитический эффект лизиноприла будет реализовываться за счет его антигипертензивного действия. Однако хроническое применение лизиноприла в течение 28 суток не повлияло ни на контекстуальную память, ни на уровень тревожности у мышей. В более ранних исследованиях Cohen et al.; Kao et al. не обнаруживали терапевтического эффекта бета-блокатора пропранолола при моделировании ПТСР-подобного состояния у мышей [17, 29]. Взятые вместе эти данные указывают на ограниченность эффекта нормализации системного давления крови в реализации терапевтических эффектов

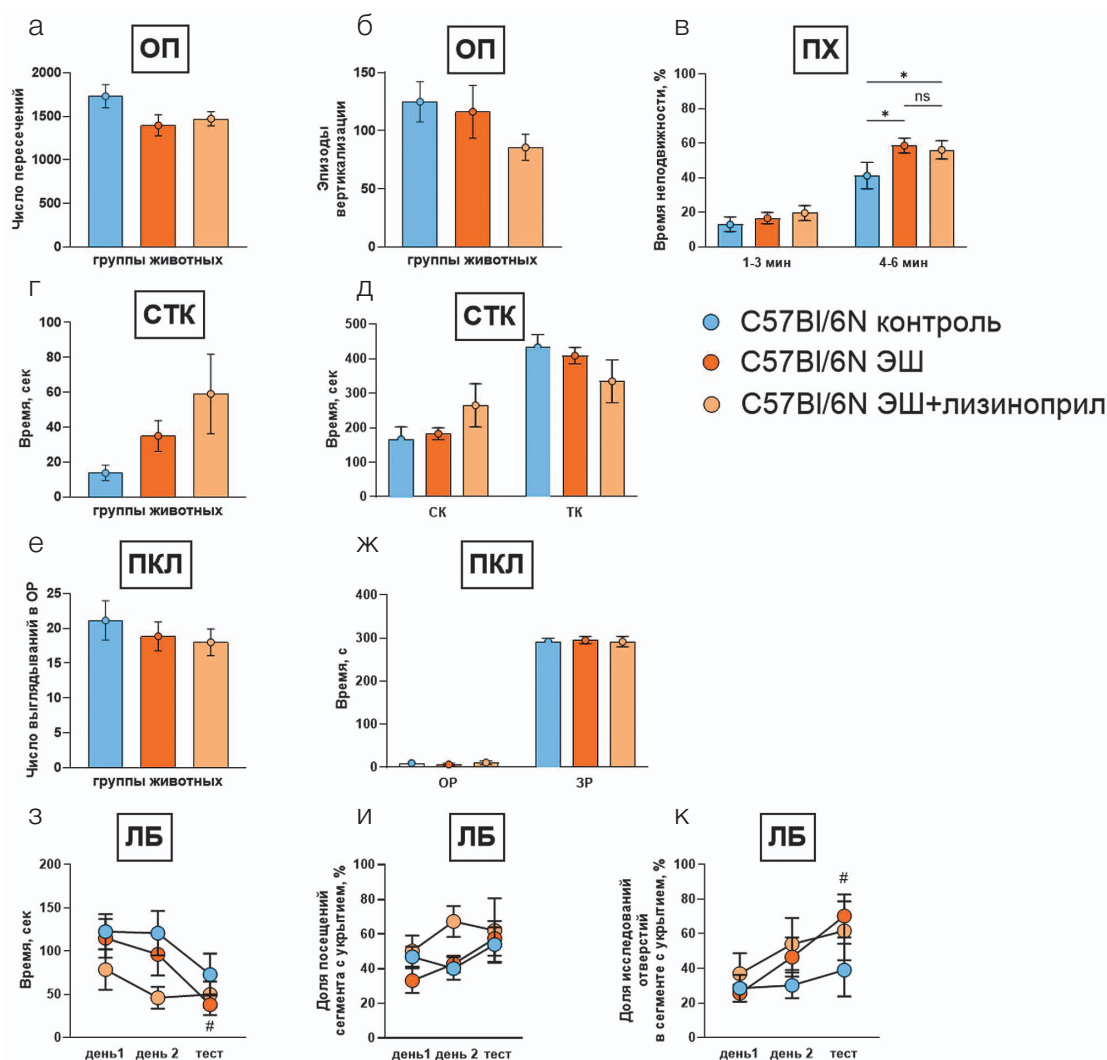


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Влияние ингибитора ACE лизиноприла на показатели локомоторной активности, тревожности, эмоционального копинга и пространственной навигации у мышей линии C57Bl/6N, получавших электрошок (ЭШ): а — локомоторная активность; б — вертикализация в тесте ОП; в — длительность замирания в тесте ПХ; г — латентный период до момента первого захода в ТК; д — время нахождения в светлой и темной камерах в тесте СТК; е — число заглядываний в открытый рукав; ж — время нахождения в открытом и закрытом рукавах в тесте ПКЛ; динамика пространственной навигации в тесте ЛБ: з — время до нахождения укрытия; и — доля посещения сегмента с укрытием относительно посещения всех сегментов; к — доля исследования отверстий в сегменте с укрытием относительно исследования всех укрытий

Примечание: результаты post-hoc сравнения между группами: ns — not significant (не существенно), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; результаты post-hoc сравнения между данными через 1 день и третьим днем («тест») при оценке пространственной навигации: # $p < 0,05$.

бета-блокаторов, а также ингибиторов ACE, AGTR1 при терапии ПТСР.

Неэффективность лизиноприла в нашем исследовании может определяться и конечной третичной структурой гуманизированного энзима, поскольку известно, что направленность эффектов ингибиторов ACE при терапии ПТСР находится в зависимости от полиморфизма гена ACE, определяя резистентность к терапии при наличии нуклеотидного варианта TC rs4311 [30]. Вероятное увеличение экспрессии гена ACE2 на фоне хронического применения лизиноприла, уже описанное в литературе [31–35], достаточное для развития специфических для мозга ACE2/Ang1-7/

MasR-зависимых механизмов, по всей видимости, тоже не было достигнуто.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о влиянии экспрессии гена *hACE2* на восприимчивость мышей к психофизиологическому стрессу и указывают на значимость ACE2 в формировании памяти о психофизиологической травме при моделировании ПТСР-подобного состояния, а именно: экспрессия *hACE2* у мышей сопровождается усилением памяти о психофизиологической травме и снижением экстинкции па-

мяти о травме по сравнению с мышами дикого типа, что может опосредоваться модуляцией активности ACE2-зависимого каскада внутримозговой РААС.

Уменьшение активности РААС при применении ингибитора ACE лизиноприла с гипотензивным действием не оказывало влияния на память у мышей дикого типа.

Литература / References

- Wang CX, Kohli R, Olaker VR, Terebuh P, Xu R, Kaelber DC, et al. Risk for diagnosis or treatment of mood or anxiety disorders in adults after SARS-CoV-2 infection, 2020–2022. *Molecular Psychiatry*. 2024;29(5):1350–60. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02414-x>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne M.A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacological Research*. 2017;125:21–38. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>
- Correa BHM, Becari L, Fontes MAP, Simões-e-Silva AC, Kangussu LM. Involvement of the Renin-Angiotensin System in Stress: State of the Art and Research Perspectives. *Current Neuropharmacology*. 2022;20(6):1212–28. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210719142300>
- Yang XH, Deng W, Tong Z, Liu YX, Zhang LF, Zhu H, et al. Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. *Comparative Medicine*. 2007;57(5):450–9.
- Cheyne I, Gopinath VS, Muppa N, Armas AE, Gil Agurto MS, Akula SA, et al. The Neurological Implications of COVID-19: A Comprehensive Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(5):e60376. <https://doi.org/10.7759/cureus.60376>
- Lima AM, Xavier CH, Ferreira AJ, Raizada MK, Wallukat G, Velloso EP, et al. Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1–7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2013;305(7):H1057–67. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00433.2013>
- Meng Y, Yu CH, Li W, Li T, Luo W, Huang S, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiotensin-(1–7)/Mas Axis Protects against Lung Fibrosis by Inhibiting the MAPK/NF-κB Pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2014;50(4):723–36. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0451OC>
- Grobe JL, Xu D, Sigmund CD. An Intracellular Renin-Angiotensin System in Neurons: Fact, Hypothesis, or Fantasy. *Physiology*. 2008;23(4):187–93. <https://doi.org/10.1152/physiol.00002.2008>
- Martinelli S, Anderzhanova EA, Bajaj T, Wiechmann S, Dethloff F, Weckmann K, et al. Stress-primed secretory autophagy promotes extracellular BDNF maturation by enhancing MMP9 secretion. *Nature Communication*. 2021;12(1):4643. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24810-5>
- Azaryan A, Barkhudaryan N, Galoyan A, Lajtha A. Action of brain cathepsin B, cathepsin D, and high-molecular-weight aspartic proteinase on angiotensins I and II. *Neurochemical Research*. 1985;10(11):1525–32. <https://doi.org/10.1007/BF02430602>
- Rukavina Mikusic NL, Pineda AM, Gironacci MM. Angiotensin-(1–7) and Mas receptor in the brain. *Exploration of Medicine*. 2021;2(3):268–93. <https://doi.org/10.37349/emed.2021.00046>
- Kerr DS, Bevilacqua LRM, Bonini JS, Rossato JI, Köhler CA, Medina JH, et al. Angiotensin II blocks memory consolidation through an AT2 receptor-dependent mechanism. *Psychopharmacology*. 2005;179(3):529–35. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2074-5>
- De Kloet AD, Cahill KM, Scott KA, Krause EG. Overexpression of angiotensin converting enzyme 2 reduces anxiety-like behavior in female mice. *Physiology & Behavior*. 2020;224:113002. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113002>
- Wang L, De Kloet AD, Pati D, Hiller H, Smith JA, Pioquinto DJ, et al. Increasing brain angiotensin converting enzyme 2 activity decreases anxiety-like behavior in male mice by activating central Mas receptors. *Neuropharmacology*. 2016;105:114–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.026>
- Kao CY, Stalla G, Stalla J, Wotjak CT, Anderzhanova E. Norepinephrine and corticosterone in the medial prefrontal cortex and hippocampus predict PTSD-like symptoms in mice. *European Journal of Neuroscience*. 2015;41(9):1139–48. <https://doi.org/10.1111/ejn.12860>
- Kamprath K, Wotjak CT. Nonassociative learning processes determine expression and extinction of conditioned fear in mice. *Learning Memory*. 2004;11(6):770–86. <https://doi.org/10.1101/lm.86104>
- Motulsky HJ, Brown RE. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression — a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC Bioinformatics*. 2006;7(1):123. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-123>
- Yamagata R, Nemoto W, Nakagawasai O, Takahashi K, Tan-No K. Downregulation of spinal angiotensin converting enzyme 2 is involved in neuropathic pain associated with type 2 diabetes mellitus in mice. *Biochemical Pharmacology*. 2020;174:113825. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113825>
- Albrecht D. Angiotensin-(1–7)-induced plasticity changes in the lateral amygdala are mediated by COX-2 and NO. *Learning Memory*. 2007;14(3):177–84. <https://doi.org/10.1101/lm.425907>
- Hellner K, Walther T, Schubert M, Albrecht D. Angiotensin-(1–7) enhances LTP in the hippocampus through the G-protein-coupled receptor Mas. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2005;29(3):427–35. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.03.012>
- Almeida-Santos AF, Kangussu LM, Moreira FA, Santos RAS, Aguiar DC, Campagnole-Santos MJ. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of angiotensin-(1–7) in hypertensive transgenic (mRen2)27 rats. *Clinical Science*. 2016;130(14):1247–55. <https://doi.org/10.1042/CS20160116>
- Kangussu LM, Almeida-Santos AF, Bader M, Alenina N, Fontes MA, Santos RA, et al. Angiotensin-(1–7) attenuates the anxiety and depression-like behaviors in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Behavioural Brain Research*. 2013;257:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.09.003>
- Fontes MA, Martins Lima A, dos Santos RAS. Brain angio-

- tensin-(1-7)/Mas axis: A new target to reduce the cardiovascular risk to emotional stress. *Neuropeptides*. 2016;56:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.10.003>
26. Marvar PJ, Goodman J, Fuchs S, Choi DC, Banerjee S, Ressler KJ. Angiotensin Type 1 Receptor Inhibition Enhances the Extinction of Fear Memory. *Biological Psychiatry*. 2014;75(11):864–72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.024>
 27. Braszko JJ. AT₂ but not AT₁ receptor antagonism abolishes angiotensin II increase of the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. *Behavioural Brain Research*. 2002;131(1–2):79–86. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00349-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00349-7)
 28. Raghavendra V, Chopra K, Kulkarni SK. Comparative studies on the memory- enhancing actions of captopril and losartan in mice using inhibitory shock avoidance paradigm. *Neuropeptides*. 2001;35(1):65–9. <https://doi.org/10.1054/npep.2000.0845>
 29. Cohen H, Kaplan Z, Koresh O, Matar MA, Geva AB, Zohar J. Early post-stressor intervention with propranolol is ineffective in preventing posttraumatic stress responses in an animal model for PTSD. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21(3):230–40. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.011>
 30. Nylocks KM, Michopoulos V, Rothbaum AO, Almlil L, Gillespie CF, Wingo A, et al. An angiotensin-converting enzyme (ACE) polymorphism may mitigate the effects of angiotensin-pathway medications on posttraumatic stress symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B*. 2015;168(4):307–15. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32313>
 31. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
 32. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–6. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
 33. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 After Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970–6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>
 34. Karam T, Abbasi A, Keidar S, Golomb E, Hochberg I, Winaver J, et al. Effects of spironolactone and eprosartan on cardiac remodeling and angiotensin-converting enzyme isoforms in rats with experimental heart failure. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(4):H1351–8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01186.2004>
 35. Supé S, Kohse F, Gembardt F, Kuebler WM, Walther T. Therapeutic time window for angiotensin-(1–7) in acute lung injury. *British Journal of Pharmacology*. 2016;173(10):1618–28. <https://doi.org/10.1111/bph.13462>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.А. Тимошина — моделирование ПТСР-подобного состояния у мышей, первичный анализ, создание рукописи и ее редактирование; Т.С. Дейнекина — оценка общей локомоторной активности и проведение теста лабиринт Барнса, введение препаратов, редактирование рукописи; Е.В. Савинкова — проведение теста ПКЛ, СТК и теста подвешивание за хвост; В.С. Юдин — материально-техническое обеспечение; А.А. Кескинов — редактирование рукописи; В.В. Макаров — концептуализация и утверждение окончательного варианта рукописи; Э.А. Андриянова — концептуализация, методология, анализ данных, создание рукописи и ее редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи, руководство исследованием.

ОБ АВТОРАХ

Тимошина Юлия Анатольевна

<https://orcid.org/0000-0002-0546-8767>
yutimoshina@cspfmmba.ru

Дейнекина Татьяна Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0003-2907-9720>
tdeinekina@cspfmmba.ru

Савинкова Елена Владимировна

<https://orcid.org/0009-0007-7876-5977>
esavinkova@cspfmmba.ru

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmmba.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmmba.ru

Макаров Валентин Владимирович, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>
Makarov@cspfmmba.ru

Андриянова Эльмира Алиякбаровна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-6441-4363>
EAnderzhanova@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-332>

УДК 579.61



ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ НА ХИРУРГИЧЕСКУЮ ИНФЕКЦИЮ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

А.В. Загайнова¹, М.А. Сухина¹, А.Б. Земляной^{2,3}, Т.А. Зеленина⁴, П.С. Маркевич², К.А. Новожилов¹, З.Е. Федец¹, М.Н. Панькова¹, Т.Р. Мания¹, О.В. Грицюк¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского Министерства обороны Российской Федерации, Красногорск, Россия

³ Российский биотехнологический университет, Москва, Россия

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Применение метода на основе низкотемпературной аргонной плазмы (НТАП) широко изучается в качестве альтернативного подхода к профилактике развития гнойных инфекций в случаях, когда эффективность антимикробных препаратов и антисептиков снижена из-за сформированной к ним устойчивости патогенов.

Цель. Оценка выживаемости условно-патогенных микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом, после воздействия факторов НТАП на модели *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием клинических штаммов из группы ESKAPE-патогенов (группа супер-микроорганизмов с высоким эпидемическим потенциалом формирования госпитальных штаммов) и эталонных музейных культур, а также смеси штаммов. В качестве источника НТАП использовали плазменно-дуговую установку «ПЛАЗМОРАН» (Россия). В работе использовали один режим плазмогенерации, три варианта расстояния от среза сопла плазматрона до плоскости расположения культуры в чашке Петри (10, 15 и 20 см), четыре варианта экспозиции действия факторов НТАП на культуры (15, 30, 45 с для бактерий и 30, 45 и 60 с для грибов). Оценку выживаемости патогенных микроорганизмов *in vitro* после воздействия НТАП определяли по задержке бактериального роста.

Результаты. Выявлено выраженное противомикробное действие в отношении клинических штаммов грамотрицательных бактерий из группы ESKAPE-патогенов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, грамположительных бактерий MRSA и дрожжеподобных грибов *C. albicans* при времени воздействия 30–45 с для бактерий (необходимая при этом доза излучения УФ-А 37,8 Дж/м², УФ-В 15,9 Дж/м², УФ-С 34,2 Дж/м²) и расстоянии от сопла прибора 10–15 см. Противомикробное действие НТАП заключается в отсутствии роста микроорганизмов на питательных средах в месте воздействия НТАП при определенных дозе воздействия, времени экспозиции и расстоянии, обеспечивающих снижение титра жизнеспособных микроорганизмов не только монокультур, но и в ассоциации бактерий, как в отношении музейных эталонных культур, так и в отношении клинических штаммов из группы ESKAPE-патогенов.

Выводы. Факторы НТАП, формируемые плазменно-дуговой установкой «ПЛАЗМОРАН», обладают выраженным антибактериальным и противогрибковым действием как в отношении музейных эталонных культур, так и в отношении клинических штаммов рабочей коллекции группы ESKAPE-патогенов. Эффективность воздействия факторов НТАП обеспечивает снижение титра жизнеспособных микроорганизмов с 10⁸–10⁹ до единичных КОЕ. Факторы воздействия НТАП (доза излучения УФ-А 37,8 Дж/м²; УФ-В 15,9 Дж/м²; УФ-С 34,2 Дж/м²) имеют наибольший эффект при обработке бактериальных культур на расстоянии 10–15 см с экспозицией 30–45 с; для грибов (доза излучения УФ-А 168,6 Дж/м²; УФ-В 68,4 Дж/м²; УФ-С 159 Дж/м²) при расстоянии 10 см и времени воздействия 60 с. *A. baumannii* и *E. faecium* более устойчивы к факторам воздействия НТАП, чем другие исследованные бактерии при стандартных дозе, времени воздействия и расстоянии. *C. albicans* более устойчива к факторам воздействия НТАП по сравнению с бактериями, и их уничтожение требует большей экспозиции воздействия и меньшего расстояния от сопла плазматрона до обрабатываемой поверхности. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: низкотемпературная аргонная плазма; плазменный поток; факторы НТАП; антимикробное действие; *in vitro*; плазменно-дуговая установка «ПЛАЗМОРАН»

Для цитирования: Загайнова А.В., Сухина М.А., Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Маркевич П.С., Новожилов К.А., Федец З.Е., Панькова М.Н., Мания Т.Р., Грицюк О.В. Изучение антимикробного действия низкотемпературной аргонной плазмы на хирургическую инфекцию в эксперименте *in vitro*. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):351–366. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-332>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Благодарность: коллектив авторов выражает глубокую благодарность канд. биол. наук, ведущему научному сотруднику лаборатории микробиологии и паразитологии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России А.В. Автономовой и канд. биол. наук, старшему научному сотруднику лаборатории микробиологии и паразитологии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России М.М. Аслановой за помощь во всех аспектах нашего исследования и написании рукописи.

Соответствие принципам этики: исследование не требует представления заключения о биомедицинской этике.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Загайнова Анжелика Владимировна AZagaynova@cspmrz.ru

Статья поступила: 08.11.2024 **После доработки:** 05.03.2025 **Принята к публикации:** 06.03.2025 **Online first:** 20.08.2025

© А.В. Загайнова, М.А. Сухина, А.Б. Земляной, Т.А. Зеленина, П.С. Маркевич, К.А. Новожилов, З.Е. Федец, М.Н. Панькова, Т.Р. Мания, О.В. Грицюк, 2025

ANTIMICROBIAL EFFECT OF LOW-TEMPERATURE ARGON PLASMA ON SURGICAL INFECTION *IN VITRO*

Anzhelika V. Zagainova^{1✉}, Marina A. Sukhina¹, Alexander B. Zemlianoi^{2,3}, Tatiana A. Zelenina⁴, Pavel S. Markevich², Konstantin A. Novozhilov¹, Zlata E. Fedets¹, Marina N. Pankova¹, Tamari R. Maniya¹, Olga V. Gritsyuk¹

¹Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of high Medical Technologies — the Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia

³Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

⁴Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Introduction. Low-temperature argon plasma (LTAP) has been widely studied as an alternative approach to prevention of purulent infections in cases of reduced germicide effectiveness due to the developed pathogen resistance.

Objective. Survival assessment of opportunistic pathogens under the action of LTAP exposure in *in vitro* models.

Materials and methods. The study was carried out using ESKAPE clinical strains (a “superbug” group with a high epidemic potential for the formation of hospital strains) and reference strains from culture collections, as well as strain mixtures. A PLASMORAN plasma arc unit (Russia) was used as a LTAP source. One plasma generation mode, three distance variants (from the nozzle to the Petri dish culture plane — 10, 15, and 20 cm), four LTAP exposure options (15, 30, 45 s for bacteria and 30, 45, and 60 s for fungi) were used. Pathogens survival after LTAP exposure *in vitro* was assessed by bacterial growth inhibition.

Results. LTAP showed a significant antimicrobial action against clinical strains of ESKAPE Gram-negative bacteria *K. pneumoniae*, *R. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, Gram-positive bacteria MRSA and yeast-like fungi *C. albicans* under an exposure duration of 30–45 s for bacteria (the required dose of UV-A radiation is 37.8 J/m² UV-B 15.9 J/m² UV-C 34.2 J/m²) and a distance of 10–15 cm from the plasma generator nozzle. The antimicrobial effect is manifested in the absence of pathogen growth on culture media at the site of LTAP exposure at a certain exposure dose, duration, and distance. This effect ensures a decrease in the titer of viable microorganisms not only in monocultures, but also in bacterial associations, both in reference strains from culture collections and in ESKAPE clinical strains.

Conclusions. PLASMORAN-generated LTAP exhibits significant antibacterial and antifungal effects with respect to both reference strains from culture collections and ESKAPE clinical strains. The efficacy of LTAP action ensures a decrease in the titer of viable microorganisms from 10⁸–10⁹ CFU to single CFU. The greatest effect of LTAP conditions (UV-A radiation dose of 37.8 J/m²; UV-B 15.9 J/m²; UV-C 34.2 J/m²) on bacterial cultures is observed under a distance of 10–15 cm and an exposure duration of 30–45 s. The optimal conditions for fungi (UV-A radiation dose of 168.6 J/m²; UV-B 68.4 J/m²; UV-C 159 J/m²) are a distance of 10 cm and an exposure duration of 60 s. Under standard dose, exposure duration, and distance, *A. baumannii* and *E. faecium* are more resistant to LTAP action than other studied bacteria. *C. albicans* is more resistant to LTAP action compared to bacteria, requiring a longer exposure and a shorter distance from the plasma generator nozzle to the treated surface. The results obtained require further study.

Keywords: low-temperature argon plasma; plasma flow; LTAP action; antimicrobial effect; *in vitro*; PLASMORAN plasma arc unit

For citation: Zagainova A.V., Sukhina M.A., Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Markevich P.S., Novozhilov K.A., Fedets Z.E., Pankova M.N., Maniya T.R., Gritsyuk O.V. Antimicrobial effect of low-temperature argon plasma on surgical infection *in vitro*. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):351–366. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-332>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Acknowledgement: the authors express their deep gratitude to A.V. Avtonomova, Cand. Sci (Biol.) Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology and Parasitology (Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency), and M.M. Aslanova, Cand. Sci (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Microbiology and Parasitology (Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency), for their assistance in all aspects of our study and writing the manuscript.

Compliance with the ethical principles: the study did not require a conclusion on biomedical ethics.

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

✉ Anzhelika V. Zagainova AZagaynova@cspmz.ru

Received: 08 Nov. 2024 **Revised:** 05 Mar. 2025 **Accepted:** 06 Mar. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Бактерии являются повсеместными обитателями окружающей среды и организма человека и играют жизненно важную роль в поддержании экологического баланса. Среди всех известных бактерий, которые даже не являются патогенами, только около 1% могут вызывать инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. И.И. Мечников первым указал на возможность проявления патогенных свойств у нормальной микрофлоры человека. При возникновении повреждения кожных покровов на раневую поверхность может попадать как транзиторная, так и резидентная условно-патогенная микрофлора; такие условно-патогенные бактерии, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, являются

распространенными возбудителями кожных и раневых инфекций [1].

Антибактериальная терапия часто не позволяет преодолеть инфекции, вызванные потенциально патогенной микрофлорой, из-за широко распространенной устойчивости их к антибиотикам [2–6]. Биопленки, образованные прикрепившимися бактериями, еще больше усложняют уничтожение бактерий [7–10]. Помимо увеличения количества резистентных к антибиотикам микроорганизмов, антибактериальная терапия зачастую невозможна для пациентов с все чаще наблюдаемыми аллергическими и токсическими реакциями на лекарственные препараты [11].

Растущая антибиотикорезистентность и ее быстрое распространение представляют собой серьезную угрозу для здоровья человека. В последние

десятилетия наблюдается увеличение количества выделяемых из окружающей среды и биоматериала грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, таких как *Escherichia coli*, *Serratia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pneumocystis pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и грамположительный метициллин-резистентный золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* (MRSA) [12].

До настоящего времени большинство исследований, направленных на борьбу с инфекциями, вызванными потенциально патогенной микрофлорой, сосредоточены на поиске химических средств, эффективных в отношении бактерий.

Альтернативные подходы к профилактике и лечению гнойных инфекций, основанные на использовании физических факторов, становятся все более актуальными в условиях снижения эффективности антимикробных препаратов из-за развития устойчивости микроорганизмов. Одним из перспективных методов местного лечения с выраженным бактерицидным действием является применение низкотемпературной аргонной плазмы (НТАП) [13–16]. НТАП представляет собой поток частично ионизированного нейтрального газа макроскопической температуры, получаемый при атмосферном давлении [17]. Поток плазмы несет электроны, ионы, свободные радикалы, возбужденные молекулы и ультрафиолетовое излучение [18, 19].

Бактерицидное воздействие плазмы обусловлено синергетическим действием ионизированных элементов и ультрафиолетового излучения, что приводит к формированию окислительного стресса и повреждению ДНК бактерий [20–23]. НТАП обладает выраженным антимикробным эффектом.

Медицинские изделия и оборудование обрабатываются в три этапа: дезинфекция, предстерилизационная очистка, стерилизация. Многоразовые инструменты, аппараты, оборудование и системы после каждого пациента обрабатывают механическим, физическим (термическим), химическим или комбинированным методом. Механический метод обработки заключается в протирании систем, крупногабаритных аппаратов и инструментов, не контактирующих с кровью, салфетками с дезинфицирующим средством. Физический (термический) способ заключается в нагреве в воде температурой 70–80 °C, обработке паром или горячим воздухом (например, паром под давлением обрабатывают постельные принадлежности, воздухом 120 °C дезинфицируют не загрязненные выделениями медицинские изделия из стекла, металлов, силиконовой резины). Химический способ заключается в погружении инструментария в емкости с дезинфектантом. В качестве комбинированного метода используют сочетание физического и химического способов обеззараживания, например обработка инструментов в чистящем растворе одновременно с нагревом. Нетепловая плазма может быть эффективной для стерилизации медицинского оборудования, когда не подходит термическая или химическая обработка [13, 24, 25].

Сообщается о применении низкотемпературной плазмы для улучшения регенерации кожи в косметологии [26, 27]. Показано, что применение НТАП эффективно для заживления ран и снижения болевого синдрома после геморроидэктомии, в том числе за счет выраженного бактерицидного действия [28].

Обработка НТАП ускоряла регенеративные процессы и очищение раны при коррекции поздних гнойно-воспалительных осложнений контурной пластики с применением полиакриламидного геля [29].

Авторами Pierdzioch et al.; Herbst et al. впервые при воздействии НТАП на загрязненные срезы дентина выявлен бактерицидный эффект [30, 31].

Благодаря неспецифическому и проникающему действию НТАП может использоваться для снижения микробной контаминации тканей, для локального бактерицидного воздействия на инфицированные раны и снижения интенсивности воспаления в месте ранения.

НТАП обладает рядом ключевых преимуществ, включая высокую неспецифическую бактерицидную активность, низкий потенциал формирования устойчивых форм микроорганизмов. Кроме того, НТАП представляет собой перспективный метод лечения острых и хронических ран благодаря своей относительной простоте, низкой стоимости и отсутствию особых требований к обработке раневых поверхностей.

Цель исследования — оценка выживаемости условно-патогенных микроорганизмов после воздействия факторов НТАП на модели *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с использованием клинических штаммов из группы ESKAPE-патогенов: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, грамположительных бактерий MRSA *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам по системе EUCAST, дрожжеподобных грибов *Candida albicans* и эталонных музейных культур *E. coli* ATCC 10536, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* 906, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecium* 9/63, грибов *Candida albicans* ATCC 24433.

Штаммы микроорганизмов, использованные в работе, были взяты из рабочей коллекции лаборатории микробиологии и паразитологии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Исследование проведено с использованием паспортизированных музейных культур с подтвержденными биохимическими свойствами, выращенных на плотных агаризованных средах (контроль качества). Эталонные музейные культуры приобретены из национальных и государственных коллекций. Культуры хранили в рабочей коллекции в криозащитной среде в низкотемпературных морозильных камерах при температуре минус 70 °C.

Для выращивания микроорганизмов использовали следующие плотные агаризованные питательные среды: среда Эндо для культивирования *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*; желточно-солевой агар для культивирования *S. aureus*; энтерококк-агар для культивирования *E. faecalis* и *E. faecium*; среда Сабуро для культивирования *C. albicans*.

В ходе исследования проводили оценку динамического диапазона действия факторов НТАП на выживаемость как отдельных штаммов микроорганизмов из группы ESKAPE-патогенов, так и смеси культур микроорганизмов.

Методика проведения исследования заключалась в следующем. Суточные культуры штаммов микроорганизмов наносили капельным методом на поверхность агаризованной среды чашек Петри ($d = 90$ мм) для образования сплошного газона из расчета 100 мкл на чашку. В наносимой на поверхность агаризованной среды суспензии содержание каждого микроорганизма составляло 4,5 McFarland Standard No, что соответствует $9,0 \times 10^8$ – $1,2 \times 10^9$ КОЕ/мл. Суспензию микроорганизмов тщательно растирали шпателем по всей поверхности агара. Затем каждую чашку с внесенным микроорганизмом подвергали обработке с применением плазменно-дуговой хирургической установки для лечения ран «Плазмора» (ТУ 9444-001-43009282-2015, производства ООО «Плазмопром», Россия) в заданном режиме с учетом расстояния 10, 15 и 20 см (Фактор L) и времени воздействия 15, 30, 45 с для бактерий и 30, 45 и 60 с для грибов (Фактор T). В процессе проведения исследования использовали один режим плазмогенерации, три варианта расстояния от среза сопла плазмотрона до плоскости расположения культуры в чашке Петри, четыре варианта экспозиции действия факторов НТАП на культуры. В качестве установления титра микроорганизмов, используемого для посевов в инокуляте бактериальной взвеси, применяли способ разведения с посевом на чашке Петри с последующим учетом роста КОЕ на поверхности агаризованных сред.

Обработке подлежали секторы посева бактериальных культур, попадающие в область воздействия прибора, которую контролировали по зоне освещенности на питательной среде. В качестве контроля использовали посевы микроорганизмов без обработки НТАП.

После обработки НТАП чашки с культурами помещали в термостат для культивирования. Контрольная группа с посевами микроорганизмов также помещалась в термостат для дальнейшего инкубирования.

Оценку эффективности влияния НТАП на задержку роста микроорганизмов определяли по наличию

или отсутствию зоны лизиса на питательной среде. Оценку результатов проводили путем замера диаметра задержки зоны лизиса и подсчета в зоне лизиса числа выросших клонов микроорганизмов.

Чашки с посевами инкубировали в инкубаторе «BD240» (Binder, Германия) в течение 24–48 ч при температуре 37 ± 1 °C для бактерий и при двух температурных режимах, 37 ± 1 и 26 ± 1 °C, для грибов. После инкубации проводили подсчет выросших колоний, осуществляемый двумя способами: вручную и с помощью автоматического счетчика колоний Scan 1200 (Франция). Чистоту каждой культуры и идентификацию проводили методом масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex с программным обеспечением (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Затем биомассу выросших колоний бактерий, находящихся в экспоненциальной фазе роста, снимали с поверхности двух чашек плотной среды.

Оценку влияния НТАП на выживаемость микроорганизмов из группы ESKAPE-патогенов проводили через 24 ± 2 ч для бактерий и через 48 ± 2 ч и 7 сут для грибов.

Рабочими факторами, формируемыми плазмогенератором, были: газодинамический поток рабочего газа; рекомбинационное излучение с широким спектром — от области вакуумного ультрафиолета до ближнего инфракрасного диапазона; газ аргон с выраженными каталитическими свойствами в реакциях с участием кислорода, азота и их соединений; озон, образующийся в результате воздействия рекомбинационного излучения на кислород воздуха.

При обработке чашек излучением НТАП чашки основной группы располагали так, чтобы пятно освещенности излучения НТАП краевой области охватывало центральную зону посева (рис. 1). В контрольных группах всех исследованных тест-микроорганизмов чашки с культурой не подвергали воздействию излучения НТАП.

При обработке использовали режим прибора В2 при значениях фактора времени (T) 15, 30, 45 с и фактора расстояния (L) 10, 15, 20 см. Энергетические характеристики, используемые для обработки чашек, указаны в таблице 1. В связи с тем что прибор измеряет энергетическую освещенность (она же интенсивность излучения) в Вт/м², характер накопления энергии выражается в Дж/м², который равен Вт/м² × время излучения (в секундах). Энергетические характеристики излучения НТАП измерены производителем с использованием оборудования «ТКА-ПКМ 13». Прибор имеет три датчика: УФ-А (400–315 нм), УФ-В (315–280 нм), УФ-С (280–200 нм).

Оценку результатов исследования эффективности обработки НТАП проводили на основании подсчета процента отмирания бактерий и грибов на поверхности контрольных и опытных образцов по формуле:

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 - (\Sigma T \times 100) / C_{cp}, \quad (1)$$

где C_{cp} — среднее значение количества бактерий в исходной суспензии, равное отношению $\Sigma C / N$; ΣC — сумма всех колоний, выросших на чашках во всех повторностях; N — количество повторностей;

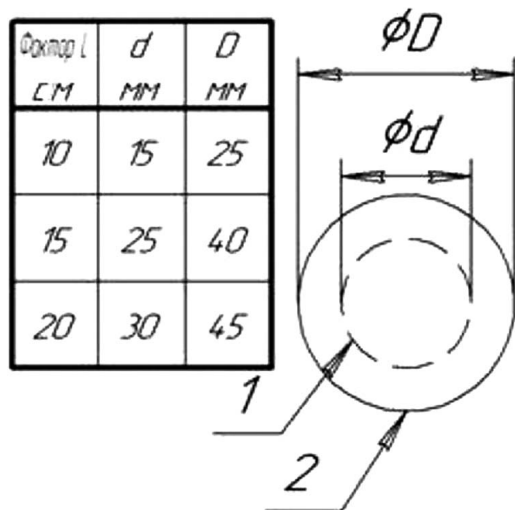


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Геометрия пятна освещенности на обрабатываемой поверхности, формируемого рекомбинационным излучением НТАП, в зависимости от значения Фактора L: 1 — граница центральной и краевой областей; 2 — внешняя граница краевой области

Таблица 1. Характеристики плазменно-дуговой хирургической установки «Плазморан», используемые для обработки

Тип УФ	Фактор T, с			
	15	30	45	60
Фактор L = 10 см				
УФ-А	42,15	84,3	126,45	168,6
УФ-В	17,1	34,2	51,3	68,4
УФ-С	39,75	79,5	119,25	159,0
Фактор L = 15 см				
УФ-А	18,9	37,8	56,7	75,6
УФ-В	7,95	15,9	23,85	31,8
УФ-С	17,1	34,2	51,3	68,4
Фактор L = 20 см				
УФ-А	12,15	24,3	36,45	48,6
УФ-В	4,68	9,36	14,04	18,72
УФ-С	10,2	20,4	30,6	40,8

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: измерения интенсивности излучения выражали в Дж/м² ± 10 %.

T_{cp} — среднее значение количества бактерий, выросших на чашках после 24–48 ч инкубации посевов, равное отношению $\Sigma T/n$;

ΣT — сумма всех колоний, выросших на чашках после 24–48 ч инкубации посевов во всех повторностях;

n — количество чашек (не менее 5 для каждого исследуемого тест-микроорганизма или смеси тест-микроорганизмов в соответствии с ЕН ИСО 11737-1¹), используемых для исследования (одинаковое для контроля и обработанной НТАП чашки Петри с тест-микроорганизмами).

Критерием антимикробной активности в отношении тест-микроорганизмов или смеси тест-микроорганизмов считали снижение роста колоний не менее чем на 99,99% или полное отсутствие роста тест-микроорганизмов. Определение жизнеспособных колоний проводили путем подсчета выросших колоний каждого вида микроорганизмов на поверхности питательных сред в чашках Петри (с использованием микроскопа биологического Leica DM6B-Z, ин/н-243302670221503917, з/н-503838 со встроенной камерой; увеличение ×100).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Подсчитывали стандартное отклонение и ошибку после учета результатов на каждой из 5 чашек, применяли t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, считая распределение нормальным. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования проводили с музейными культурами в трех повторностях для каждой комбинации, включающей расстояние и время воздействия НТАП.

В результате исследований, проведенных на эталонных музейных культурах при воздействии НТАП (при различном расстоянии и времени обработки), достигнуто угнетение бактериального роста (эффективность 99,999–100%) в отношении *E. faecalis* ATCC 29212, *E. Faecium* 9/63, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 700603, *E. coli* ATCC 10536, *P. aeruginosa* ATCC 10145, *S. Aureus* 906; соответствующие данные представлены в таблице 2.

Эффективность угнетения бактериального роста на уровне 100% достигнута для *Enterococcus faecalis* на расстоянии 10 см через 15 с при воздействии дозы УФ-А 42,15 Дж/м², дозы УФ-В 17,1 Дж/м² и дозы УФ-С 39,75 Дж/м². В то же время угнетение бактериального роста при воздействии доз на уровне УФ-А 84,3 Дж/м², УФ-В 34,2 Дж/м² и УФ-С 79,5 Дж/м² было достигнуто при экспозиции 30 с, а при воздействии УФ-А 126,45 Дж/м², УФ-В 51,3 Дж/м² и УФ-С 119,25 Дж/м² через 45 с; при обработке на расстоянии 15 см угнетение бактериального роста было достигнуто через 45 с при воздействии УФ-А 56,7 Дж/м², УФ-В 23,85 Дж/м² и УФ-С 51,3 Дж/м².

В результате воздействия НТАП в течение 45 с на музейные штаммы *Klebsiela pneumoniae* subsp.

¹ ГОСТ ISO 11737-1-2012 «Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции».

Таблица 2. Результаты оценки эффективности влияния низкотемпературной аргоновой плазмы на выживаемость музейных штаммов

№ п/п	Наименование микроорганизма	Время обработки НТАП, с	Расстояние от среза сопла плазмотрона до плоскости расположения культуры в чашке Петри, см			Контроль, КОЕ/мл
			10	15	20	
			Оценка эффективности (%)			
1	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	15	100	99,999	99,999	2×10 ⁷
		30	100	99,999	99,999	
		45	100	100	99,999	
2	<i>Enterococcus faecium</i> 9/63	15	99,999	99,999	99,999	1,5×10 ⁷
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
3	<i>Klebsiela pneu- moniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> ATCC 700603	15	99,999	99,999	99,999	3,5×10 ⁹
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
4	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	15	99,999	99,999	99,999	3,0×10 ⁹
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
5	<i>Pseudomo- nas aeruginosa</i> ATCC 10145	15	99,999	99,999	99,999	2,5×10 ⁹
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
6	<i>Candida albicans</i> 24433 ATCC	15	99,999	99,995	99,95	1,2×10 ⁷
		30	99,999	99,995	99,995	
		45	99,999	99,995	99,995	
7	<i>Staphylococcus aureus</i> 906	15	99,999	99,999	99,999	1×10 ⁹
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

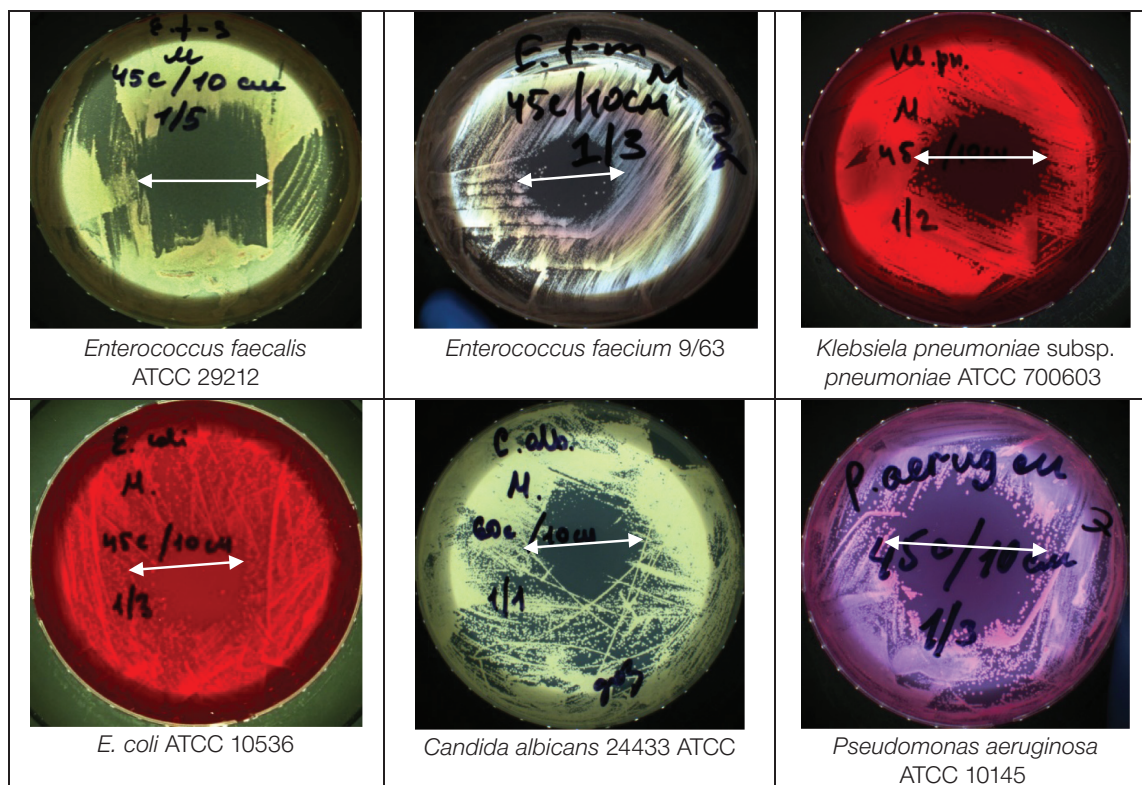
pneumoniae ATCC 700603, *E. coli* ATCC 10536, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecium* 9/63, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 дозой УФ-В 15,9 Дж/м² и в течение 60 с на *Candida albicans* 24433 ATCC дозой УФ-В 68,4 Дж/м² на расстоянии 10 см в зоне направленного воздействия НТАП было обнаружено отсутствие роста всех указанных микроорганизмов; соответствующие данные приведены на рисунке 2.

В ходе исследования проводили изучение воздействия НТАП на чашки с посевами микроорганизмов из группы ESKAPE-патогенов: грамположительные бактерии MRSA *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*; грамотрицательные бактерии *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, а также на дрожжеподобные грибы *C. albicans*, используя разные расстояние среза сопла плазмотрона до плоскости расположения культуры

в чашке Петри и время воздействия; полученные результаты представлены на рисунке 3.

В результате исследований установлено, что с применением переменных параметров (расстояния и времени) при обработке НТАП культур получена эффективность 99,999–100% угнетения бактериального роста (табл. 3).

Исследования воздействия НТАП проводили в 5 повторностях в отношении клинических штаммов микроорганизмов из группы ESKAPE-патогенов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, грамположительных бактерий MRSA *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам по системе EUCAST, и в 3 повторностях для каждой комбинации воздействия на смесь музейных эталонных культур *E. coli* ATCC 10536, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*



Фотографии выполнены авторами

Рис. 2. Результаты оценки эффективности влияния низкотемпературной аргоновой плазмы на выживаемость музейных культур микроорганизмов: расстояние от среза сопла плазматрона до плоскости расположения культуры в чашке Петри — 10 см, время воздействия НТАП — 45 с (60 с для *Candida albicans* ATCC 24433); стрелкой указана зона задержки роста бактерий

ATCC 700603, *S. aureus* 906, *P. aeruginosa* ATCC 10145, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. Faecium* 9/63.

При исследовании, проведенном на смеси музейных культур, установлена 99,999% эффективность влияния НТАП при использовании переменных параметров расстояния и времени обработки. Выживаемость наблюдалась в основном штаммов *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 700603; жизнеспособных колоний *P. aeruginosa* ATCC 10145, музейных штаммов *E. coli* ATCC 10536, *S. aureus* 906, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. Faecium* 9/63 не обнаружено (табл. 4).

При оценке эффективности воздействия НТАП на выживаемость смеси клинических штаммов микроорганизмов установлена 99,997–99,999% эффективность влияния НТАП по сравнению с исходным внесленным уровнем микроорганизмов. После воздействия НТАП на чашках после инкубации обнаружены единичные колонии клинических штаммов *K. pneumoniae* и *A. Baumannii*, при этом жизнеспособные колонии штаммов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Candida albicans* не обнаружены. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Антимикробное действие НТАП заключается в гибели бактериальных культур (грамположительных и грамотрицательных потенциально патогенных клинических штаммов микроорганизмов, обладающих множественной антибиотикорезистентностью) и дрожжевых грибов.

Результаты проведенного исследования показали, что в 99,999% гибель микроорганизмов

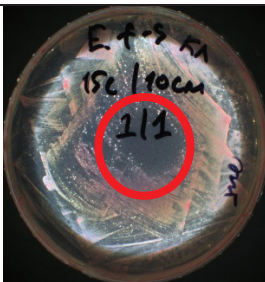
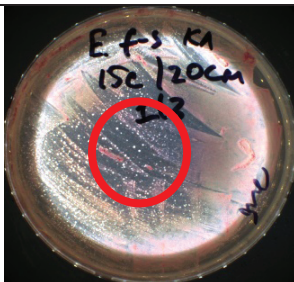
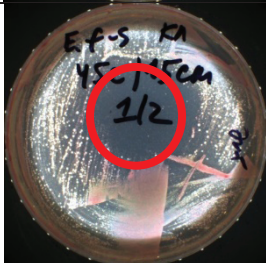
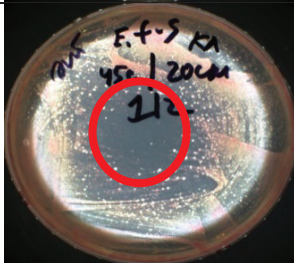
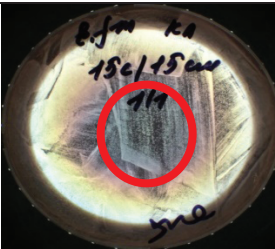
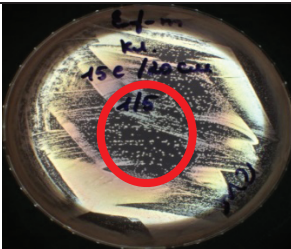
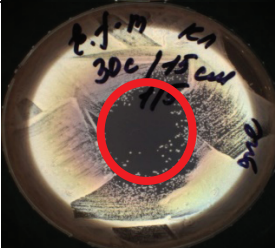
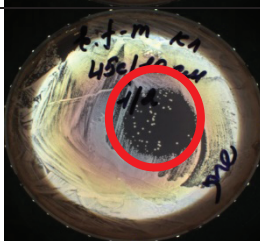
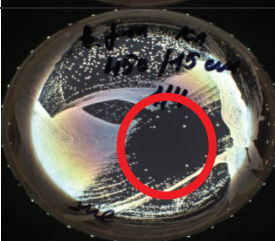
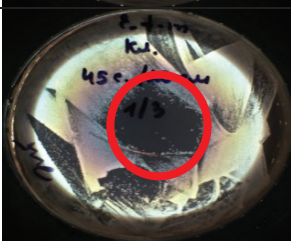
происходит при достижении уже самой минимальной дозы воздействия УФ-А 12,05 Дж/м², УФ-В 4,68 Дж/м², УФ-С 10,2 Дж/м² совокупности факторов НТАП, указанных в таблице 5.

С увеличением значения расстояния действие НТАП становится слабее, а с увеличением значения времени действие НТАП усиливается. Таким образом, комбинация факторов расстояния и времени определяет общую энергию НТАП, передаваемую микроорганизму.

Это подтвердили данные исследований *in vitro* на культурах микроорганизмов, таких как *K. pneumoniae*, *A. Baumannii*, и грибов *C. albicans*. Воздействие на больших расстояниях (15–20 см) в течение определенных периодов времени (15 с для бактерий и 30 с для грибов) не оказывало никакого эффекта на вышеуказанные выбранные культуры.

Параметры воздействия НТАП, которые приводили к гибели микроорганизмов, зависели от вида микроорганизма, времени и расстояния воздействия. Обнаружена экспоненциальная зависимость количества жизнеспособных бактерий *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и грибов *C. albicans* после воздействия НТАП от значения энергетической освещенности за счет расстояния и времени воздействия, при достижении которой происходила гибель бактерий.

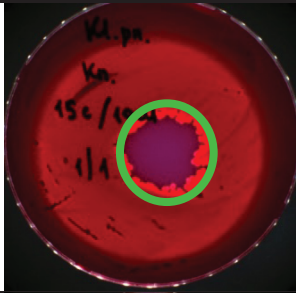
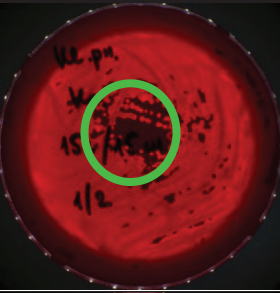
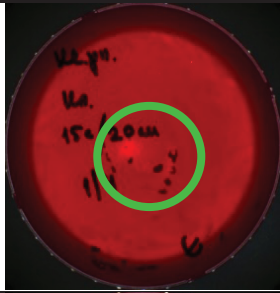
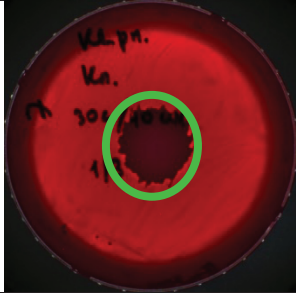
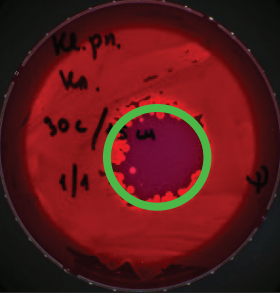
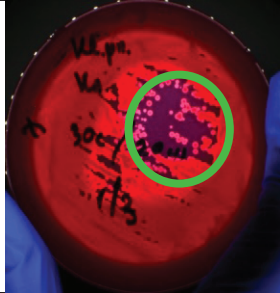
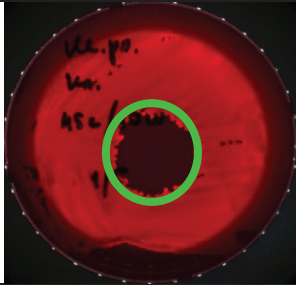
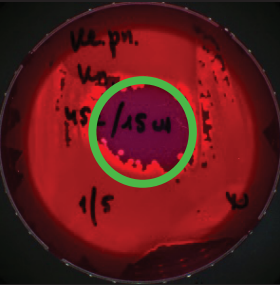
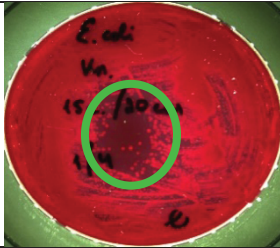
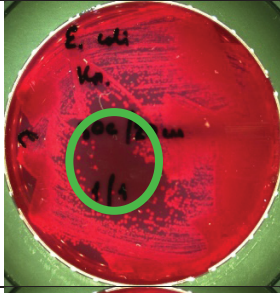
Важно отметить, что при воздействии на MRSA *S. aureus* и *P. Aeruginosa* жизнеспособность микроорганизмов полностью нарушалась, что происходило при всех значениях параметров расстояния и времени.

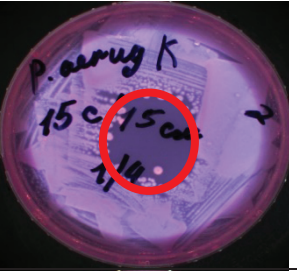
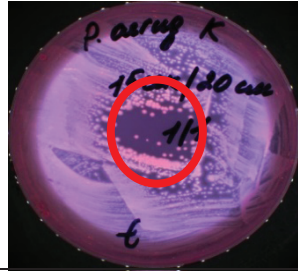
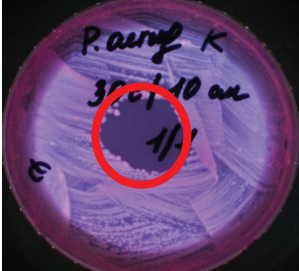
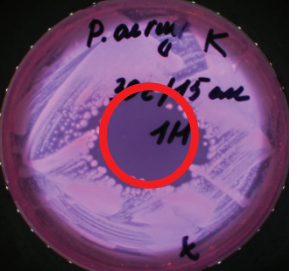
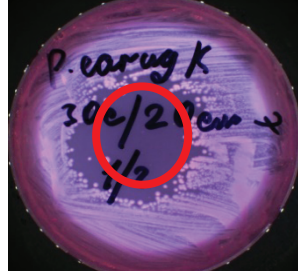
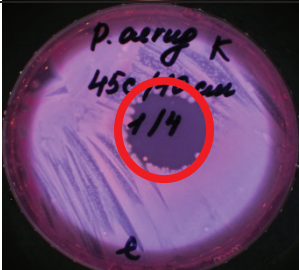
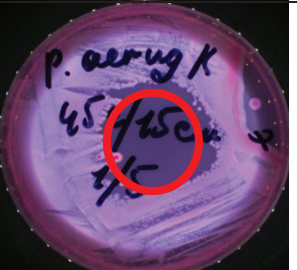
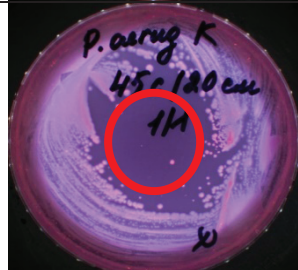
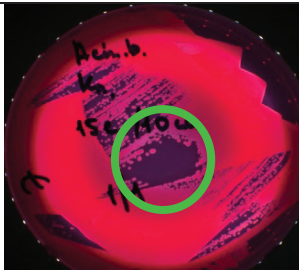
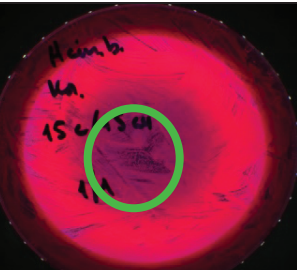
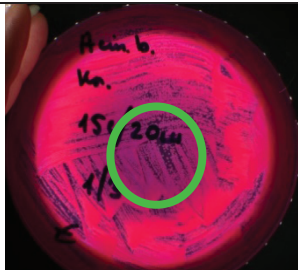
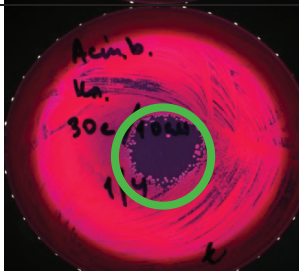
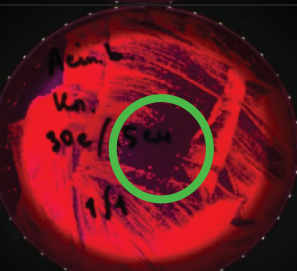
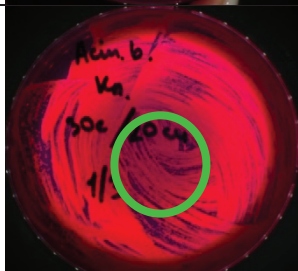
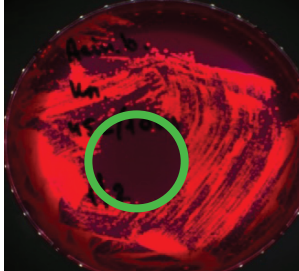
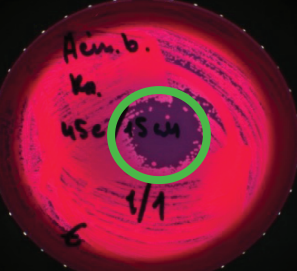
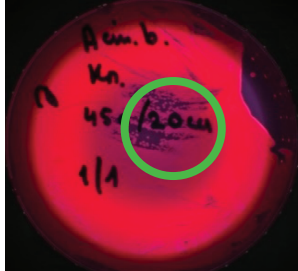
Время обработки, с	Расстояние, используемое для обработки, см					
	10		15		20	
Enterococcus faecalis						
15						
30						
45						
Enterococcus faecium						
15						
30						
45						

Фотографии выполнены авторами

Рис. 3. Результаты оценки влияния НТАП на выживаемость клинических штаммов из группы ESKAPE-патогенов: указана зона ингибирования бактериального роста; увеличение ×100

Продолжение рис. 3

Время обработки, с	Расстояние, используемое для обработки, см		
	10	15	20
<i>K. pneumoniae</i>			
15			
30			
45			
<i>E. coli</i>			
15			
30			
45			

Время обработки, с	Расстояние, используемое для обработки, см		
	10	15	20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
15			
30			
45			
<i>Acinetobacter baumannii</i>			
15			
30			
45			

Продолжение рис. 3

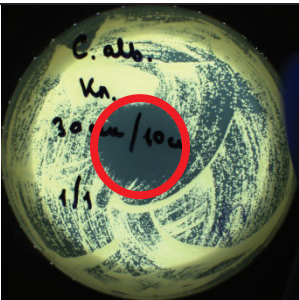
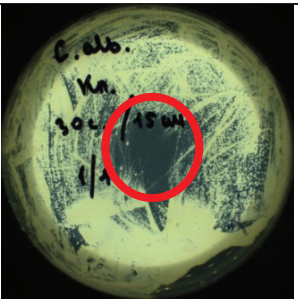
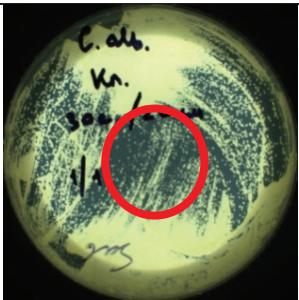
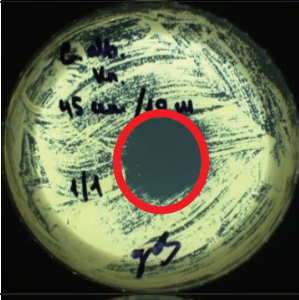
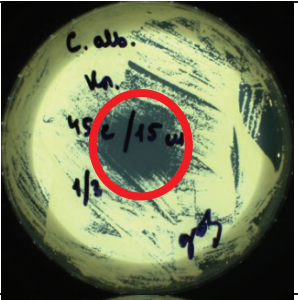
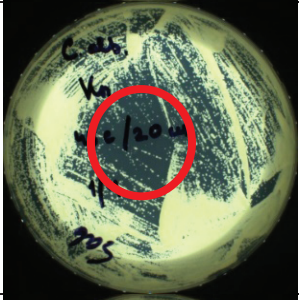
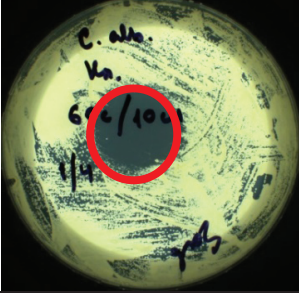
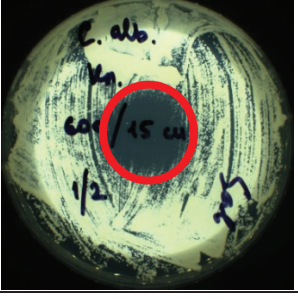
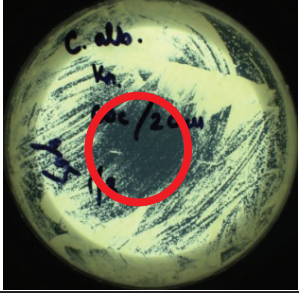
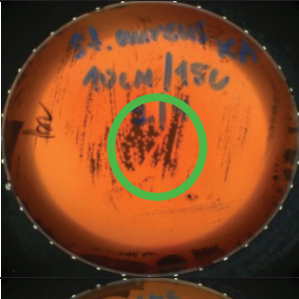
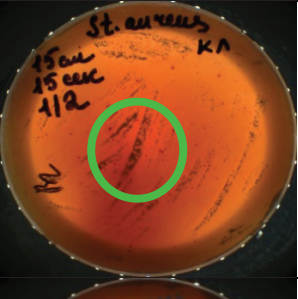
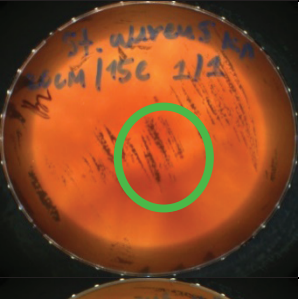
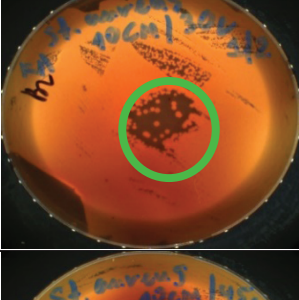
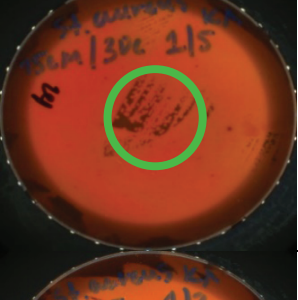
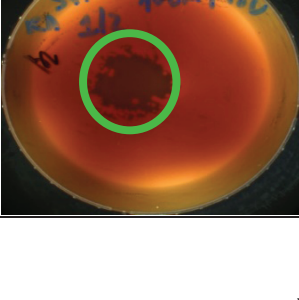
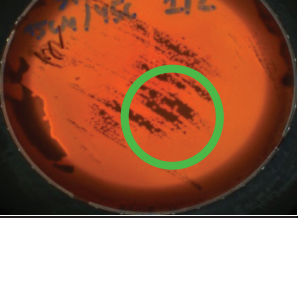
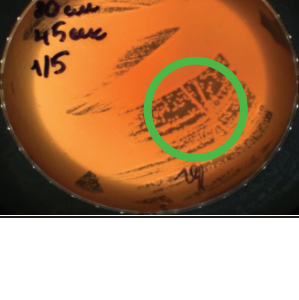
Время обработки, с	Расстояние, используемое для обработки, см		
	10	15	20
<i>Candida albicans</i>			
30			
45			
60			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
15			
30			
45			

Таблица 3. Результаты оценки эффективности влияния низкотемпературной аргоновой плазмы на выживаемость штаммов микроорганизмов

№ п/п	Наименование микроорганизма	Время обработки НТАП, с	Расстояние от среза сопла плазмотрона до плоскости расположения культуры в чашке Петри, см			Контроль, КОЕ/мл
			10	15	20	
			Оценка эффективности (%)			
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	15	99,999	99,999	99,999	1,4×10 ⁸
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
2	<i>Enterococcus faecium</i>	15	99,999	99,999	99,99	4,0×10 ⁸
		30	99,999	99,999	99,99	
		45	99,999	99,999	99,999	
3	<i>Klebsiela pneumoniae</i>	15	99,999	99,999	99,999	5,4×10 ⁸
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
4	<i>Escherichia coli</i>	15	99,999	99,999	99,999	4,0×10 ⁸
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	99,999	99,999	99,999	3,3×10 ⁸
		30	99,999	99,999	99,999	
		45	99,999	99,999	99,999	
6	<i>Acinetobacter baumanii</i>	15	99,999	99,99	99,99	1,5×10 ⁸
		30	99,999	99,999	99,99	
		45	99,999	99,995	99,99	
7	<i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	15	100	99,99	99,99	1,0×10 ⁷
		30	99,999	99,999	99,99	
		45	99,999	99,999	99,99	
8	<i>Staphylococcus aureus</i>	15	99,999	99,998	–	2,1×10 ⁸
		30	99,999	99,998	–	
		45	99,999	99,998	–	

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

В результате проведения исследования выживаемости микроорганизмов и их ассоциаций при воздействии НТАП *in vitro* — эталонных музейных культур *E. coli* ATCC 10536, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 700603, *S. Aureus* 906, *P. aeruginosa* ATCC 10145, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. Faecium* 9/63, грибов *C. albicans* ATCC 24433 и штаммов из группы ESKAPE-патогенов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, грамположительных бактерий MRSA *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам по системе EUCAST, дрожжеподобных грибов

C. albicans установлено, что эффективность воздействия факторов НТАП, формируемых плазменно-дугowym оборудованием установки «ПЛАЗМОРАН», обеспечивает снижение титра жизнеспособных микроорганизмов с 10⁸–10⁹ до единичных КОЕ/мл, т.е. на 8–9 порядков, как для музейных штаммов, так и для клинических бактериальных штаммов, и составляет 99,99–100%.

В научной литературе уже признается большой потенциал антибактериального воздействия низкотемпературной плазмы на патогены ESKAPE [31]. В целом полное подавление роста неприкрепленных

Таблица 4. Результаты оценки эффективности влияния низкотемпературной аргоновой плазмы на выживаемость смеси музейных штаммов микроорганизмов

№ п/п	Время обработки, с	Расстояние обработки, см			Контроль, КОЕ/мл
		10	15	20	
		Эффективность, %			
1	15	99,999	99,999	99,999	1×10 ⁹
	30	99,999	99,999	99,999	
	45	99,999	99,999	99,999	

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Таблица 5. Результаты оценки эффективности влияния низкотемпературной аргоновой плазмы на выживаемость смеси штаммов микроорганизмов

Время обработки, с	Расстояние обработки, см			Контроль, КОЕ/мл
	10	15	20	
	Эффективность (%)			
15	99,999	99,997	99,997	4×10 ⁸
30	99,999	99,997	99,997	
45	99,999	99,997	99,997	

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

микроорганизмов из группы ESKAPE при воздействии низкотемпературной плазмы достигается за период от 1 мин до 3 часов в зависимости от устройства, типа разряда, выходного напряжения и других факторов [31]. Наиболее быстрое подавление роста ESKAPE-патогенов было описано в работе Flynn et al. (2015) [32]. При использовании нетермической плазмы атмосферного давления было обнаружено быстрое антибактериальное действие в отношении всех патогенов ESKAPE в неприкрепленной (планктонной) форме роста. Полное уничтожение *Enterobacter cloacae* достигалось за 45 с, *P. aeruginosa* — за 60 с, *E. faecium*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* были полностью инаktivированы в течение 120 с. *S. aureus* был наиболее устойчивым, для его инаktivации потребовалось 240 с воздействия низкотемпературной плазмы.

В результате проведенной работы получена высокая эффективность применения НТАП в экспериментальных условиях с определением процента гибели жизнеспособных бактериальных и грибковых культур. В настоящем исследовании практически полное уничтожение жизнеспособных клеток тест-культур ESKAPE-патогенов происходило за время экспозиции НТАП, составляющее 15 с при дозе УФ-А 12,15 Дж/м², УФ-В 4,68 Дж/м² и УФ-С 10,2 Дж/м² на расстоянии 20 см.

Установлено, что дрожжеподобные грибы *C. albicans* более устойчивы к факторам воздействия НТАП по сравнению с бактериями, и их уничтожение требует большей экспозиции воздействия и меньшего

расстояния от сопла плазматрона до обрабатываемой поверхности, при этом эффективность воздействия составляет так же, как и для бактерий, от 99,99 до 100%.

Рядом исследований показано, что грибы менее чувствительны к низкотемпературной плазме, чем бактерии [33]. Однако эффективность низкотемпературной плазмы в отношении инаktivации грибов зависит от вида гриба, подаваемых газов, расстояния между плазменным устройством и образцом, а также времени обработки [34, 35]. В большинстве исследований сообщалось, что нетермическая и низкотемпературная плазма может эффективно инаktivировать дрожжевые клетки *Candida albicans* [34].

Некоторые исследователи подчеркивают, что обработка штаммов низкотемпературной плазмой связана с проблемами безопасности, а именно: микроорганизмы, выжившие после воздействия плазмы, генетически и фенотипически модифицируются, и эти измененные штаммы могут быть опасны для окружающей среды. Так, было показано, что *C. albicans*, выжившие после обработки плазмой, демонстрировали генетическую изменчивость, но не показывали каких-либо значительных изменений в метаболизме и восприимчивости к лекарственным препаратам [35]. С одной стороны, это свидетельствует о том, что обработка низкотемпературной плазмой связана с небольшой вероятностью образования генетически и фенотипически неблагоприятных штаммов [34, 35], а с другой стороны, для решения проблемы безопасности необходимо больше

экспериментальных данных. Дальнейшие исследования в этом направлении следует провести по оценке безопасности воздействия НТАП и вклада основных факторов в антибактериальный и пролиферативный эффект для лечения послеоперационных ран на модели *in vivo*.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что факторы НТАП, формируемые плазменно-дуговым оборудованием установки «ПЛАЗМОРАН», обладают выраженным антибактериальным и противогрибковым действием как в отношении музейных эталонных культур, так и в отношении клинических штаммов группы ESKAPE-патогенов: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, грамположительных бактерий MRSA *S. aureus* и *E. faecalis*, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам по системе EUCAST, и дрожжеподобных грибов *C. albicans*. Эффективность воздействия факторов НТАП обеспечивает снижение титра жизнеспособных микроорганизмов с 10^8 – 10^9 до единичных КОЕ, т.е. на 8–9 порядков для бактерий, что составляет 99,999–100%.

2. *A. baumannii* и *E. faecium* более устойчивы к факторам воздействия НТАП, чем другие исследованные бактерии.

3. *C. albicans* более устойчива к факторам воздействия НТАП по сравнению с бактериями, и их

уничтожение требует большей экспозиции воздействия и меньшего расстояния от сопла плазмотрона до обрабатываемой поверхности, при этом эффективность воздействия составляет 99,99–100%.

4. Факторы воздействия НТАП имеют наибольший эффект при обработке потенциально патогенных микроорганизмов при значениях расстояния 10–15 см и времени воздействия 30–45 с для бактерий (необходимая при этом доза излучения УФ-А 37,8 Дж/м², УФ-В 15,9 Дж/м², УФ-С 34,2 Дж/м²) и при значениях расстояния 10 см и времени воздействия 60 сек для грибов (необходимая при этом доза излучения УФ-А 168,6 Дж/м², УФ-В 68,4 Дж/м², УФ-С 159 Дж/м²).

5. Установлено, что эффективность применения НТАП, формируемых плазменно-дуговым оборудованием — установкой «ПЛАЗМОРАН», обеспечивает снижение титра жизнеспособных микроорганизмов не только монокультур, но и ассоциации бактерий как в отношении музейных эталонных культур, так и в отношении клинических штаммов из группы ESKAPE-патогенов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, грамположительных бактерий MRSA *S. aureus* и *E. faecalis*, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам.

6. Применение НТАП для обработки раневых поверхностей имеет большую актуальность для профилактики гнойных осложнений в хирургических отделениях, особенно на этапах эвакуации раненых в зоне СВО.

Литература / References

1. Brook I. Secondary bacterial infections complicating skin lesions. *Journal of Medical Microbiology*. 2002;51(10): 808–12. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-51-10-808>
2. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
3. Odonkor S, Addo K. Bacteria resistance to antibiotics: recent trends and challenges. *International Journal of Biological & Medical Research*. 2011;2(4):1204–10.
4. Brooks B, Brooks A. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;78:14–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.027>
5. Fair R, Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2014;6:S14459. <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>
6. Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa—a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58(9):1133–48. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.009142-0>
7. Vestby L, Gronseth T, Simm R, Nesse L. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics*. 2020;9(2):59. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>
8. Prakash B, Veeragowda B, Krishnappa G. Biofilms: a survival strategy of bacteria. *Current science*. 2003;85:1299–307.
9. Bi Y, Xia G, Shi C, Wan J, Liu L, Chen Y, et al. Therapeutic strategies against bacterial biofilms. *Fundamental Research*. 2021;1(2):193–212. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2021.02.003>
10. Singh B, Ghosh S, Chauhan A. Development, dynamics and control of antimicrobial-resistant bacterial biofilms: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2021;19:1983–93. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01169-5>
11. Geisinger E, Isberg R. Interplay Between Antibiotic Resistance and Virulence During Disease Promoted by Multidrug-Resistant Bacteria. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(1):9–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw402>
12. Пай ГВ, Ракитина ДВ, Сухина МА, Юдин СМ, Макаров ВВ, Мания ТР и др. Изучение связи маркеров антибиотикорезистентности с маркерами вирулентности у ndm-положительных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в различных водах и локусах человека. *Гигиена и Санитария*. 2021;100(12):1366–71. Pay GV, Rakitina DV, Sukhina MA, Yudin SM, Makarov VV, Maniya TR, et al. Study of the relationship between antibiotic resistance markers and virulence markers in NDM-positive *Klebsiella pneumoniae* strains circulating in various waters and human loci. *Environmental Hygiene*. 2021;100(12):1366–71 (In Russ.).
13. Venezia R, Orrico M, Houston E, Yin S, Naumova Y. Lethal activity of nonthermal plasma sterilization against microorganisms. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(5):430–6. <https://doi.org/10.1086/588003>
14. Laroussi M. Cold plasma in medicine and healthcare: The new frontier in low temperature plasma applications. *Frontiers in Physics*. 2020;8:74. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00074>
15. Karthik C, Sarngadharan S, Thomas V. Low-Temperature Plasma Techniques in Biomedical Applications and Therapeutics: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;25(1):524. <https://doi.org/10.3390/ijms25010524>

16. Mohamed H, Nayak G, Rendine N, Wigdahl B, Krebs F, Bruggeman P, et al. Non-thermal plasma as a novel strategy for treating or preventing viral infection and associated disease. *Frontiers in Physics*. 2021;9:683118. <https://doi.org/10.3389/fphy.2021.683118>
17. Perucca M. Introduction to plasma and plasma technology. *Plasma Technology for Hyperfunctional Surfaces: Food, Biomedical, and Textile Applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co;2010:1–32. <https://doi.org/10.1002/9783527630455.ch1>
18. Hury S, Vidal D, Desor F, Pelletier J, Lagarde T. A parametric study of the destruction efficiency of Bacillus spores in low pressure oxygen-based plasmas. *Letters in Applied Microbiology*. 1998;26(6):417–21. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.1998.00365.x>
19. Lassen K, Nordby B, Grün R. The dependence of the sporicidal effects on the power and pressure of RF-generated plasma processes. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2005;74(1):553–9. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30239>
20. Shimizu T, Steffes B, Pompl R, Jamitzky F, Bunk W, Ramrath K, et al. Characterization of microwave plasma torch for decontamination. *Plasma Processes and Polymers*. 2008;5(6):577–82.
21. Yan D, Malyavko A, Wang Q, Ostrikov K, Sherman J, Keidar M. Multi-modal biological destruction by cold atmospheric plasma: capability and mechanism. *Biomedicines*. 2021;9(9):1259. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091259>
22. Lackmann J, Bandow J. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2014;98:6205–13. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5781-9>
23. Raji A, Vasu D, Pandiyaraj K, Ghobeira R, De Geyter N, Morent R, et al. Combinatorial effects of non-thermal plasma oxidation processes and photocatalytic activity on the inactivation of bacteria and degradation of toxic compounds in wastewater. *RSC Advances*. 2022;12(22):14246–59. <https://doi.org/10.1039/d1ra09337a>
24. Moreau M, Orange N, Feuilleux M. Non-thermal plasma technologies: new tools for bio-decontamination. *Biotechnology Advances*. 2008;26(6):610–7. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.08.001>
25. Sung S, Huh J, Yun M, Chang B, Jeong C, Jeon Y. Sterilization effect of atmospheric pressure non-thermal air plasma on dental instruments. *The Journal of Advanced Prosthodontics*. 2013;5(1):2–8. <https://doi.org/10.4047/jap.2013.5.1.2>
26. Busco G, Robert E, Chettouh-Hammas N, Pouvesle J, Grillon C. The emerging potential of cold atmospheric plasma in skin biology. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;161:290–304. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.004>
27. Lotfi M, Khani M, Shokri B. A review of cold atmospheric plasma applications in dermatology and aesthetics. *Plasma Medicine*. 2023;13:1. <https://doi.org/10.1615/PlasmaMed.2023049359>
28. Фролов СА, Кузьминов АМ, Вышегородцев ДВ, Королик ВЮ, Туктагулов НВ, Жарков ЕЕ и др. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении ран после открытой геморроидэктомии. *Колопроктология*. 2021;20(3):51–61. Frolov SA, Kuzminov AM, Vyshegorodtsev DV, Korolik VYu, Tuktagulov NV, Zharkov EE, et al. Low-temperature argon plasma in the wounds treatment after hemorrhoidectomy. *Koloproktologia*. 2021;20(3):51–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-51-61>
29. Шулутоко АМ, Османов ЭГ, Новикова ИВ, Чочия СЛ, Середин ВП, Мачарадзе АД. Плазменная обработка при лечении поздних воспалительно-гнойных осложнений инъекционной контурной пластики полиакриламидным гелем. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;9:59–63. Shulutko AM, Osmanov EG, Novikova IV, Chochiya SL, Seredin VP, Macharadze AD. Plasma management in complex treatment of late inflammatory complications after injection contour plasty with polyacrylamide gel. *Surgery. Journal named by Pirogov NI*. 2017;9:59–63. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017959-63>
30. Pierdzioch P, Hartwig S, Herbst S, Raguse J, Dommisch H, Abu-Sirhan S, et al. Cold plasma: a novel approach to treat infected dentin—a combined ex vivo and in vitro study. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20:2429–35. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1723-5>
31. Herbst S, Hertel M, Ballout H, Pierdzioch P, Weltmann K, Wirtz H, et al. Bactericidal efficacy of cold plasma at different depths of infected root canals in vitro. *The Open Dentistry Journal*. 2015;9:486. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010486>
32. Scholtz V, Vaňková E, Kašparová P, Premanath R, Karunasagar I, Julák J. Non-thermal plasma treatment of ESKAPE pathogens: a review. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:737635. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.737635>
33. Flynn P, Higginbotham S, Alshraideh N, Gorman S, Graham W, Gilmore B. Bactericidal efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma (APNTP) against the ESKAPE pathogens. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;46:101–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.026>
34. Soušková H, Scholtz V, Julák J, Kommová L, Savická D, Pazlarová J. The survival of micromycetes and yeasts under the low-temperature plasma generated in electrical discharge. *Folia Microbiologica*. 2011;56:77–9. <https://doi.org/10.1007/s12223-011-0005-5>
35. Veerana M, Ketya W, Park G. Application of non-thermal plasma to fungal resources. *Journal of Fungi*. 2022;8(2):102. <https://doi.org/10.3390/jof8020102>
36. Tyczkowska-Sieroń E, Kałużewski T, Grabiec M, Kałużewski B, Tyczkowski J. Genotypic and phenotypic changes in *Candida albicans* as a result of cold plasma treatment. *International Journal of Molecule Science*. 2020;21:8100. <https://doi.org/10.3390/ijms21218100>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Загайнова — дизайн исследования, контроль качества при проведении исследования, написание статьи, редактирование; М.А. Сухина — концепция, редактирование; А.Б. Земляной — планирование исследований, подготовка черновика рукописи; Т.А. Зеленина — сопровождение исследований; П.С. Маркевич — сопровождение исследований и контроль качества проведения УФ обработки; К.А. Новожилов — проведение исследований, написание статьи, подбор литературы; З.Е. Федец — проведение исследований, интерпретация данных; М.Н. Панькова — проведение исследований, приготовление питательных сред; Т.Р. Мания — проведение исследований, подготовка фотоотчета, написание статьи; О.В. Грицюк — проведение исследований, микроскопия, сбор материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

ОБ АВТОРАХ

Загайнова Анжелика Владимировна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4772-9686>
AZagaynova@cspmz.ru

Сухина Марина Алексеевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>
MSukhina@cspfmbsa.ru

Земляной Александр Борисович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>
ales9@bk.ru

Зеленина Татьяна Александровна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>
tzelenina@mail.ru

Маркевич Павел Сергеевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7613-1005>
mps.doc@mail.ru

Новожилов Константин Андреевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8154-0217>
KNovozhilov@cspmz.ru

Федец Злата Евгеньевна
<https://orcid.org/0000-0002-2396-9231>
Fedets@cspmz.ru

Панькова Марина Николаевна
<https://orcid.org/0000-0002-9133-3665>
MPankova@cspmz.ru

Тамари Р. Мания
<https://orcid.org/0000-0002-6295-661X>
TManiya@cspmz.ru

Грицюк Ольга Вячеславовна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9728-3075>
Gritsyuk@cspmz.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-271>

УДК 613.693



ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА ЛЕТЧИКОВ К ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ АВАРИЙНОЙ РАЗГЕРМЕТИЗАЦИИ КАБИНЫ САМОЛЕТА

А.А. Благинин^{1,2,3}, К.Х. Ву¹, О.А. Анненков^{1✉}¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия³ Ленинградский государственный университет им. А.С. Пушкина, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В условиях стратосферы при разгерметизации кабины самолета летчик переходит в режим дыхания кислородом под избыточным давлением. Однако дыхание в таких условиях приводит к развитию неблагоприятных процессов, влияющих на функциональное состояние организма и снижающих качество пилотирования самолета. В качестве психофизиологической подготовки летчиков к работе в таких условиях предусмотрена тренировка дыхания и речи под избыточным давлением кислорода.

Цель исследования. Оценка эффективности 5-дневного курса тренировки дыхания и речи под избыточным давлением кислорода у вьетнамских испытуемых.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 35 вьетнамских испытуемых в возрасте 19–32 лет. Оценка сформированности навыка дыхания под избыточным давлением кислорода (ИДК) осуществлялась по динамике психологических показателей, психофизиологических резервов четкости произношения контрольных слов. В исследовании использовали кислородную маску КМ-35 в комплекте с защитным шлемом 3Ш-7А; для создания контрдавления на грудную клетку использовался высотнo-компенсирующий костюм ВКК-15. Создание ИДК осуществлялось на аппаратно-программном комплексе БАРС-ГД. Разработанный курс тренировки дыхания и речи под ИДК представляет собой пять сеансов дыхания ИДК, которые проводятся один раз в день в течение пяти дней подряд. Каждый сеанс представлял собой дыхание под ИДК последовательно и непрерывно на пяти ступенях с созданием избыточного давления 150–1000 мм вод. ст., время дыхания на каждой ступени составляло 2 мин. Оценка уровня функционирования центральной нервной системы (ЦНС) проведена по среднему времени простой и сложной зрительно-моторной реакции (ПЗМР, СЗМР) и реакции на движущийся объект (РДО). Уровень ситуативной тревожности, самочувствия, активности и настроения оценивали по методике САН. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ SPSS 26.

Результаты. В результате 5-дневного курса тренировки отмечено статистически значимое снижение донрузочного уровня ситуативной тревожности на 3,9%. До курса тренировки после моделирования быстрой разгерметизации кабины самолета отмечали снижение показателей самочувствия и настроения на 3,7 и 5,7% соответственно. Также зарегистрировано повышение психофизиологических резервов, что подтверждено статистически значимым изменением времени простой и сложной зрительно-моторной реакции, а также результатов теста — реакцией на движущийся объект до и после курса тренировки.

Выводы. Полученные данные показали эффективность разработанного 5-дневного курса тренировки, в результате которого у испытуемых сформировалась психологическая и психофизиологическая готовность к выполнению задач в условиях резкого снижения давления в гермокабине летательного аппарата и работы высотного снаряжения. 5-дневный режим тренировки вьетнамских военнослужащих целесообразно интегрировать в систему подготовки летчиков к высотным и стратосферным полетам.

Ключевые слова: стратосферный полет; разгерметизация кабины; безопасность полетов; профессиональная надежность; вьетнамский летчик; аварийная ситуация; психофизиологическая готовность

Для цитирования: Благинин А.А., Ву К.Х., Анненков О.А. Психофизиологическая подготовка летчиков к деятельности в условиях аварийной разгерметизации кабины самолета. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):367–374. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-271>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено на заседании независимого этического комитета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 274 от 24.01.2023). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Анненков Олег Александрович bnm.oleg@yandex.ru

Статья поступила: 15.02.2025 **После доработки:** 22.05.2025 **Принята к публикации:** 24.07.2025 **Online first:** 20.08.2025

PSYCHOPHYSIOLOGICAL TRAINING OF PILOTS FOR CASES OF EMERGENCY COCKPIT DECOMPRESSION

Andrey A. Blaginin^{1,2,3}, Quang H. Vu¹, Oleg A. Annenkov^{1✉}¹ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia³ Pushkin Leningrad State University, St. Petersburg, Russia

Introduction. In the stratosphere, when the aircraft cockpit is depressurized, the pilot switches to breathing pressurized oxygen. However, breathing under such conditions leads to the development of adverse processes that affect the functional state of the body and reduce the quality of aircraft piloting. Programs of psychophysiological training of pilots for such conditions include breathing and speech training under oxygen overpressure.

© А.А. Благинин, К.Х. Ву, О.А. Анненков, 2025

Objective. Effectiveness assessment of a five-day breathing and speech training course under oxygen overpressure in Vietnamese test subjects.

Materials and methods. The study involved 35 Vietnamese test subjects aged 19–32. The assessment of the development of breathing skills under oxygen overpressure (OOP) was based on the dynamics of psychological parameters and the pronunciation accuracy of control words. The study used a KM-35 demand oxygen mask in combination with a ZSh-7A pilot protective helmet and a VKK-15 altitude compensating suit to create counterpressure on the chest. OOP was created using the BARS-GD hardware and software complex. The developed course of breathing and speech training under OOP consists of five OOP breathing sessions, which are conducted once a day during five consecutive days. Each session involves breathing under OOP in a sequential and continuous manner at five stages with a breathing time of 2 min at each stage. OOP was created at levels ranging 150–1000 mmHg. The functioning of the central nervous system (CNS) was assessed based on the average time of simple and complex visual-motor reactions (SVMR, CVMR) and the response to a moving object (RMO). The level of situational anxiety, well-being, activity, and mood was assessed using the wellbeing, activity, mood (WAM) questionnaire. Statistical analysis was performed using the SPSS 26 software.

Results. As a result of the five-day training course, a statistically significant decrease in the pre-stress level of situational anxiety by 3.9% was observed. Prior to the training course, in the setting of simulated rapid cockpit decompression, a decrease in well-being and mood indicators by 3.7% and 5.7%, respectively, was noted. In addition, the experiment recorded an increase in psychophysiological reserves, which was confirmed by statistically significant changes in the time of simple and complex visual-motor reactions, as well as the results of testing the response to a moving object before and after the training course.

Conclusions. The data obtained confirmed the effectiveness of the developed five-day training course, as a result of which the test subjects increased their psychological and psychophysiological readiness to perform tasks under conditions of a sharp decrease in pressure in the pressurized cabin of an aircraft and the operation of high-altitude equipment. The developed five-day training regime of Vietnamese military personnel is recommended for integration into the training system of pilots for high-altitude and stratospheric flights.

Keywords: stratospheric flight; cockpit decompression; flight safety; professional reliability; Vietnamese pilot; emergency situation; psychophysiological readiness

For citation: Blagin A.A., Vu Q.H., Annenkov O.A. Psychophysiological training of pilots for cases of emergency cockpit decompression. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):367–374. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-271>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the Independent Ethics Committee of the Kirov Military Medical Academy (protocol No. 274 dated 24.01.2023). All participants signed a voluntary informed consent form to participate in the study.

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

✉ Oleg A. Annenkov bnm.oleg@yandex.ru

Received: 15 Feb. 2025 **Revised:** 22 May 2025 **Accepted:** 24 July 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях интенсивного развития авиационной науки и техники в системе «летчик–самолет–среда» наблюдается тенденция повышения эмоциональной, физической, информационной и психической нагрузок на организм летчика. В этой системе летчик становится все более очевидным уязвимым звеном [1]. В первую очередь это обусловлено физиологическими и психофизиологическими пределами человека как биологического объекта [2].

Авиационная медицина и физиология летного труда ставят перед собой задачу сохранить профессиональное здоровье летчика на фоне стремительного роста технического прогресса. Эта задача достигается как техническими решениями, компенсирующими действие экстремальных факторов авиационного полета и сложных полетных заданий, так и постоянным повышением профессиональной надежности самого летчика посредством совершенствования его способностей выполнять задачи в экстремальных и аварийных условиях [3, 4]. Комплекс различных наземных тренировок с использованием специального оборудования составляет психофизиологическую подготовку летчика к полетам [5–8].

Одним из ключевых методов сохранения профессиональной надежности летчика к полетам в условиях разгерметизации кабины самолета в стратосфере является тренировка дыхания под избыточным

давлением кислорода (ИДК). Летчик должен тренироваться и развивать способность хорошо выдерживать избыточное давление¹. Это является обязательным условием для допуска летчика, выполняющего полет в стратосфере. Тренировка дыхания и речи под ИДК позволяет летчикам научиться дышать и вести радиообмен в случае возникновения аварийной ситуации (при разгерметизации кабины в стратосфере) [9]. В этом заключается важное различие между военными летчиками и пилотами гражданской авиации, которые выполняют полеты ниже стратосферы и не нуждаются в такой подготовке.

Тренировка и обучение летчиков дыханию и речи под ИДК выполняются регулярно в целях формирования новой биомеханики дыхания [10]. Для этого используется природный прибор тренировочный, позволяющий создавать избыточное давление газов в маске и защитном снаряжении в наземных условиях. Также обучение летного состава может проводиться в условиях больших степеней разрежения атмосферы при барокамерных подъемах на высоту более 12 км [11].

Тренажерный этап выполняется на авиационном тренажере. Летчик должен сформировать устойчивый навык пилотирования и психофизиологическую готовность к правильным действиям и управлению самолетом в случае нарушения герметичности кабины на большой высоте [12, 13].

В настоящее время ВВС Вьетнама располагают современными самолетами, способными выполнять

¹ Gradwell DP. Human physiological responses to positive pressure breathing for high altitude protection. PhD thesis. London: University of London; 1993.

высотные и стратосферные полеты [14], необходимость в которых увеличивается в современных условиях. Однако незавершенность системы психофизиологической подготовки (отсутствие тренировок дыхания и речи под ИДК, ограниченные возможности использования специального оборудования для проверки качества подгонки высотного снаряжения, особенно в условиях жаркого и влажного климата) является серьезным препятствием для вьетнамских летчиков к выполнению стратосферных полетов. Это диктует необходимость разработки рационального режима тренировки дыхания и речи под ИДК с использованием современного и нового специального оборудования [10]. Разработанный режим включает в себя одновременно и ознакомительный компонент, выполняемый при небольшом уровне ИДК, и тренировочный, который позволяет испытуемому научиться особой биомеханике дыхания с коротким пассивным вдохом и длительным активным выдохом, а также дает возможность сформировать навык произношения необходимых для радиосвязи слов [7], что повышает профессиональную надежность летчика не только в условиях аварийных ситуаций, но и при больших пилотажных перегрузках.

Цель исследования — оценка сформированности навыка дыхания и речи под избыточным давлением кислорода у вьетнамских испытуемых после прохождения курса тренировочных занятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено при участии 35 испытуемых-добровольцев из числа вьетнамских военнослужащих (мужчин) в возрасте 19–32 лет (средний возраст 23,6 года), антропометрические данные которых соответствовали размерам и ростовкам использованного высотного и защитного снаряжения.

Все испытуемые не имели острых заболеваний и обострения хронических, а перед каждым исследованием проходили медицинский осмотр в объеме предполетного медицинского осмотра.

В период подготовки к исследованию для каждого испытуемого был проведен выбор высотного и защитного снаряжения в соответствии с его антропометрическими параметрами и в соответствии с Методикой выбора и подгонки высотного снаряжения [11]. Также была проведена подгонка снаряжения в соответствии с Методикой. В настоящем исследовании использовали кислородную маску КМ-35 (КМ-35) в комплекте с защитным шлемом ЗШ-7А (ЗШ-7А); для создания контрдавления на грудную клетку применялся высотно-компенсирующий костюм ВКК-15 (ВКК-15) [15].

Непосредственное создание ИДК осуществлялось на аппаратно-программном комплексе БАРС-ГД (БАРС-ГД, Россия). Регистрация физиологических и психофизиологических реакций организма осуществлена на интегрированной в БАРС-ГД системе объективного контроля. Данное оборудование представлено непосредственно пневматической системой, персональным компьютером, системой объективного медицинского контроля и периферийными устройствами для выполнения психофизиологических и нагрузочных тестов (рис. 1).

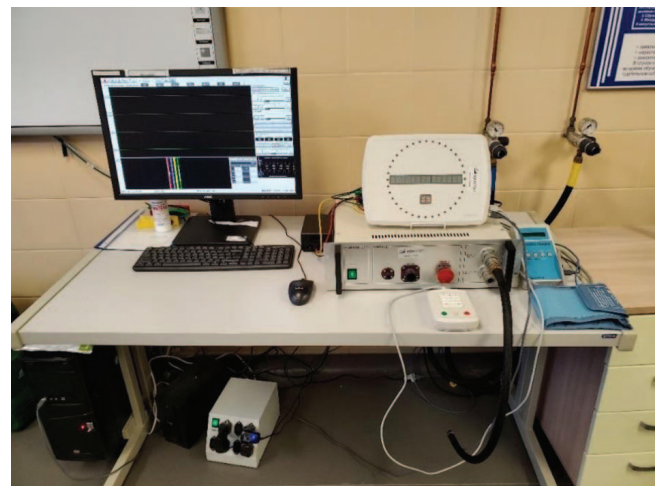
Разработанный курс тренировки дыхания и речи под ИДК представляет собой пять сеансов дыхания ИДК, которые проводятся один раз в день в течение пяти дней подряд. Сеансы проводили в утренние часы, через 1,5–2 ч после приема пищи. В день проведения сеанса испытуемые освобождались от значительных физических и психологических нагрузок.

Каждый сеанс представлял собой дыхание под ИДК последовательно и непрерывно на пяти ступенях с созданием избыточного давления на уровнях от 150 до 1000 мм вод. ст., время дыхания на каждой ступени составляло 2 мин. БАРС-ГД использовался в режиме плавного повышения ИДК в дыхательных путях. При проведении сеанса применялся ВКК-15 в связи с тем, что это является обязательным при создании в дыхательной системе человека ИДК более 300 мм вод. ст.

Для оценки влияния 5-дневного курса тренировки на психологические и психофизиологические показатели испытуемых до начала курса и после его окончания проводили моделирование условий дыхания при быстрой разгерметизации кабины самолета на высоте 14–15 км, для чего использовался БАРС-ГД в режиме быстрого создания в дыхательных путях ИДК, равного 500 мм вод. ст.

До и после моделирования быстрого создания ИДК осуществляли оценку психологических характеристик по шкале уровня тревожности Спилбергера – Ханина и психологического состояния по методике².

Для оценки уровня функционирования центральной нервной системы (ЦНС) оценивали среднее время простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), характеризующей возбудимость и лабильность ЦНС, подвижность нервных процессов и баланс процессов возбуждения и торможения путем выполнения тестов «сложная зрительно-моторная реакция» и «реакция на движущийся объект» (СЗМР и РДО) [17]. Эти тесты испытуемые выполняли в течение каждого сеанса тренировки, а также при моделировании быстрой разгерметизации.



Фотография выполнена авторами

Рис. 1. Внешний вид комплекта оборудования «БАРС-ГД»

² Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново; 2005.

Выполнение сеансов тренировки и моделирования быстрой разгерметизации выполняли в строгом соответствии с показаниями, противопоказаниями и соблюдением мер безопасности согласно утвержденной методике [11, 18].

Оценка эффективности тренировки осуществлялась по нескольким направлениям. Во-первых, оценивалась способность испытуемого выполнять дыхательные движения под избыточным давлением, так как биомеханика этого процесса подразумевает большие физические усилия, направленные на преодоление контрдавления на выдохе, развитие утомления мышц грудной клетки и диафрагмы в течение нескольких минут. Во-вторых, оценивалась способность испытуемого произносить контрольные слова в этих условиях, так как способность поддерживать разговор по радиосвязи для летчика является ключевым условием сохранения профессиональной надежности. В-третьих, психофизиологические резервы испытуемого в условиях дыхания под ИДК оценивались по выраженности физиологических реакций, уровню ситуативной тревожности, самочувствия, активности и настроения (САН).

Математико-статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Microsoft® Excel-2016, пакета прикладных программ SPSS 26, с расчетом *t*-критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона. Значения представлены в виде медианного значения и квартильного разброса. Сравнение динамики показателей без нагрузки и после нагрузки осуществлялось отдельно в дотренировочном и после-тренировочном периодах. Также проводилось сравнение динамики показателей между периодами до и после тренировочного курса. Все различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования при оценке личностной тревожности установлено, что количество лиц с высоким уровнем тревожности составило 23 (66%) испытуемого,

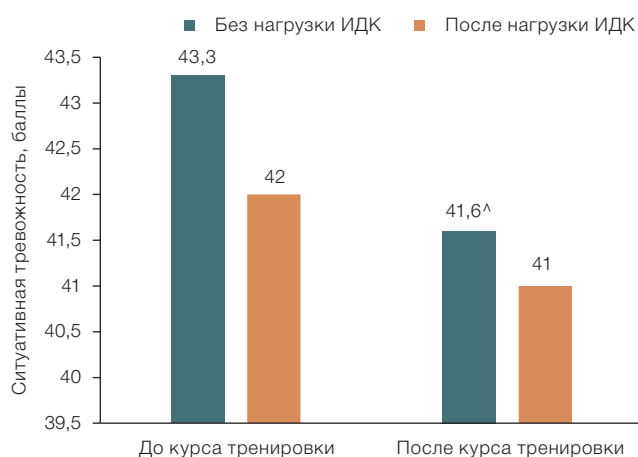


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Изменение ситуативной тревожности при быстром создании избыточного давления кислорода (ИДК) 500 мм вод. ст. до и после тренировки

Примечание: [^] уровень статистической значимости при сравнении показателя без нагрузки до и после курса тренировки.

со средним уровнем 12 (34%) человек, при этом низкая степень тревожности не была зарегистрирована ни у одного испытуемого.

Достоверные изменения ситуативной тревожности (СТ) зарегистрированы при обследовании испытуемых до и после тренировочного курса. При этом уровень СТ у испытуемых при отсутствии нагрузки ИДК после курса тренировки снизился на 4%: с $43,3 \pm 0,9$ до $41,6 \pm 1,0$ балла ($p = 0,039$). Статистически значимых изменений данных показателей без и после нагрузки в отдельные периоды до и после курса тренировки не получено. Это может свидетельствовать о формировании психологической готовности испытуемого к предстоящему воздействию экстремального фактора, сформировавшейся на протяжении 5-дневного курса тренировки (рис. 2).

Исследование динамики уровня СТ при моделировании быстрого снижения давления в гермокабине летательного аппарата показало тенденцию к ее снижению до тренировочного курса и после него, однако данные не были статистически значимы.

Анализ динамики психологического состояния испытуемых по методике САН до курса тренировки при моделировании быстрой разгерметизации показал статистически значимое снижение показателя «самочувствие» на 3,7% ($p = 0,003$) (рис. 3) и показателя «настроение» на 5,7% ($p = 0,035$) (рис. 4), что свидетельствовало о неготовности испытуемых к новой биомеханике дыхания в условиях ИДК, а также возникновении целого ряда дискомфортных ощущений при использовании высотного и защитного снаряжения. При сравнении данных показателей до и после курса тренировки статистически значимых изменений не получено.

После 5-дневного курса тренировки у летчиков при оценке «самочувствия» и «настроения» их уровни соответствовали донагрузочным. Полученные результаты отражают субъективную оценку испытуемых своего психологического состояния, которое характеризовалось готовностью к воздействию экстремального фактора, адаптацией к биомеханике дыхания

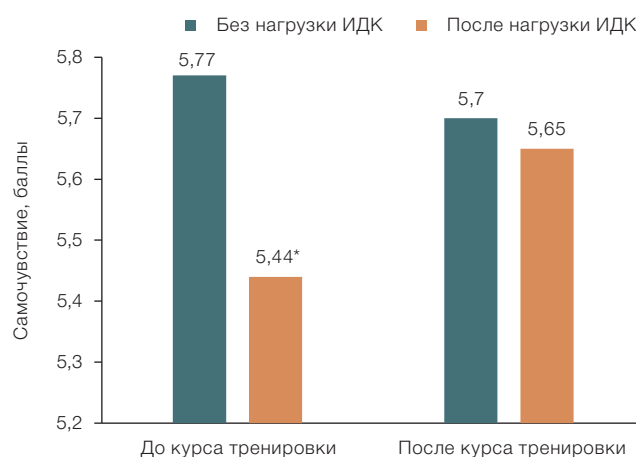


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Изменение самочувствия при быстром создании избыточного давления кислорода (ИДК) на уровне 500 мм вод. ст. до и после тренировки

Примечание: * уровень статистической значимости ($p = 0,003$) при сравнении показателей без и после нагрузки до курса тренировки.

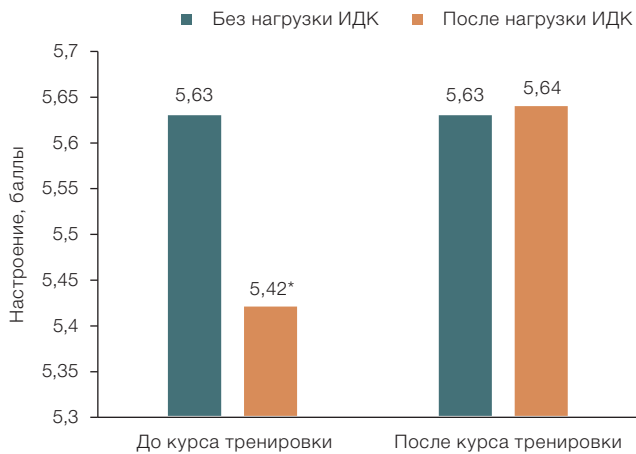


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Изменение настроения при быстром создании избыточного давления кислорода (ИДК) на уровне 500 мм вод. ст. до и после тренировки

Примечание: * уровень статистической значимости ($p = 0,035$) при сравнении показателей без и после нагрузки до курса тренировки.

в условиях ИДК и использования высотного и защитного снаряжения.

При исследовании функционального состояния ЦНС до курса тренировки установлено, что у испытуемых среднее время ПЗМР после нагрузки ИДК достоверно увеличилось на 39,7% ($p < 0,001$) по сравнению с донагрузочными значениями, в то время как после курса тренировки отмечен прирост времени ПЗМР на 14,1% ($p < 0,001$). Сравнение показателей до и после курса тренировки достоверных изменений не показало. Полученные результаты отражают меньшее изменение уровня функционирования ЦНС при воздействии ИДК после курса тренировки, чем до него, которое характеризуется менее значимым уменьшением скорости нервных процессов и, соответственно, большими психофизиологическими резервами (рис. 5).

Динамика среднего времени СЗМР представлена на рисунке 6. До курса тренировки при нагрузке ИДК среднее время СЗМР было достоверно увеличено на 6,6% ($p = 0,001$), при этом количество ошибочных реакций не изменялось. При сравнении показателя после нагрузки ИДК до и после курса психофизиологической тренировки у испытуемых отмечено снижение времени СЗМР (рис. 6). В то же время после курса тренировки при моделировании быстрого снижения давления в гермокабине летательного аппарата у испытуемых статистически значимых изменений времени СЗМР и количества ошибочных реакций по сравнению с донагрузочными значениями не зафиксировано. Полученные данные характеризуют повышение психофизиологических резервов испытуемых после курса тренировки.

Также обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение количества ошибочных реакций после 5-дневного курса тренировки на 65% ($p < 0,001$) в условиях отсутствия нагрузок и на 55% ($p < 0,001$) после воздействия ИДК. Полученные результаты говорят о повышении уровня функционирования ЦНС

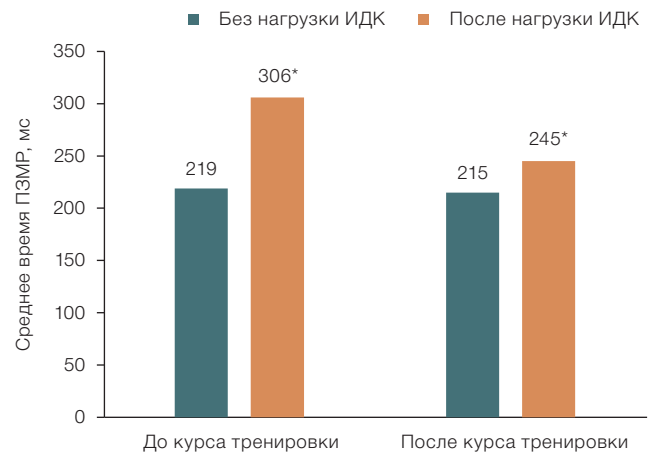


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Динамика среднего времени ПЗМР при быстром создании избыточного давления кислорода (ИДК) 500 мм вод. ст. до и после тренировки

Примечание: * уровень статистической значимости ($p < 0,001$) при сравнении показателей без и после нагрузки в периоды до и после курса тренировки.

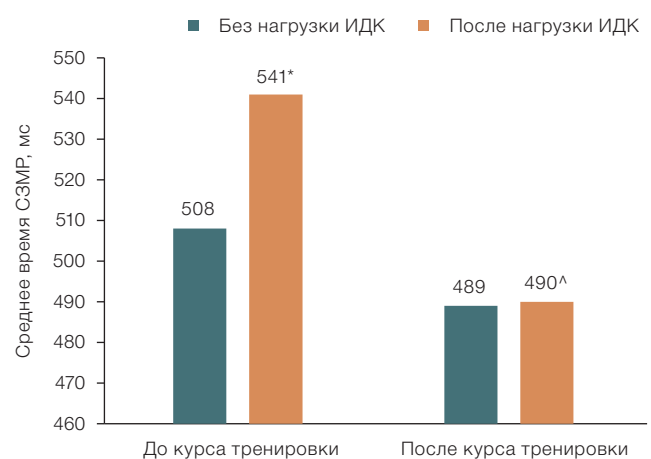


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 6. Динамика среднего времени СЗМР при быстром создании избыточного давления кислорода (ИДК) на уровне 500 мм вод. ст. до и после тренировки

Примечание: * уровень статистической значимости ($p = 0,001$) при сравнении показателей без и после нагрузки до курса тренировки; ^ уровень статистической значимости ($p = 0,001$) при сравнении показателей после нагрузки до и после курса тренировки.

в условиях ИДК в процессе тренировки и повышении уровня психофизиологических резервов испытуемых.

Динамика времени РДО, характеризующая баланс процессов возбуждения и торможения ЦНС при моделировании разгерметизации кабины самолета, представлена на рисунке 7. До курса тренировки время РДО было достоверно изменено на 26,7% ($p = 0,001$) в отрицательном диапазоне значений с -58 до -73,5 мс. После курса тренировки динамика этого показателя не имела статистической значимости, так же как при сравнении показателей до и после курса тренировки. Данные результаты с физиологической стороны сопоставлены

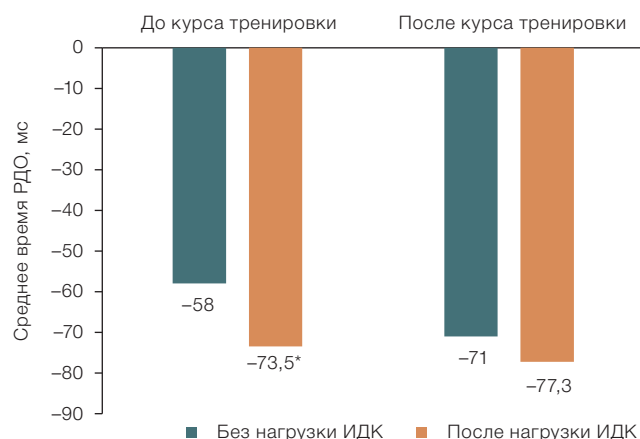


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 7. Динамика среднего времени РДО при быстром создании избыточного давления кислорода (ИДК) 500 мм вод. ст. до и после тренировки

Примечание: * уровень статистической значимости ($p = 0,001$) при сравнении показателей без и после нагрузки до курса тренировки.

изменениям ПЗМР и СЗМР и характеризуют общую динамику снижения уровня функционирования ЦНС в условиях воздействия экстремального фактора полета, с преобладанием процессов возбуждения ЦНС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты в проведенной серии исследований показали значимое воздействие дыхания под ИДК на психологическое состояние и уровень функционирования ЦНС у испытуемых, не имеющих опыта в таком исследовании — при первом воздействии этого фактора. Однако после прохождения психофизиологической подготовки и формирования у испытуемых психологической и физиологической готовности к воздействию ИДК зафиксированы статистически значимые изменения показателей, раскрывающих суть этих состояний.

Проведенный 5-дневный курс тренировки дыхания и речи под ИДК вьетнамских испытуемых привел к формированию у них психологической готовности к воздействию данного экстремального фактора [2], что доказано статистически значимым снижением фоновой ситуативной тревожности испытуемых и отсутствием статистически значимых изменений показателей самочувствия и настроения после курса тренировки, что является одним из репрезентативных субъективных показателей психологического состояния. С учетом нефизиологичной для человека биомеханики дыхания под ИДК, характеризующейся прежде всего активным выдохом, психологическое состояние имеет большое значение в успехе всей подготовки лет-

чика [9]. В условиях выполнения полета в стратосфере и внезапной разгерметизации кабины недостаточная психологическая готовность летчика может нести угрозу не только выполнению задачи, но и жизни членов экипажа и сохранности авиационной техники [4].

Статистически значимые изменения психофизиологических показателей у испытуемых отражают физиологическую сторону процесса их адаптации к дыханию в условиях ИДК и использованию высотного и защитного снаряжения. Увеличение психофизиологических резервов на фоне 5-дневного курса тренировки свидетельствует о формировании соответствующего навыка дыхания [13]. Это позволяет нивелировать большую часть дискомфортных и ограничивающих пилотирование эффектов от работы высотного снаряжения, таких как давление на лицо и шею, неприятные ощущения в области ротовой полости, а также дает возможность вести качественный и понятный радиообмен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование является частью научной работы, целью которой является повышение безопасности и эффективности полетов самолетов российского производства в странах Юго-Восточной Азии. Современные образцы авиационной техники предъявляют высокие требования к летному составу при выполнении полетов с пилотажными перегрузками и в условиях стратосферы. Особенностью медицинского обеспечения и подготовки летного состава Вьетнама является отсутствие четкой программы подготовки к стратосферным полетам, притом что российское высотное и защитное снаряжение позволяет выполнять их достаточно эффективно.

Результаты настоящего исследования показали эффективность 5-дневного курса тренировки вьетнамских испытуемых для сохранения профессиональной работоспособности в условиях резкого снижения давления в гермокабине самолета и дыхания под ИДК. Основой для такого заключения служит, с одной стороны, формирование навыков выполнения активного выдоха с приложением дополнительных усилий, формирование четкой речи, необходимой для поддержания голосовой связи с руководителем полетов и членами экипажа, а с другой — статистически значимые изменения психологических и психофизиологических показателей, свидетельствующих о формировании психологической готовности испытуемых и повышении их психофизиологических резервов.

Проведенное исследование дает основания рекомендовать к включению данного режима тренировки дыхания и речи под ИДК в систему медицинского обеспечения полетов вьетнамских летчиков, в частности в вопросах подготовки к стратосферным и маневренным полетам на самолетах российского производства.

Литература / References

1. Никифоров ДА. Современное состояние концепции надежности человека-оператора эргатических систем. *Безопасность Жизнедеятельности*. 2024;4(280):13–21. Nikiforov DA. The current state of the concept of reliability of a human operator of ergatic systems. *Life Safety*. 2024;4(280):13–21 (In Russ.).
2. Жданько ИМ, Исаенков ВЕ, Ворона АА, Филатов ВН, Никифоров ДА. Профессиональная надежность во-

- енного летчика: медицинские и социально-психологические аспекты. *Военно-Медицинский Журнал*. 2016;337(6):30–6.
Zhdanko IM, Isaenkov VE, Vorona AA, Filatov VN, Nikiforov DA. Professional reliability of military pilots: medical and social-psychological aspects. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):30–6 (In Russ.).
EDN: [WLBOWT](#)
3. Холиков ИВ, Вовкодав ВС. Человеческий фактор безопасности полетов: военно-правовые аспекты. *Военное Право*. 2017;6(46):177–9.
Kholikov IV, Vovkodav VS. Human factor of flight safety: military-legal aspects. *Military Law*. 2017;6(46):177–9 (In Russ.).
EDN: [ZTHTJZ](#)
 4. Разинкин СМ, Дворников МВ. Физиология и гигиена летчика в экстремальных условиях. М.: Научная книга; 2019.
Razinkin SM, Dvornikov MV. *Physiology and hygiene of a pilot in extreme conditions*. Moscow: Scientific book; 2019 (In Russ.).
EDN: [YFMFRE](#)
 5. Филатов ВН, Шишов АА, Дворников МВ, Шишкин АН, Рыжов ДИ, Никифоров ДА. Барокамерные подъемы как метод психофизиологической подготовки лиц опасных профессий, выполняющих задачи в условиях выраженных степеней гипоксии. *Авиакосмическая и Экологическая Медицина*. 2022;56(2):64–72.
Filatov VN, Shishov AA, Dvornikov MV, Shishkin AN, Ryzhov DI, Nikiforov DA. Hypobaric chamber ascents as a method of psychophysiological training for risky occupations associated with exposure to high-level hypoxia. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2022;56(2):64–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2022-56-2-64-72>
 6. Рыбникова ЕА. Актуальные тренды современных исследований по проблемам гипоксии. Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. СПб.; 2023:416.
Rybnikova EA. *Current trends in modern research on hypoxia problems*. Collection of abstracts of the XXIV Congress of the Pavlov Physiological Society. St. Petersburg; 2023:416 (In Russ.).
EDN: [EYXJTV](#)
 7. Ву КХ, Анненков ОА. Влияние тренировки дыхания и речи под избыточным давлением кислорода на динамику физиологических показателей при моделировании разгерметизации кабины самолета. *Авиационная медицина: прошлое, настоящее, будущее*. сб. тезисов XI Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 85-летию кафедры авиационной и космической медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. М.: 2024;84–6.
Vu QH, Annenkov OA. The influence of breathing and speech training under oxygen overpressure on the dynamics of physiological parameters during modeling of aircraft cabin depressurization. *Aviation medicine: past, present, future*. Collection of abstracts of the XI All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the 85th anniversary of the Department of Aviation and Space Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education RMANPO. Moscow; 2024:84–6 (In Russ.).
EDN: [CKYIVL](#)
 8. Шишов АА, Оленев НИ, Шишкин АН. Разработка методики барокамерных подъемов для проведения врачебно-лётной экспертизы и психофизиологической подготовки летного состава к высотным полетам в условиях госпиталя. *Актуальные вопросы авиационно-космической медицины, авиационной психологии и военной эргономики*: сб. науч. тр. по итогам науч. практ. конф., посв. 85-летию НИИЦ (АКМ и ВЭ). М.: 2020:290–302.
Shishov AA, Olenev NI, Shishkin AN. Development of a technique for altitude chamber elevations for medical flight examination and psychophysiological preparation of flight personnel for high-altitude flights in a hospital. *Current issues of aerospace medicine, aviation psychology and military ergonomics*. Collection of scientific papers based on the results of the scientific-practical conference dedicated to the 85th anniversary of the Research Center (AKM and VE). Moscow; 2020:290–302 (In Russ.).
EDN: [GTBNYR](#)
 9. Линделис АЕ, Фрейзер ВД, Фоллер Б. Performance during positive pressure breathing after rapid decompression up to 72 000 feet. *Human Factors*. 1997;39:102–10.
<https://doi.org/10.1518/001872097778940641>
 10. Рилес МТ, Перез-Бекерра JL. The effect of positive pressure breathing for altitude protection on intraocular pressure. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 1996;67:1179–84.
 11. Дворников МВ, Меденков АА, Степанов ВК. Выбор и подгонка защитного снаряжения. Обучение дыханию под избыточным давлением. М.: Полет; 2001.
Dvornikov MV, Medenkov AA, Stepanov VK. *Selection and adjustment of protective equipment. Training in breathing under excess pressure*. Moscow: Polyot; 2001 (In Russ.).
 12. Шишов АА, Богомолов АВ. Физиологическое обоснование адекватного выхода из аварийной ситуации в высотном полете. *Авиакосмическая и Экологическая Медицина*. 2020;54(2):65–71.
Shishov AA, Bogomolov AV. Physiological substantiation of adequate emergency escape in high-altitude flight. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2020;54(2):65–71 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2020-54-2-65-71>
 13. Дворников МВ, Меденков АА, Нестерович ТБ. Психофизиологические ресурсы и резервы повышения безопасности полетов. *Военно-Медицинский Журнал*. 2017;338(3):51–8.
Dvornikov MV, Medenkov AA, Nesterovich TB. Psychophysiological resources and reserves for increasing flight safety. *Military Medical Journal*. 2017;338(3):51–8 (In Russ.).
EDN: [YKQPPJ](#)
 14. Ключанская СА. Перспективы сотрудничества России и стран Юго-Восточной Азии в стратегических областях. *Индекс Безопасности*. 2011;17(2):55–85.
Klyuchanskaya SA. Prospects for cooperation between Russia and the countries of Southeast Asia in strategic areas. *Security Index*. 2011;17(2):55–85 (In Russ.).
EDN: [OWHLRD](#)
 15. Черныakov ИН, Шишов АА. Maintenance of vitality and performance in pilots by means of oxygen complex in emergency depressurization of the cabin. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 1995;3:25–8.
EDN: [KTBYDH](#)
 16. Корзунин ВА, Юсупов ВВ. Нервно-психическая устойчивость и ее оценка у военнослужащих. *Известия Российской Военно-Медицинской Академии*. 2020;39(3–4):131–5.
Korzunin VA, Yusupov VV. Neuropsychic stability and its assessment in military personnel. *News of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(3–4):131–5 (In Russ.).
EDN: [TDFCHB](#)
 17. Шутова СВ, Муравьева ИВ. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния. *Вестник Тамбовского Университета*. 2013;18(5–3):2831–40.
Shutova SV, Muravyova IV. Sensorimotor reactions as a

characteristic of the functional state. *Bulletin of Tambov State University*. 2013;18(5–3):2831–40 (In Russ.).

EDN: [RFEEMH](#)

18. Меденков АА. Учет возможностей и способностей летчика в системе обеспечения безопасности полетов.

Проблемы Безопасности Полетов. 2021;8:3–26.

Medenkov AA. Taking into account the pilot's capabilities and abilities in the flight safety system. *Flight Safety Problems*. 2021;8:3–26 (In Russ.).

<https://doi.org/10.36535/0235-5000-2021-08-1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Благинин — дизайн исследования, интерпретация данных, утверждение окончательного варианта статьи; К.Х. Ву — обзор литературы, сбор материалов, статистический анализ полученных данных, написание статьи; О.А. Анненков — сбор материалов, визуализация данных, написание черновика рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р псих. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-3820-5752>

akm_bp@mail.ru

Анненков Олег Александрович, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0009-0009-3521-9057>

akm_bp@mail.ru

Ву Куанг Хань

<https://orcid.org/0009-0007-1574-8811>

akm_bp@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-275>

УДК 615.835:613.6



ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММЕРСИОННОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ У ВОДОЛАЗОВ

И.Р. Кленков¹, Я.И. Анкудинова²

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Главное управление Росгвардии по г. Москве, Москва, Россия

Введение. Иммерсионный отек легких (ИОЛ) — патологическое состояние, которое возникает в водной среде при различных видах деятельности: подводно-технических работах, любительском дайвинге, спортивных соревнованиях по триатлону и т.д. Несмотря на значительное количество англоязычных публикаций, в России проблема ИОЛ остается недостаточно изученной.

Цель. Исследование особенностей диагностики, клинических проявлений, лечения и профилактики иммерсионного отека легких для оптимизации медицинской помощи при данном патологическом состоянии.

Обсуждение. К основным факторам, приводящим к ИОЛ, относятся: нахождение в холодной воде, тяжелая физическая нагрузка при плавании, повышенное артериальное давление в период нахождения в воде, избыточное потребление жидкости перед плаванием, возраст свыше 50 лет; дыхание под водой 100% кислородом, вызывающим гипероксию, оксидативный стресс, нарушение целостности альвеоло-капиллярной мембраны и дефицит сурфактанта, что приводит к транссудации жидкости в интерстициальную ткань легких и отеку. Воздействие гипероксии приводит к вазоконстрикции легочных сосудов, повышению гидростатического давления и усилению фильтрации жидкости в интерстиции, что усугубляет развитие ИОЛ и обуславливает развитие альвеолярного отека легких. Клинически ИОЛ проявляется затрудненным дыханием, острой одышкой, кашлем с кровохарканьем, кровянистыми выделениями пенистой консистенции и другими симптомами. Отличительной чертой патологического состояния является исчезновение основных симптомов в течение 48 часов. Вместе с тем при проведении перкуссии над пораженным участком легкого отмечается притупление звука, при аускультации в легких выслушиваются влажные хрипы; при аускультации сердца — шумы, характерные для острой митральной недостаточности с левожелудочковой недостаточностью. При компьютерной томографии выявляются снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», перибронхиальная инфильтрация и плевральный выпот, преимущественно на пораженной стороне. Основным ограничением метода является невозможность проведения исследования непосредственно в условиях аварийного спуска. Ультразвуковыми признаками диагностики ИОЛ можно считать наличие гиперэхогенных реверберационных артефактов (В-линий), образующихся при взаимодействии ультразвуковых волн с воздух-жидкостным содержимым альвеол, характерным для отека легких. Клинико-лабораторным маркером ИОЛ является повышение копептина, мозгового натрийуретического пептида, модифицированного ишемией альбумина, сверхчувствительного тропонина Т.

Выводы. ИОЛ остается недостаточно изученным, но крайне опасным патологическим состоянием в дайвинге и плавании на воде, поэтому водолазам, боевым пловцам, дайверам и спортсменам (триатлонистам, пловцам) целесообразно доводить информацию о мерах предосторожности при появлении его симптомов во время плавания на воде и под водой. Применение комплексного подхода в профилактике ИОЛ снизит частоту случаев появления патологического состояния и повысит безопасность водолазных спусков.

Ключевые слова: иммерсионный отек легких; ИОЛ; дайвинг; подводное плавание; факторы риска; патологическое состояние; водолазные спуски; триатлон; утопление; баротравма легких; обжатие грудной клетки; газовая эмболия; симптомы отека легких

Для цитирования: Кленков И.Р., Анкудинова Я.И. Особенности развития иммерсионного отека легких у водолазов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):375–383. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-275>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Кленков Ильяс Рифатьевич klen.ir@mail.ru

Статья поступила: 20.02.2025 **После доработки:** 03.06.2025 **Принята к публикации:** 06.08.2025 **Online first:** 20.08.2025

DEVELOPMENTAL FEATURES OF IMMERSION PULMONARY EDEMA IN DIVERS

Ilyas R. Klenkov¹, Yana I. Ankudinova²

¹ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² Main Directorate of the Russian Guard in Moscow, Moscow, Russia

Introduction. Immersion pulmonary edema (IPE) is a pathological condition that occurs in an aquatic environment during various activities, such as underwater engineering, scuba diving, triathlon competitions, etc. Despite a significant number of English-language publications, the problem of IPE remains insufficiently studied in Russia.

Objective. Research into the diagnosis, clinical manifestations, treatment, and prevention of IPE to optimize medical care for this pathological condition.

Discussion. The main factors leading to IPE include exposure to cold water, intense physical exertion during swimming, increased blood pressure while in water, excessive fluid intake before swimming, age over 50. Breathing 100% oxygen underwater can cause hyperoxia, oxidative stress, disruption of the alveolar–capillary membrane integrity, and surfactant deficiency, leading to fluid transudation into the pulmonary interstitial tissue and edema. Hyperoxia induces pulmonary vasoconstriction, increases hydrostatic pressure, and enhances fluid filtration into the interstitium, exacerbating IPE and contributing to the development of alveolar pulmonary edema. Clinically, IPE presents with labored breathing, acute dyspnea, coughing with hemoptysis, frothy bloody discharge, and other symptoms. A distinctive feature of this condition is the resolution of key symptoms within 48 h. On physical examination, percussion over the affected lung area reveals dullness, while auscultation reveals crackles.

© И.Р. Кленков, Я.И. Анкудинова, 2025

tion detects wet rales in the lungs and murmurs characteristic of acute mitral regurgitation with left ventricular failure. Computed tomography findings include ground-glass opacities, peribronchial infiltration, and pleural effusion, predominantly on the affected side. A major limitation of this method is the inability to perform imaging immediately during an emergency ascent. Ultrasound diagnostic markers of IPE include hyperechoic reverberation artifacts (B-lines), produced by the interaction of ultrasound waves with air-fluid content in the alveoli, typical of pulmonary edema. Clinical and laboratory markers of IPE include elevated levels of copeptin, brain natriuretic peptide (BNP), ischemia-modified albumin, and high-sensitivity troponin T.

Conclusions. IPE remains an understudied yet highly dangerous pathological condition in diving and aquatic swimming. Therefore, it is crucial to educate divers, combat swimmers, professional scuba divers, and athletes (triathletes, swimmers) about preventive measures and symptom recognition when they occur during surface or underwater activities. Implementing a comprehensive approach to IPE prevention will reduce the incidence of this condition and enhance the safety of diving operations.

Keywords: immersion pulmonary edema; IPE; diving; scuba diving; risk factors; pathological condition; diving operations; triathlon; drowning; pulmonary barotrauma; thoracic compression; gas embolism; pulmonary edema symptoms

For citation: Klenkov I.R., Ankudinova Ya.I. Developmental features of immersion pulmonary edema in divers. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):375–383. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-275>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

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

✉ Ilyas R. Klenkov klen.ir@mail.ru

Received: 20 Feb. 2025 **Revised:** 3 June 2025 **Accepted:** 6 Aug. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Профессиональная деятельность водолазов связана с риском возникновения специфических заболеваний: декомпрессионной болезни, баротравмы уха и легких, обжата грудной клетки, артериальной газовой эмболии, азотного наркоза (патологическое состояние, возникающее при дыхании воздухом на глубинах более 30 м из-за токсического действия азота) и т.д. Однако за рубежом выделяют еще иммерсионный отек легких, который может привести к аварийной ситуации и смерти под водой [1, 2].

Иммерсионный отек легких (ИОЛ) — патологическое состояние, которое наблюдается при плавании на воде и под водой, часто возникающее у практически здоровых людей без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, острая и хроническая сердечные недостаточности, кардиомиопатия и др.) [3].

Истинная распространенность ИОЛ неизвестна, но имеются сообщения о предполагаемом диапазоне, составляющем среди боевых пловцов 1,8% (у опытных), до 60,0% (у новичков) и 1,4% у триатлонистов. При ИОЛ могут наблюдаться тяжелые клинические проявления, включающие остроразвивающуюся инспираторную одышку, кровохарканье вследствие диапедеза эритроцитов, пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию и синкопальные состояния, обусловленные гипоксией миокарда и церебральной гипоперфузией [3, 4]. Незначительные его проявления у водолазов, как правило, в литературе описываются достаточно редко [3, 5]. По проблеме ИОЛ большая часть публикаций представлена в виде описаний клинических случаев и узконаправленных ретроспективных исследований. При этом в русскоязычной литературе можно встретить упоминание о проявлениях ИОЛ, но в виде атипичной формы уже известных заболеваний (утопления, обжата грудной клетки, баротравмы легких, артериальной газовой эмболии и т.д.).

Смертельные случаи от ИОЛ редко описываются, так как их трудно отличить от других причин смерти при водолазных спусках (утопления, ишемической болезни сердца, баротравмы легких и т.д.) [6, 7]. В России при проведении аутопсии пока не было зарегистрировано ни одного случая ИОЛ, за рубежом уже имеются специальные критерии, по которым это патологическое состояние дифференцируют от других [8–10].

Цель — исследование особенностей диагностики, клинических проявлений, лечения и профилактики иммерсионного отека легких для оптимизации медицинской помощи при данном патологическом состоянии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен систематический обзор научной литературы, включая проспективные и ретроспективные исследования, а также анализ клинических случаев. Поиск проведен в международных (PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science) и российских (eLibrary, КиберЛенинка, РИНЦ) базах данных с использованием следующих ключевых терминов: immersion, exercise, cold-induced, pulmonary edema, hemodynamics, cardiovascular response, water immersion, утопление, обжата грудной клетки, баротравма легких, отек легких, легочная гипертензия, холодовой шок — отдельно и в сочетаниях.

По теме иммерсионного отека легких отобрана 121 публикация, из которых были выбраны 50 источников на английском и русском языках, изучены аннотации и найдены дополнительные публикации в списках литературы отобранных статей. Всего подробно изучено 24 исследования и 26 клинических случаев, связанных с иммерсионным отеком легких при погружении.

Также проанализированы около 80 аварийных случаев с водолазами на предмет наличия клинической симптоматики ИОЛ в водолазной практике России. В статье также представлены четыре случая, в которых четко прослеживалась характерная симптоматика ИОЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эпидемиология

Впервые ИОЛ описан Wilmshurst et al. в 1981 г. у 71 человека (0,18%), которые участвовали в заплывах на открытой воде и были практически здоровыми людьми в возрасте 18–19 лет [8]. Подтверждение диагноза ИОЛ на тот момент осуществляли при возникновении у людей сильной одышки, кашля во время или после заплыва, а также при наличии аускультативных признаков отека легких в виде выслушивания хрипов в фазу вдоха над всей поверхностью легких [11].

По данным Pons et al., в 1995 г. при проведении опроса 460 дайверов только 5 человек (1,1%) сообщили о случаях возникновения симптомов ИОЛ в виде затрудненного дыхания во время или после погружения под водой, непроизвольного кашля, кровохарканья с наличием и без пенистой мокроты. Для установления этиологии ИОЛ авторы провели исследование сопротивления сосудов предплечья, уровня вазоактивных гормонов и функции левого и правого желудочков с помощью доплеровской эхокардиографии при комнатной температуре и при воздействии холода; только у одного из 10 испытуемых были обнаружены характерные для ИОЛ изменения [12].

В исследовании 2002 г. Mahon et al. сообщали о регулярном возникновении ИОЛ среди боевых пловцов Военно-морских сил США, проходящих интенсивную боевую подготовку. Частота возникновения ИОЛ у боевых пловцов BMC США составляла в среднем 20 случаев ежегодно, большая часть этих состояний возникла у новобранцев. Авторами также описаны случаи рецидивов у некоторых боевых пловцов, что было расценено как предрасположенность к развитию ИОЛ [13].

Авторами Miller et al. в исследовании, проведенном в США, в ходе опроса 1400 триатлонистов 20 (1,4%) спортсменов точно описали симптом развития ИОЛ: кашель с образованием кровяных и пенистых выделений во время или после заплыва. Авторами были определены основные факторы риска развития ИОЛ: гипертоническая болезнь и гипертрофия левого желудочка. Эти патологии вызывают диастолическую дисфункцию, которая провоцирует повышение преднагрузки и постнагрузки миокарда [14]. В среднем частота возникновения ИОЛ составляет 1,1% у водолазов и 1,8% у дайверов, опытных боевых пловцов и триатлонистов [4, 11, 15–17].

Факторы риска и патогенез

К основным факторам, приводящим к ИОЛ, относятся: нахождение в холодной воде [13, 18–21], тяжелая физическая нагрузка при плавании [22], повышенное артериальное давление в период нахождения в воде [11], избыточное потребление жидкости перед плаванием [13], возраст свыше 50 лет [22]. Также к развитию ИОЛ часто приводит дыхание под водой 100% кислородом [19], вызывающим гипероксию, оксидативный стресс, нарушение целостности альвеолокапиллярной мембраны и дефицит сурфактанта, что приводит к транссудации жидкости в интерстициальную ткань легких и отеку. Воздействие гипероксии приводит к вазоконстрикции легочных сосудов, повышению

гидростатического давления и усилению фильтрации жидкости в интерстиции, что усугубляет развитие ИОЛ и вызывает альвеолярный отек легких [23].

Отмечено, что употребление 1–3 литров воды перед плаванием увеличивает риск развития ИОЛ [18, 23], однако описаны случаи, когда ИОЛ возникал и без предварительной нагрузки жидкостью. Увеличение объема циркулирующей крови способствует возникновению ИОЛ из-за появляющейся гипертензии в малом круге кровообращения [20, 21]. В работе [22] показано, что прием аспирина и употребление рыбьего жира также могут приводить к развитию ИОЛ.

Различают три группы факторов, способствующих развитию ИОЛ.

1. *Физиологические факторы* (артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, нарушение сердечного ритма). Физически подготовленные люди и спортсмены могут быть более уязвимы к ИОЛ [10, 24]. Этому способствует частая встречаемость у них гипертрофии левого и правого желудочков [21] и ригидность камер сердца, вызываемые физическими тренировками [6]. Люди с функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, такими как гипертрофия левого желудочка, подвержены повышенному риску развития ИОЛ [8, 16]. Уменьшение объема легких из-за их сжатия под воздействием повышенного давления приводит к возникновению ИОЛ. Малое количество междольковых перегородок и лимфатических сосудов в легких также вызывает ИОЛ из-за снижения способности очищать альвеолярную жидкость с помощью лимфы [9, 21, 23].

2. *Внешние факторы* (холодная вода, интенсивная физическая нагрузка, глубина и длительность погружения). Низкая температура воды и неправильно подобранный гидрокостюм стимулируют периферическую вазоконстрикцию, что приводит к увеличению преднагрузки левого и правого желудочков, способствующей повышению давления в левых камерах сердца и легочной артерии [10, 20]. Воздействие низких температур приводит к централизации кровотока, что само по себе увеличивает давление в легочных сосудах, а сильно растягивающий гидрокостюм ухудшает кровоток в этих сосудах [25].

3. *Индивидуальные особенности* (женский пол, возраст, ожирение) [5, 6, 22]. У женщин ИОЛ развивается чаще, что может быть связано с анатомо-физиологическими особенностями сердечно-сосудистой системы и влиянием гормонального фона. Люди старшего возраста имеют высокий риск развития ИОЛ из-за возрастных изменений в сердце, сосудах и легких. Избыточный вес создает дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, особенно при физической активности в воде.

В патогенезе развития ИОЛ важнейшую роль играют физиологические и патофизиологические процессы, приводящие к отеку легких.

Гидростатическое давление и централизация кровотока [26]. При погружении в воду внешнее давление (особенно в вертикальном положении) сдавливает периферические сосуды, что приводит к увеличению венозного возврата к сердцу, в связи с чем повышается давление в правом предсердии и легочных сосудах [20].

Повышение давления в легочных капиллярах («капиллярный стресс»). Вследствие повышения объема

циркулирующей крови возрастает гидростатическое давление в легочных капиллярах. При его превышении (25–30 мм рт. ст.) увеличивается транссудация жидкой части крови в интерстициальное пространство легких [27].

Холодовой стресс и вазоконстрикция. Холодная вода вызывает рефлекторное сужение периферических сосудов для сохранения тепла, что сопровождается перераспределением крови в центральные органы, дополнительно повышая нагрузку на легочные сосуды [28].

Нарушение функции сердца. У части водолазов, в основном с длительным стажем работы, снижена способность миокарда адаптироваться к гемодинамическим нагрузкам при спусках под воду. Это провоцирует повышение давления в легочных капиллярах с последующим развитием острого кардиогенного отека легких [23, 29].

Повреждение эндотелия и воспаление. Гипоксия, механическое растяжение сосудов и окислительный стресс повреждают эндотелий капилляров. Высвобождаются воспалительные медиаторы (гистамин, брадикинин), увеличивающие сосудистую проницаемость [30].

Недостаточность лимфатического дренажа [31]. Лимфатическая система не успевает удалять избыток жидкости из легких, что приводит к прогрессированию отека.

По данным независимых исследований Kumar et al., горизонтальное положение лежа на животе при погружении усиливает централизацию кровообращения, что приводит к одностороннему ИОЛ, вызванному положением лежа на боку [3, 22]. Конструктивные особенности дыхательных аппаратов могут вызывать увеличение или уменьшение потока воздуха на вдох и выдох, что также способствует возникновению ИОЛ.

Регуляция автоматического клапана подачи газа при погружении в ребризере вызывает высокое сопротивление при вдохе и сопутствующее ограничение вентиляции. Это подтверждает ключевую роль дыхания с отрицательным давлением в развитии интерстициального отека легких. Такой тип дыхания приводит к снижению давления в грудной клетке, дыхательных путях и интерстиции легких, что обуславливает повышение капиллярного давления при каждом вдохе. Повторные погружения и всплытия вызывают накопление интерстициальной жидкости в легких, что провоцирует возникновение патологической декомпенсации и проявление симптомов ИОЛ [4, 24].

Кроме того, более 20% госпитализированных дайверов с ИОЛ имеют предшествующие эпизоды с высокой частотой рецидивов, что подтверждает концепцию индивидуальной восприимчивости к развитию ИОЛ. В настоящее время накапливается все больше данных, подтверждающих гипотезу о генетической предрасположенности, обусловленной полиморфизмом генов, кодирующих синтез сурфактанта, эндотелиальных ростовых факторов [32].

Клиническая картина и диагностика развития иммерсионного отека легких

Клинические симптомы ИОЛ при наличии провоцирующих факторов (холодная вода, тяжелая работа, дыхание 100% кислородом и т.д.) могут проявиться уже

через 10–30 мин пребывания в водной среде [6]. У 90% водолазов с ИОЛ появляется одышка, кашель и выделение мокроты [11, 12, 19, 46], примерно у 50% отмечается кровохарканье [11, 18].

По данным Adir et al., другие симптомы (слабость, ортопноэ, дискомфорт в груди [11], головокружение [11, 12, 9] и потеря сознания [24]) проявляются редко. При проведении перкуссии над пораженным участком легкого отмечается притупление звука, что может свидетельствовать о наличии инфильтрации, плеврального выпота или иного патологического процесса [11]. При аускультации в легких выслушиваются влажные хрипы; при аускультации сердца — шумы, характерные для острой митральной недостаточности с левожелудочковой недостаточностью (ритм галопа (III тон) и пансистолический шум митральной регургитации) [12]. При пульсоксиметрии отмечается снижение сатурации тканей кислородом ниже 85% [8, 11].

Дифференциальный диагноз ИОЛ, как правило, проводят с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, утоплением, обжатием грудной клетки, дыхательной недостаточностью, баротравмой легких и бронхиальной астмой [24, 33–35].

На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в первые 12–18 часов после развития ИОЛ, патологические изменения могут отсутствовать [11, 22], однако в дальнейшем возможно появление типичных рентгенологических признаков в виде расширения легочных артерий, перераспределения кровотока в верхние доли легких (цефализация), линий Керли типа В, отражающих интерстициальный или альвеолярный отек с утолщением междольковых перегородок [12, 13, 17, 37]. При компьютерной томографии выявляются снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» [36], перибронхиальная инфильтрация и плевральный выпот [37, 38] преимущественно на пораженной стороне, что связано с повышенным кровотоком, градиентом давления и развитием митральной регургитации [13, 22, 39].

При ультразвуковом исследовании легких визуализация паренхимы возможна при патологических изменениях, сопровождающихся снижением аэрации альвеол, что позволяет ультразвуковому лучу частично проникать через междольковые перегородки. Ультразвуковыми признаками диагностики ИОЛ можно считать наличие гиперэхогенных реверберационных артефактов (В-линий), образующихся при взаимодействии ультразвуковых волн с воздух-жидкостным содержимым альвеол, характерным для отека легких. Параллельно определяются А-линии — горизонтальные гиперэхогенные структуры, являющиеся артефактами отражения от висцеральной плевры и расположенные на равных расстояниях друг от друга и от плевральной линии. Диагностически значимым признаком является симптом «штрихкода», свидетельствующий о прекращении скольжения легкого и наличии пневмоторакса как следствия баротравмы. УЗИ легких позволяет дифференцировать иммерсионный отек легких от баротравматического повреждения, при этом количественная оценка В-линий дает возможность определения степени интерстициального или альвеолярного отека. Метод обладает высокой диагностической ценностью благодаря простоте выполнения, неинвазивности и быстрой скорости проведения исследования [35, 38, 40].

Компьютерная томография представляет собой наиболее информативный и чувствительный метод диагностики ИОЛ [36, 41]. Характерными признаками ИОЛ являются плевральный выпот, участки снижения прозрачности по типу «матового стекла» с долевым распределением, утолщение междольковых перегородок [41]. Основное ограничение метода — это невозможность проведения исследования непосредственно в условиях аварийного спуска.

Авторами Zavorsky; Gempp et al. обозначены электрокардиографические изменения при ИОЛ, проявляющиеся неспецифическими нарушениями реполяризации миокарда (подъем/депрессия сегмента ST), отражающими гипоксическое повреждение миокарда [38, 42].

Клинико-лабораторные маркеры ИОЛ включают повышение:

- копептина (косвенного показателя активности антидиуретического гормона);
- мозгового натрийуретического пептида (МНП);
- модифицированного ишемией альбумина;
- сверхчувствительного тропонина Т.

Gempp et al.; Zavorsky; Louge et al.; Bove установили, что наибольшей диагностической специфичностью в дифференциальной диагностике ИОЛ обладает комбинация повышенных уровней тропонина Т и МНП, что подтверждает кардиогенный компонент его патогенеза [32, 43, 44].

По данным тех же исследователей, при ИОЛ на эхокардиографии регистрировали признаки систолической дисфункции: обширную или локальную гипокинезию, снижение фракции выброса и гипертрофию левого желудочка [31, 38, 42, 44].

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с ИОЛ выявляли характерные нарушения вентиляции по рестриктивному типу: снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) при сохранении нормального индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) [11, 16, 38]. Также отмечали уменьшение абсолютных значений ФЖЕЛ, снижение максимальных объемных скоростей на уровне 25% и 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС 25%, МОС 75%) и нарушение диффузионной способности легких [11]. Нормализация диффузионной способности легких происходит в течение 24 часов, тогда как остальные показатели ФВД восстанавливаются в среднем на протяжении недели.

По данным Casey et al., при анализе бронхоальвеолярного лаважа определялось наличие эритроцитов и высокомолекулярных белков (альбуминов и глобулинов) в лаважной жидкости. При этом маркеры системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, неоптерин, пресепсин, фактор некроза опухоли- α), показатели общего анализа крови (лейкоциты, нейтрофилы, СОЭ) и белкового спектра (общий белок, IgM) остаются в пределах референсных значений [45].

Лечение и профилактика

Тактика лечения ИОЛ базируется на клинических рекомендациях по ведению больных с отеком легких в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых

исследований у водолазов [35, 46–48]. Первоочередные мероприятия включают извлечение пострадавшего из воды, перевод в теплое помещение и удаление гидрокомбинезона. Вторичные меры предусматривают оксигенотерапию и фармакологическую поддержку (диуретики, β_2 -агонисты, по показаниям — антибиотики и кортикостероиды).

При своевременном оказании помощи у 82% пациентов наблюдается полное исчезновение симптомов в течение 48 часов [30, 47–50]. Однако у отдельных категорий (особенно у спортсменов) частота рецидивов достигает 13–75% [20, 49, 50]. По данным Shupak et al., в 75% случаев отмечается прогрессирование клинических проявлений при повторных эпизодах, что свидетельствует об индивидуальной предрасположенности.

Профилактические меры включают применение дигидропиридиновых антагонистов кальция и селективных ингибиторов ФДЭ5 (силденафил), снижающих системное АД и легочную гипертензию перед погружением [35, 46]. Механизм действия основан на вазодилатации (снижении тонуса гладкой мускулатуры и увеличении венозной емкости), что потенциально минимизирует риск развития ИОЛ.

Клинические случаи развития иммерсионного отека легких и их анализ

Проведен анализ 80 описаний аварийных случаев, из них выбраны наиболее подходящие под описание симптоматики ИОЛ — 16. В работе представлены только 4 случая заболевания водолазов ИОЛ. Стоит отметить, что первый описанный клинический случай представляет собой собственный опыт автора по диагностике и лечению ИОЛ у профессионального водолаза [7].

Случай 1. Инструктор — водолаз З., возраст 35 лет, водолазный стаж 1 год, 25 спусковых часов. При спуске на Черном море в аппарате ИДА-71П на глубине 6 м водолаз почувствовал затруднение дыхания и невозможность нахождения под водой по причине непроизвольного кашля. Затем на борту плавсредства кашель продолжился с кровавистым пенистым отделяемым алого цвета. При аускультации и перкуссии патологических изменений не выявлено, на рентгенограмме было отмечено усиление легочного рисунка в нижних отделах легких. Для уточнения диагноза была выполнена КТ органов грудной клетки; обнаружены признаки наличия жидкости в легочной ткани. В результате обследования у больного в качестве предварительного диагноза заподозрена «Баротравма легких» и выполнена лечебная рекомпрессия по II режиму. В процессе повышения давления до 0,8 МПа водолаз сообщил об улучшении своего состояния. После окончания лечебной рекомпрессии на контрольной КТ ранее выявленные патологические признаки отсутствовали. После медицинской реабилитации водолаз продолжил профессиональную деятельность [7].

На КТ органов грудной клетки (в аксиллярной проекции, «легочное окно» — уровень выходного отдела правого желудочка) у водолаза З. визуализировали выраженную неравномерность в виде пневматизации легких за счет геморрагического пропитывания с утолщением межацинных и междольковых перегородок — симптом «матового стекла» (рис. 1А). Также

отмечено утолщение межацинрных и междольковых перегородок с заполнением альвеол гиперденсивными включениями (кровь), располагающимися преимущественно субплеврально в задних и наружных отделах $S_{III}-S_{IX}$ правого легкого и $S_{III}-S_V$ левого легкого (рис. 1Б). На контрольной КТ, выполненной после лечебной рекомпрессии, признаков ранее выявленной патологии не выявили (рис. 1В и 1Г).

Стоит отметить, что у водолаза 3. рентгеносемиотика была не характерной для типичных клинических форм баротравмы легких. На томограмме были выявлены признаки выраженного отека легких с отсутствием эмфиземы и пневмоторакса, которые характерны для баротравмы легких. В тот период времени явный отек легких дифференцировали как атипичную форму баротравмы легких. Также генез и клинические проявления этого патологического состояния отличали его от типичной формы баротравмы легких, которая является следствием возникновения легочной гипертензии.

Следовательно, в данном случае, вероятно, основной причиной аварийной ситуации был развившийся ИОЛ, так как клинические симптомы характерны именно для данной патологии.

Случай 2. Водолаз А. выполнял погружение в автономном водолазном снаряжении с замкнутым циклом дыхания ИДА-71П на глубину 7 м. Через 25 мин после

погружения водолаз А. всплыл и предъявил жалобы на нестерпимый кашель и боли в грудной клетке. В слюне пострадавшего появились включения светлорозового цвета. Водолазным врачом был поставлен диагноз «Баротравма легких», проведена лечебная рекомпрессия с благополучным исходом [7].

Случай 3. Водолаз С. погрузился на глубину 10 м в аппарате с замкнутым циклом дыхания. Через 40 мин он перестал отвечать на запросы о самочувствии и был поднят без сознания на поверхность страхующим водолазом. На поверхности после возвращения сознания водолаз С. стал предъявлять жалобы на боли за грудной, усиливающиеся при вдохе, нарастающую общую слабость, кашель. Из рта пострадавшего выделялась пенистая мокрота розового цвета. Водолазным врачом был поставлен диагноз «Баротравма легких», проведена лечебная рекомпрессия с благополучным исходом [38]. В данном случае дифференциальная диагностика не проводилась, также не установлена причина возникновения аварийной ситуации.

Таким образом, в трех случаях водолазам был выставлен диагноз «Баротравма легких» и проведена лечебная рекомпрессия, так как для подтверждения диагноза ИОЛ не было достаточных оснований (отсутствовали данные КТ органов грудной клетки и УЗИ легких); такое решение было принято с целью предотвращения артериальной газовой эмболии. Выходом



Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки водолаза 3. (стрелка — симптом «матового стекла»)

из этой ситуации может быть проведение дифференциальной диагностики с использованием данных УЗИ легких для выявления А- или В-линий, являющихся критериями выставления диагнозов «Баротравма легких» и ИОЛ.

Случай 4. Водолазы-любители К. и М. совершили погружение с аппаратом АВМ-5 на глубину 7 м с целью сбора янтаря при температуре воды +3 °С и воздуха -7 °С. Других лиц у места спуска не было. После выхода на поверхность водолаз М. обнаружил отсутствие водолаза К. Силами персонала спасательной станции тело водолаза К. было найдено на следующий день. Осмотр аппарата показал, что АВМ-5 исправен, давление воздуха в баллоне 20 МПа, качество воздуха соответствовало нормативным требованиям. Следственная комиссия установила, что гибель водолаза произошла из-за утопления, и предположила, что в условиях низкой температуры воды и воздуха редуктор аппарата АВМ-5 водолаза-любителя К. замерз и перестал подавать воздух на вдох. Водолаз К., находясь под водой и испытывая затруднения дыхания, выбросил загубник изо рта, но не смог всплыть, имея отрицательную плавучесть [7].

Исследования, связанные с погружением в холодную воду, показали, что гемодинамические изменения из-за воздействия холода повышают давление в легочной артерии и вызывают усиленную вентиляцию легких, что способствует нарушению альвеолярно-капиллярного барьера. Данные изменения приводят к транссудации жидкости в альвеолярное пространство.

Описанный случай имеет большое сходство с ситуациями, изложенными в иностранных публикациях, посвященных ИОЛ [8, 11, 13, 18], где основным неблагоприятным фактором развития этого патологического

состояния является воздействие холодной воды. Этот неблагоприятный фактор наравне с тяжелой работой под водой часто приводит к ИОЛ и последующему утоплению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное количество англоязычных публикаций, в России проблема ИОЛ остается недостаточно изученной. Эпидемиология ИОЛ варьирует в зависимости от категорий обследуемых: максимальная частота (до 60%) отмечается у новобранцев — боевых пловцов, тогда как среди триатлонистов, пловцов и профессиональных водолазов не превышает 1,8%. К ключевым факторам риска относятся: гипотермия, гипертоническая болезнь, физическая нагрузка в водной среде, избыточная гидратация, дыхание гипероксическими газовыми смесями и возраст старше 50 лет. Основные симптомы ИОЛ: инспираторная одышка и непродуктивный кашель с последующим выделением кровянистой мокроты. Основным методом диагностики ИОЛ считаются КТ органов грудной клетки и ультразвуковое исследование легких. Ввиду отсутствия доказательной базы лечение остается симптоматическим и основано на клинических рекомендациях по ведению отека легких. Основным методом профилактики — медицинский отбор лиц, склонных к развитию ИОЛ. Анализ аварийных ситуаций с водолазами в России подтверждает наличие случаев с симптоматикой ИОЛ. Перспективными направлениями исследований ИОЛ являются углубленное изучение патогенетических механизмов развития данного состояния и разработка методов экспресс-диагностики, позволяющих оперативно идентифицировать патологию у места водолазного спуска.

Литература / References

- Vinkel J, Bak P, Knudsen PJT, Hyldegaard O. Forensic Case Reports Presenting Immersion Pulmonary Edema as a Differential Diagnosis in Fatal Diving Accidents. *Journal of Forensic Sciences*. 2018;63(1):299–304. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13526>
- Измозерова НВ, Попов АА, Кадников ЛИ, Леухненко ИН, Бахтин ВМ. Ультразвуковое исследование легких в диагностике и дифференциальной диагностике застойных явлений при сердечной недостаточности. *Уральский Медицинский Журнал*. 2021;20(3):90–8. Izmozherova NV, Popov AA, Kadnikov LI, Leukhnenko IN, Bakhtin VM. Ultrasound examination of the lungs in the diagnosis and differential diagnosis of congestion in heart failure. *Ural Medical Journal*. 2021;20(3):90–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98>
- Kumar M, Thompson PD. A literature review of immersion pulmonary edema. *The Physician and Sportsmedicine*. 2019;47(2):148–51. <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1546104>
- Hardstedt M, Kristiansson L, Seiler C, Braman Eriksson A, Sundh J. Incidence of swimming-induced pulmonary edema: a cohort study based on 47,600 open-water swimming distances. *Chest*. 2021;160(5):1789–98. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.034>
- Smith R, Ormerod JOM, Sabharwal N, Kipps C. Swimming-induced pulmonary edema: current perspectives. *Open Access Journal of Sports Medicine*. 2018;9(1):131–7. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S140028>
- Carter EA, Mayo JR, MacInnis MJ, McKenzie DC, Koehle MS. Individual susceptibility to high altitude and immersion pulmonary edema and pulmonary lymphatics. *Aviation, Space and Environment Medicine*. 2014;85(1):9–14. <https://www.doi.org/10.3357/ASEM.3736.2014>
- Ветош АН, Никонов СВ. *Случаи из водолазной практики*. СПб.; 2006. Vyotosh AN, Nikonov SV. *Cases from diving practice*. St. Petersburg; 2006 (In Russ.).
- Miller CC, Calder-Becker K, Modave F. Swimming-induced pulmonary edema in triathletes. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28(8):941–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.08.004>
- Wilmshurst P. Immersion pulmonary edema. *Chest*. 2021;159(5):1711–2. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.017>
- Tyagi R, Tendolkar MS, Handa A. Swimming-induced pulmonary edema with review of literature. *Medical Journal Armed Forces India*. 2022;78(4):485–8. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.01.008>
- Adir Y, Shupak A, Gil A, Peled N, Keynan Y, Domachevsky L, et al. Swimming-induced pulmonary edema: clinical presentation and serial lung function. *Chest*. 2004; 126(2):394–9. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.394>
- Pons M, Blickenstorfer D, Oechslin E, Hold G, Greminger P, Franzeck UK, et al. Pulmonary oedema in healthy persons during scuba-diving and swimming. *European Respiratory*

- Journal*. 1995;8(5):762–7.
<https://doi.org/10.1183/09031936.95.08050762>
13. Mahon RT, Kerr S, Amundson D, Parrish JS. Immersion pulmonary edema in special forces combat swimmers. *Chest*. 2002;122(1):383–4.
<https://doi.org/10.1378/chest.122.1.383-a>
 14. Miller CC, Calder-Becker K, Modave F. Swimming-induced pulmonary edema in triathletes. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28(8):941–6.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.08.004>
 15. Актуальные вопросы внутренней медицины. Сборник научных трудов по итогам I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Махачкала; 2023.
Current issues in internal medicine. Proceedings of the I All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Makhachkala; 2023 (In Russ.).
 16. Wolff D, Castagna O, Morin J, Lehot H, Roffi R, Druelle A, et al. Characterizing Immersion Pulmonary Edema (IPE): A Comparative Study of Military and Recreational Divers. *Sports Medicine — Open*. 2023;9:108.
<https://doi.org/10.1186/s40798-023-00659-4>
 17. Власов ПВ, Барышников АА, Шейх ЖВ, Евлоева ЯХ. Синдромы острой респираторной недостаточности легких в рентгенологическом изображении (Отек легких и дистресс-синдром). *Медицинская Визуализация*. 2006;1:50–61.
 Vlasov PV, Baryshnikov AA, Sheykh ZhV, Evloeva YaKh. Syndromes of acute respiratory failure of the lungs in radiological imaging (Pulmonary edema and distress syndrome). *Medical Visualization*. 2006;1:50–61 (In Russ.).
 EDN: JZGDPV
 18. Peacher DF, Martina SD, Otteni CE, Wester TE, Potter JF, Moon RE. Immersion pulmonary edema and comorbidities: case series and updated review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2015;47(6):1128–34.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000524>
 19. Чеснокова НП, Понукалина ЕВ, ПолUTOва НВ, Бриль ГЕ, Кудин ГБ. Отек легких. Этиологические факторы, патогенез. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;1:79–81.
 Chesnokova NP, Ponukalina EV, Polutova NV, Brill GE, Kudin GB. Pulmonary edema. Etiological factors, pathogenesis. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016;1:79–81 (In Russ.).
 EDN: WLXHVF
 20. Чучалин АГ. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких. *Пульмонология*. 2005;4:9–18.
 Chuchalin AG. Pulmonary edema: physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema. *Pulmonology*. 2005;4:9–18 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-4-9-18>
 21. Авдеев СН, Барбараш ОЛ, Валиева ЗС, Волков АВ, Веселова ТН, Галевич АС и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский Кардиологический Журнал*. 2024;29(11):61–2.
 Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS, et al. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):61–2 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6161>
 22. Biswas R, Shibu PK, James CM. Pulmonary oedema precipitated by cold water swimming. *British Journal of Sports Medicine*. 2004;38(6):36–8.
<https://doi.org/10.1136/bjsm.2004.012138>
 23. Сатилдиев СС. Отек легких — как причина смерти. *Актуальные Научные Исследования в Современном Мире*. 2017;3(23):102–5.
 Satildiev SS. Pulmonary edema as a cause of death. *Current Scientific Research in the Modern World*. 2017;3(23):102–5 (In Russ.).
 EDN: YKGADE
 24. Мороз ВВ, Голубев АМ, Кузовлев АН. Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика. *Обзоры ГУ НИИ Общей Реаниматологии РАМН*. 2009;5(1):83–8.
 Moroz VV, Golubev AM, Kuzovlev AN. Pulmonary edema: classification, mechanisms of development, diagnosis. *Reviews of the Research Institute of General Reanimatology of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;5(1):83–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-83>
 25. Gempp E, Demaistre S, Louge P. Hypertension is predictive of recurrent immersion pulmonary edema in scuba divers. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(2):528–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.021>
 26. Grunig H, Nikolaidis PT, Moon RE, Knechtle B. Diagnosis of swimming induced pulmonary edema — a review. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:652.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00652>
 27. Edmonds C, Lippmann J, Lockley S, Wolfers D. Scuba divers' pulmonary oedema: recurrences and fatalities. *Diving and Hyperbaric Medicine Journal*. 2012;42(1):40–4.
 28. Miserocchi G, Beretta E. A century of exercise physiology: lung fluid balance during and following exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 2023;123(1):1–24.
<https://doi.org/10.1007/s00421-022-05066-3>
 29. Tetzlaff K, Swenson ER, Bartsch P. An update on environment-induced pulmonary edema “When the lungs leak under water and in thin air”. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:1007316
<https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1007316>
 30. Demoulin R, Poyet R, Castagna O, Gempp E, Druelle A, Schmitt P, et al. Epidemiological, clinical, and echocardiographic features of twenty “Takotsubo-like” reversible myocardial dysfunction cases with normal coronarography following immersion pulmonary oedema. *Acta Cardiologica*. 2020;24:1–7.
<https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1726627>
 31. Gempp E, Louge P, Blatteau JE, Hugon M. Descriptive epidemiology of 153 diving injuries with rebreathers among French military divers from 1979 to 2009. *Military Medicine*. 2011;176(4):446–50
<https://doi.org/10.7205/milmed-d-10-00420>
 32. Андина СС, Козлов ЛВ, Дьяков ВЛ. Определение функциональной активности, количества С1 ингибитора и аутоантител к нему как инструмент дифференциальной диагностики отеков. *Биомедицинская Химия*. 2004;50(1):86–91.
 Andina SS, Kozlov LV, Dyakov VL. Determination of functional activity, quantity of C1 inhibitor, and autoantibodies to it as a tool for differential diagnosis of edema. *Biomedical Chemistry*. 2004;50(1):86–91 (In Russ.).
 33. Castagna O, de Maistre S, Schmid B, Caudal D, Regnard J. Immersion pulmonary oedema in a healthy diver not exposed to cold or strenuous exercise. *Diving and Hyperbaric Medicine Journal*. 2018;48(1):40–4.
<https://doi.org/10.28920/dhm48.1.40-44>
 34. Терещенко СН, Жиров ИВ, Наконечников СН. Диагностика и лечение отека легких. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2012;(2):6–15.
 Tereshchenko SN, Zhiron IV, Nakonechnikov SN. Diagnosis and treatment of pulmonary edema. *Eurasian Cardiology Journal*. 2012;(2):6–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2012-2-6-15>
 35. Преображенский НД, Кобзарь НЕ, Михайлов ВП, Порсева ВВ. Отек легких и перспективы патогенетической терапии. *Актуальные проблемы патофизиологии и*

- лабораторной диагностики. Сборник научных статей III научно-практической конференции с международным участием, Чита; 2023:222–6.
- Preobrazhensky ND, Kobzar NE, Mikhailov VP, Porseva VV. Pulmonary edema and prospects for pathogenetic therapy. *Current Problems of Pathophysiology and Laboratory Diagnostics*. Collection of Scientific Articles of the III Scientific and Practical Conference with International Participation, Chita; 2023:222–6 (In Russ.).
EDN: [ALWZYT](#)
36. Павлов ВА, Завьялов СВ, Федоров СА, Шариати Ф. Применение методов глубокого обучения для синтеза КТ-изображений. *Вопросы Радиоэлектроники. Серия: Техника Телевидения*. 2023;1:67–75.
Pavlov VA, Zavyalov SV, Fedorov SA, Shariati F. Application of deep learning methods for CT image synthesis. *Issues of Radio Electronics. Series: Television Technology*. 2023;1:67–75 (In Russ.).
EDN: [QIWAYH](#)
37. Авилова АД, Хегай МП, Бортюк АИ. Роль рентгенографии в диагностике отека легких. *Молодой Ученый*. 2023;22(469):479–80.
Avilova AD, Khagai MP, Bortyuk AI. The role of radiography in the diagnosis of pulmonary edema. *Young Scientist*. 2023;22(469):479–80 (In Russ.).
EDN: [PZTXCS](#)
38. Zavorsky GS. Evidence of pulmonary oedema triggered by exercise in healthy humans and detected with various imaging techniques. *Acta Physiologica*. 2007;189(4):305–17.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2006.01660.x>
39. Хамчиев КМ, Хамчиева ЗК. Кровообращение в малом круге в динамике спонтанного дыхания. *Word Science: Problems and Innovations*. Сборник статей XLII Международной научно-практической конференции, Пенза; 2020.
Khamchiyev KM, Khamchiyeva ZK. Blood circulation in the pulmonary circulation during spontaneous breathing dynamics. *Word Science: Problems and Innovations*. Proceedings of the XLII International Scientific and Practical Conference, Penza; 2020 (In Russ.).
EDN: [YPPFXM](#)
40. Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(1):711–41.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c100091>
41. Мясников АА, Кленков ИР, Чернов ВИ, Зверев ДП. Возможности компьютерной томографии для диагностики и оценки эффективности лечения баротравмы легких у водолазов. *Медико-Биологические и Социально-Психологические Проблемы Безопасности в Чрезвычайных Ситуациях*. 2016;2:66–72.
Myasnikov AA, Klenkov IR, Chernov VI, Zverev DP. Capabilities of computed tomography for diagnosing and assessing the effectiveness of treatment of pulmonary barotrauma in divers. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2016;2:66–72 (In Russ.).
42. Gempp E, Louge P, Henckes A, Demaistre S, Heno P, Blatteau JE. Reversible myocardial dysfunction and clinical outcome in scuba divers with immersion pulmonary edema. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(11):1655–9.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.339>
43. Louge P, Coulangue M, Beneton F, Gempp E, Le Penetier O, Algoud M, et al. Pathophysiological and diagnostic implications of cardiac biomarkers and antidiuretic hormone release in distinguishing immersion pulmonary edema from decompression sickness. *Medicine*. 2016;95(26):4060.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004060>
44. Bove A. Cardiovascular concerns in water sports. *Clinics in Sports Medicine*. 2015;34(3):449–60.
<https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.02.003>
45. Casey H, Dastidar AG, MacIver D. Swimming-induced pulmonary oedema in two triathletes: a novel pathophysiological explanation. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2014;107(11):450–2.
<https://doi.org/10.1177/0141076814543214>
46. Отек легких, вызванный плаванием, и снижение риска его развития с помощью приема сildenaфила: результаты обсервационного исследования. *Доказательная Кардиология*. 2016;9(1):29–35.
Swimming-induced pulmonary edema and reduction of its risk with sildenafil administration: results of an observational study. *Evidence-Based Cardiology*. 2016;9(1):29–35 (In Russ.).
47. Spencer S, Dickinson J, Forbes L. Correction to: Occurrence, Risk Factors, Prognosis and Prevention of Swimming-Induced Pulmonary Oedema: A Systematic Review. *Sports Medicine — Open*. 2018;4(1):43.
<https://doi.org/10.1186/s40798-019-0184-1>
48. Moon RE, Martina SD, Peacher DF, Potter JF, Wester TE, Cherry AD, et al. Swimming-Induced Pulmonary Edema: Pathophysiology and Risk Reduction with Sildenafil. *Circulation*. 2016;133(10):988–96.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019464>
49. Henckes A, Lion F, Cochard G, Arvieux J, Arvieux CC. Pulmonary oedema in scuba-diving: frequency and seriousness about a series of 19 cases. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2008;27(9):694–9.
<https://doi.org/10.1016/j.annfar.2008.05.011>
50. Винников ВД. Пятилетнее наблюдение за ежегодным снижением показателей функции легких у лиц, подверженных хронической интермиттирующей гипоксии. *Терапевтический Архив*. 2012;84(3):45–8.
Vinnikov VD. Five-year follow-up of the annual decline in lung function in individuals exposed to chronic intermittent hypoxia. *Therapeutic Archive*. 2012;84(3):45–8 (In Russ.).
EDN: [QZBRTB](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.Р. Кленков — административное руководство, дизайн исследования, анализ литературы и законодательных актов, анализ клинических рекомендаций, написание текста; Я.И. Анкудинова — проведение исследования, обработка и анализ данных, написание текста.

ОБ АВТОРАХ

Кленков Ильяс Рифатьевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-1465-1539>
klen.ir@mail.ru

Анкудинова Яна Игоревна
<https://orcid.org/0009-0000-0319-0055>
yana-bl@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-256>

УДК 616.71-007.234



МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ЮНЫХ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Е.П. Исаева^{1,5✉}, П.Л. Окорочков^{1,2}, С.А. Столярова¹, С.О. Ключников³, И.В. Зябкин^{1,5}, М.Р. Исаев⁴, В.С. Фещенко³¹ Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия³ Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия⁵ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

Введение. При оценке маркеров костного метаболизма у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, следует учитывать, что для педиатрической популяции характерны более высокие значения данных метаболитов по сравнению со взрослой, а их максимальное повышение в период пубертата совпадает с пиковым набором костной массы.

Цель. Оценить состояние метаболизма костной ткани по уровням С-концевого телопептида (β -CrossLaps), остеокальцина и N-терминального пропептида человеческого проколлагена 1-го типа (P1NP) в сыворотке крови у здоровых высококвалифицированных спортсменов, не достигших 18-летнего возраста.

Материалы и методы. Проведено одномоментное одноцентровое исследование, в котором участвовали 383 юных спортсмена в возрасте 13–18 лет (из них 248 девочек и 135 мальчиков; средний возраст 15,2 [14,0; 16,1] года) сборных команд Российской Федерации в период с марта 2021 по июль 2023 г. Все спортсмены были разделены на половозрастные группы: мальчики: 13,1–14,0 ($n = 3$); 14,1–15,0 ($n = 11$); 15,1–16,0 ($n = 43$); 16,1–17,0 ($n = 42$); 17,1–18,0 года ($n = 36$); девочки: 13,1–14,0 ($n = 17$); 14,1–15,0 ($n = 51$); 15,1–16,0 ($n = 65$); 16,1–17,0 ($n = 59$); 17,1–18,0 года ($n = 56$). У спортсменов определяли уровень остеокальцина, С-концевого телопептида, проколлагена 1-го типа в сыворотке крови. Оценка полового развития проведена по классификации Tanner. Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета прикладных программ Statistica version 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Установлено, что максимальные значения β -CrossLaps у мальчиков (2,27 [1,14; 3,45] нг/мл) и девочек (1,55 [1,10; 2,02] нг/мл) отмечены в возрасте 13–14 лет. Уровни остеокальцина и P1NP у юных высококвалифицированных спортсменов соответствовали нормам для детей с обычным уровнем физической активности. Максимальные значения P1NP определялись в возрасте 13–14 лет как у мальчиков (767,8 [148,1; 1142,4] нг/мл), так и у девочек (450,5 [268,6; 569,3] нг/мл). Максимальные значения остеокальцина у мальчиков (125 [89; 144] нг/мл) достигаются в возрасте 14–15 лет; у девочек (86 [62; 131] нг/мл) — в возрасте 13–14 лет.

Выводы. Уровень β -CrossLaps — основного маркера костной резорбции — у юных высококвалифицированных спортсменов значительно повышен по сравнению с популяционными нормами для детей и подростков с обычным уровнем физической активности. При оценке уровня β -CrossLaps, остеокальцина и P1NP целесообразно применение референтных значений с учетом пола и стадии полового развития спортсменов. Полученные данные могут быть использованы при интерпретации результатов углубленного медицинского обследования у спортсменов спортивных сборных команд РФ для выявления нарушений ремоделирования костной ткани.

Ключевые слова: дети; юные спортсмены; спортивная медицина; остеокальцин; β -CrossLaps; P1NP

Для цитирования: Исаева Е.П., Окорочков П.Л., Столярова С.А., Ключников С.О., Зябкин И.В., Исаев М.Р., Фещенко В.С. Маркеры метаболизма костной ткани у юных высококвалифицированных спортсменов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):384–391. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-256>

Финансирование: исследование выполнено в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Разработка методических рекомендаций по повышению эффективности мероприятий медико-биологического обеспечения несовершеннолетних спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации» (шифр «Дети-22»), проводимой Федеральным научно-клиническим центром спортивной медицины и реабилитации России по государственному контракту № 107.002.22.14 от 11.06.2022.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом при АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза» (протокол № 4 от 04.10.2021). Родители/опекуны или законные представители спортсменов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Исаева Елена Петровна dora7474@mail.ru

Статья поступила: 18.01.2025 **После доработки:** 18.04.2025 **Принята к публикации:** 27.05.2025 **Online first:** 20.08.2025

BONE METABOLISM MARKERS IN YOUNG HIGH-PERFORMANCE ATHLETES

Elena P. Isaeva^{1,5✉}, Pavel L. Okorochkov^{1,2}, Svetlana A. Stolyarova¹, Sergey O. Klyuchnikov³, Ilya V. Zybkin^{1,5}, Maxim R. Isaev⁴, Vladimir S. Feshchenko³¹ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia³ Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia⁵ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

© Е.П. Исаева, П.Л. Окорочков, С.А. Столярова, С.О. Ключников, И.В. Зябкин, М.Р. Исаев, В.С. Фещенко, 2025

Introduction. When assessing bone metabolism markers in athletes under the age of 18, it should be borne in mind that, in comparison with adults, the pediatric population is characterized by higher values of these markers. Their maximum increase during puberty coincides with peak bone mass gain.

Objective. To evaluate bone metabolism status in healthy high-performance athletes under the age of 18 based on the levels of C-terminal telopeptide (β -CrossLaps), osteocalcin, and N-terminal propeptide human procollagen type 1 (P1NP) in the blood serum.

Materials and methods. A single-center, cross-sectional study involved 383 juvenile athletes aged 13–18 years (248 girls and 135 boys; average age 15.2 [14.0; 16.1] years) from Russian national sports teams. The study was conducted in the period from March 2021 to July 2023. All athletes were divided into groups according to age and gender. The male groups were as follows: 13.1–14.0 years old ($n = 3$); 14.1–15.0 years old ($n = 11$); 15.1–16.0 years old ($n = 43$); 16.1–17.0 years old ($n = 42$); and 17.1–18.0 years old ($n = 36$). The female groups were as follows: 13.1–14.0 years old ($n = 17$); 14.1–15.0 years old ($n = 51$); 15.1–16.0 years old ($n = 65$); 16.1–17.0 years old ($n = 59$); and 17.1–18.0 years old ($n = 56$). The serum levels of osteocalcin, C-terminal telopeptide, and procollagen type 1 were evaluated in all athletes. The sexual maturity rating (SMR) was assessed according to the Tanner Scale. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 software package (StatSoft Inc.; USA).

Results. The maximum values of β -CrossLaps in boys (2.27 [1.14; 3.45] ng/mL) and girls (1.55 [1.10; 2.02] ng/mL) were observed at the age of 13–14 years. The levels of osteocalcin and P1NP in young high-performance athletes corresponded to the standards for children with a normal level of physical activity. The maximum values of P1NP were revealed at the age of 13–14 years in both male (767.8 [148.1; 1142.4] ng/mL) and female (450.5 [268.6; 569.3] ng/mL) groups. In boys, the maximum values of osteocalcin (125 [89; 144] ng/mL) were detected at the age of 14–15 years; in girls (86 [62; 131] ng/mL) — at the age of 13–14 years.

Conclusions. In young high-performance athletes, the β -CrossLaps level as the main marker of bone resorption significantly exceeds the population norms for children and adolescents with a normal level of physical activity. When assessing the level of β -CrossLaps, osteocalcin, and P1NP, reference values should be adjusted to account for the gender and sexual maturity stage of athletes. The data obtained can be used when interpreting the results of an in-depth medical examination of athletes from Russian national sports teams to identify bone remodeling disorders.

Keywords: children; young athletes; sports medicine; osteocalcin; β -CrossLaps; P1NP

For citing: Isaeva E.P., Okorokov P.L., Stolyarova S.A., Klyuchnikov S.O., Zyabkin I.V., Isaev M.R., Feshchenko V.S. Bone metabolism markers in young high-performance athletes. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):384–391. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-256>

Funding: this research was conducted in the framework of the state assignment No. 107.002.22.14 of 11 June 2022 and supported by the R&D project “Development of guidelines for improving the effectiveness of medical and biological support measures for underage athletes of Russian national sports teams” (code “Kids-22”).

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Ethics Committee at Haass Moscow Medical and Social Institute (protocol No. 4 of 4 Oct. 2021). The parents/guardians or legal representatives of the athletes have signed a voluntary informed consent to participate in the study.

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

✉ Elena P. Isaeva dora7474@mail.ru

Received: 18 Jan. 2025 **Revised:** 18 Apr. 2025 **Accepted:** 27 May 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Одним из эффективных диагностических инструментов для оценки функционального состояния костной системы в клинической практике является исследование маркеров костного метаболизма [1–4]. Однако высокие темпы роста у детей (особенно у подростков) сопровождаются повышением интенсивности метаболизма в костной ткани и ассоциированы с более высокими значениями маркеров костного метаболизма по сравнению со взрослыми. Интенсивные и продолжительные физические нагрузки, осуществляемые высококвалифицированными спортсменами, также могут оказывать влияние на уровень данных метаболитов [5, 6]. Формирование синдрома относительного дефицита энергии спортсменов (RED-s (англ. Relative energy deficiency in sport)) в подростковом возрасте ассоциировано со снижением интенсивности набора костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани [2–4]. Развитие гипоталамической амения (для девушек) и функционального гипогонадотропного гипогонадизма (для юношей) в рамках RED-s в сочетании с низкой обеспеченностью витамином D является дополнительным фактором риска переломов у профессиональных спортсменов, особенно не достигших 18-летнего возраста [2, 5–8].

В настоящее время в Российской Федерации проводятся исследования, направленные на определение нормативных значений для ряда биохимических лабораторных показателей у высококвалифицированных юных спортсменов [9, 10].

Цель исследования — оценить состояние метаболизма костной ткани по уровням β -CrossLaps, остеокальцина и P1NP в сыворотке крови у здоровых высококвалифицированных спортсменов, не достигших 18-летнего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное одноцентровое исследование, в котором участвовали юные спортсмены сборных команд Российской Федерации, проходившие углубленное медицинское обследование в ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» в период с марта 2021 по июль 2023 г. Всего в исследование было включено 383 юных спортсмена в возрасте 13–18 лет, из них 248 девочек и 135 мальчиков; средний возраст 15,2 [14,0; 16,1] года. Все спортсмены были разделены на половозрастные группы: мальчики: 13,1–14,0 ($n = 3$), 14,1–15,0 ($n = 11$), 15,1–16,0 ($n = 43$), 16,1–17,0 ($n = 42$), 17,1–18,0 года ($n = 36$); девочки: 13,1–14,0 ($n = 17$), 14,1–15,0 ($n = 51$), 15,1–16,0 ($n = 65$), 16,1–17,0 ($n = 59$), 17,1–18,0 года ($n = 56$).

По половому развитию спортсмены были распределены следующим образом: 5 (1,3%) спортсменов не вступили в пубертат, у 17 (4,4%) определена II стадия полового развития, у 57 (14,8%) — III стадия, у 174 (45,4%) — IV стадия, остальные 130 спортсменов имели завершённое половое развитие. Оценка полового развития проведена согласно классификации Tanner [11].

Критерии включения участников в исследование: спортсмены сборных команд РФ в возрасте от 13 до 18 лет. Критерии исключения из исследования: наличие переломов в течение года до включения в исследование.

Для проведения клиничко-лабораторного анализа забор крови осуществляли из периферической вены утром натощак. У всех юных спортсменов определяли уровень остеокальцина (Roche, Швейцария), N-терминального пропептида человеческого проколлагена 1-го типа (P1NP) (Roche, Швейцария) и C-концевого телопептида (β -CrossLaps) (Roche, Швейцария) в сыворотке крови (в нг/мл). Исследование β -Cross laps выполнено методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e 411 (Roche Diagnostics, Германия). Исследование уровня N-терминального пропептида человеческого проколлагена 1-го типа (P1NP) и остеокальцина проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка полового развития спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, осуществлялась по классификации Tanner [11]. Уровень P1NP оценивался по референтным интервалам, предложенным Chubb et al. [12]. Уровень остеокальцина определялся по референтным интервалам, предложенным Bayer et al. [13]. Уровень β -Cross laps подсчитывался по референтным интервалам, предложенным Crofton et al. [14].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica version 10.0 (StatSoft Inc., США). Так как изучаемые количественные показатели имели ненормальное распределение (согласно критерию

Колмогорова — Смирнова), все данные представлены в виде медианы (Me) и 1-го и 3-го квартилей [Q_1 ; Q_3]. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применяли критерий Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, в т.ч. с поправкой Бонферрони. Качественные признаки представлены в виде долей (%) с указанием абсолютного значения. Для оценки различий между качественными признаками построены таблицы сопряженности с последующей оценкой по критерию хи-квадрата (χ^2) Пирсона. Статистический уровень значимости различий принимали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровней β -CrossLaps у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, в зависимости от возраста и пола показала, что у мальчиков отмечался статистически значимо более высокий уровень β -CrossLaps ($p < 0,01$) по сравнению с показателями у девочек (табл. 1). Выявленные гендерные различия по уровню β -CrossLaps наиболее вероятно обусловлены большим количеством костной массы у юношей по сравнению с девушками. Максимальные значения β -CrossLaps у мальчиков (2,27 [1,14; 3,45] нг/мл) и девочек (1,55 [1,10; 2,02] нг/мл) достигаются в возрасте 13–14 лет.

При оценке уровней β -CrossLaps у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, по сравнению с референтными интервалами, предложенными для детей P.M. Crofton et al. [14], выявлены существенные различия, выражающиеся в увеличении данного показателя у спортсменов по сравнению с его значениями у детей в общей педиатрической популяции, независимо от пола и возраста (рис. 1).

Как показано на рисунке 1, большинство индивидуальных значений β -CrossLaps как у мальчиков, так и у девочек превышали верхнюю границу референтного интервала.

Максимальные значения β -CrossLaps определены у юных спортсменов с III стадией полового развития

Таблица 1. Уровни β -CrossLaps у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мальчики			Девочки			Уровень статистической значимости, p
	Медиана [Q_1 ; Q_3]	Min	Max	Медиана [Q_1 ; Q_3]	Min	Max	
13,1–14,0	2,27 [1,14; 3,45] $n = 3$	0,330	5,300	1,55 [1,10; 2,02] $n = 17$	0,480	2,52	<0,01
14,1–15,0	2,21 [1,64; 2,47] $n = 11$	0,510	4,450	1,420 [1,19; 1,68] $n = 51$	0,690	2,77	<0,01
15,1–16,0	1,46 [1,11; 2,00] $n = 43$	0,520	3,080	1,10 [0,88; 1,40] $n = 65$	0,480	4,03	<0,01
16,1–17,0	1,20 [0,68; 1,72] $n = 42$	0,320	4,140	0,92 [0,65; 1,09] $n = 59$	0,310	2,46	<0,01
17,1–18,0	1,25 [0,87; 1,75] $n = 36$	0,320	2,660	0,86 [0,53; 1,09] $n = 56$	0,250	5,90	<0,01

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: n = количество спортсменов.

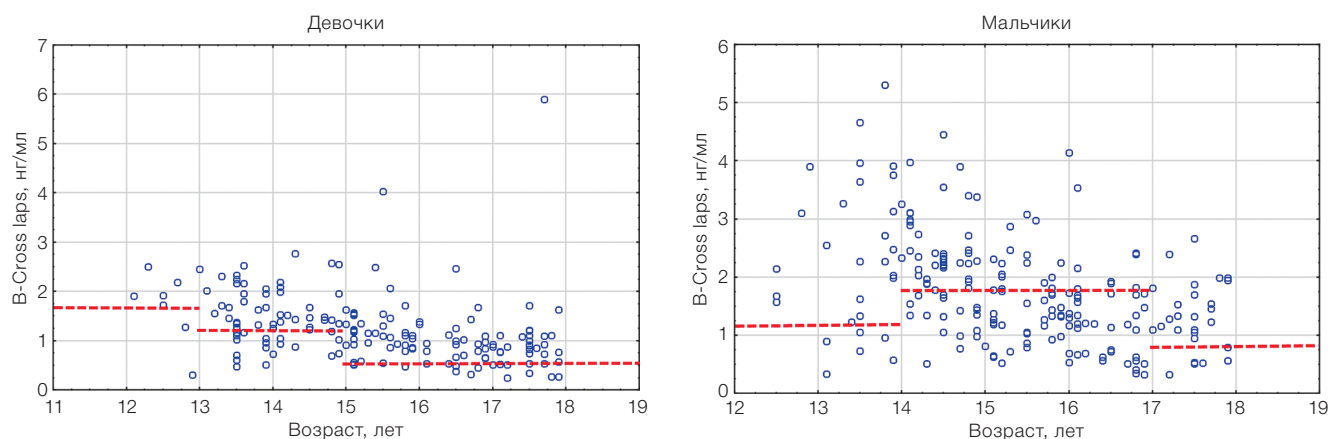


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Значения β -CrossLaps у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, по сравнению с общепедиатрическими референтными интервалами в зависимости от возраста: красными пунктирными линиями обозначена верхняя граница общепедиатрических референтных интервалов β -CrossLaps по данным [14] для мальчиков и девочек с учетом возраста; синие круги — индивидуальные значения β -CrossLaps для каждого спортсмена; n = количество спортсменов

на уровне 2,31 [1,91; 3,4] нг/мл у мальчиков и 1,98 [1,51; 2,31] нг/мл у девочек (табл. 2). Подобные изменения связаны с активным метаболизмом костной ткани в период пиковой скорости роста и развития мышечной ткани у подростков.

При оценке уровней остеокальцина в зависимости от пола у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, у мальчиков выявлены статистически значимо более высокие уровни остеокальцина по сравнению с девочками во всех возрастных группах (табл. 3). Максимальные значения остеокальцина у мальчиков (125 [89; 144] нг/мл) достигаются в возрасте 14–15 лет; у девочек (86 [62; 131] нг/мл) — в возрасте 13–14 лет, что также обусловлено более ранними сроками начала пубертата у девочек.

Уровни остеокальцина у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, не выходили за границы референтного интервала [13] (рис. 2). Как показано на рисунке 2, большинство индивидуальных значений остеокальцина как у мальчиков, так и у девочек находились в пределах в референтных границ.

При проведении оценки уровней P1NP в зависимости от пола у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, у мальчиков выявлены статистически значимо более высокие уровни P1NP по сравнению с девочками во всех возрастных группах (табл. 4).

Максимальные значения P1NP определялись в возрасте 13–14 лет как у мальчиков (767,8 [148,1; 1142,4] нг/мл), так и у девочек (450,5 [268,6; 569,3] нг/мл).

При оценке уровней P1NP у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, по сравнению с референтными интервалами, предложенными Chubb с соавт. для детей [12], не выявлено гендерных различий (рис. 3). Как показано на рисунке 3, большинство индивидуальных значений P1NP и у мальчиков, и у девочек не выходили за пределы референтных значений.

При оценке уровней остеокальцина и P1NP в зависимости от стадии полового развития по классификации Tanner было показано, что максимальные значения остеокальцина (102 [77; 131] нг/мл) определяются у спортсменов с III стадией полового развития, а максимальный уровень P1NP (642,3 [537,9; 789,3] нг/мл) — у спортсменов со II стадией полового развития (табл. 5), которые соответствуют пиковому значению скорости роста у подростков.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее распространенным и широко используемым в клинической практике маркером резорбции кости у детей, отражающим активность остеокластов и входящим в программу углубленного

Таблица 2. Уровни β -CrossLaps у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, в зависимости от пола и стадии полового развития

Стадия полового развития по Tanner	I	II	III	IV	V
Мальчики	1,57 [1,34; 1,74] $n = 1$	2,14 [1,97; 2,51] $n = 11$	2,31 [1,91; 3,4] $n = 17$	2,14 [1,64; 2,65] $n = 56$	1,45 [1,23; 1,88] $n = 50$
Девочки	1,29 $n = 4$	1,87 [1,78; 2,30] $n = 6$	1,98 [1,51; 2,31] $n = 40$	1,33 [0,96; 1,56] $n = 118$	1,22 [0,98; 1,29] $n = 80$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: n = количество спортсменов.

Таблица 3. Уровни остеокальцина у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мальчики			Девочки			Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	Медиана [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	Min	Max	Медиана [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	Min	Max	
13,1–14,0	113 [88; 155] <i>n</i> = 3	88,0	155,0	86 [62; 131] <i>n</i> = 17	36,0	229,0	-
14,1–15,0	125 [89; 144] <i>n</i> = 11	77,0	201,0	68 [49; 98] <i>n</i> = 51	17,0	145,0	0,013
15,1–16,0	78 [63; 106] <i>n</i> = 43	13,0	190,0	58 [43; 71] <i>n</i> = 65	28,0	137,0	0,034
16,1–17,0	68 [53; 90] <i>n</i> = 42	28,0	174,0	44 [35; 61] <i>n</i> = 59	24,0	110,0	0,027
17,1–18,0	51 [42; 63] <i>n</i> = 36	10,0	110,0	36 [31; 49] <i>n</i> = 56	23,0	146,9	0,021

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: *n* = количество спортсменов.

медицинского обследования юных спортсменов, является β-CrossLaps. Систематическое повышенное содержание β-CrossLaps у взрослых спортсменов является индикатором длительного воздействия нагрузок высокой интенсивности и несоответствия их общему уровню физической подготовленности, что может привести к хроническому перенапряжению или микротравмам, нарушающим структуру и функцию тканей [15]. При исследовании уровней β-CrossLaps у юных высококвалифицированных спортсменов выявлено повышение данного показателя во всех возрастных группах, особенно у 14–15-летних спортсменов. Средние показатели β-CrossLaps у спортсменов в 2–3 раза превышают нормативные показатели для лиц с повседневным уровнем физической активности [15]. Авторы объясняют повышение данного маркера анаболической направленностью метаболических

процессов в организме юных спортсменов. При оценке в зависимости от характера спортивной деятельности С.А. Ключниковым с соавт. также было продемонстрировано, что максимальные значения β-CrossLaps выявляются у спортсменов, занимающихся игровыми видами спорта, при этом средние значения β-CrossLaps у юношей выше, чем у девушек [15]. Результаты нашей работы также продемонстрировали описанные ранее гендерные различия и тот факт, что уровень β-CrossLaps у юных спортсменов выше, чем в общепедиатрической популяции. Максимальные значения β-CrossLaps у юных спортсменов регистрируются на II–III стадиях пубертата, что, по данным литературы [14], совпадает с ростовым «скачком» и ассоциировано с пиковой прибавкой костной массы. Таким образом, повышение активности костной резорбции, выявленное у юных спортсменов

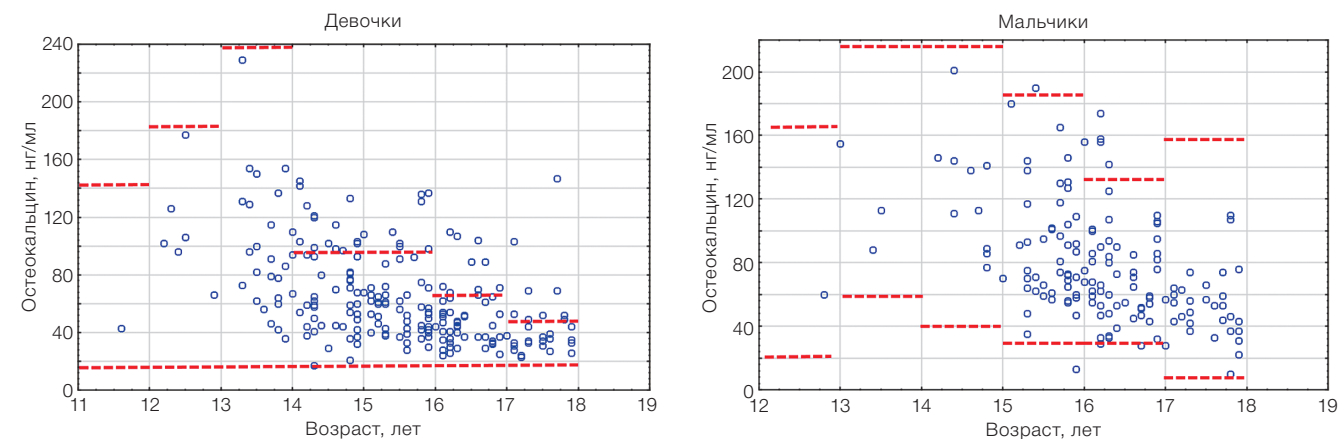


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Уровень остеокальцина в зависимости от пола у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, по сравнению с общепедиатрическими референтными интервалами: красными пунктирными линиями обозначены верхняя и нижняя границы общепедиатрических референтных интервалов [13] для мальчиков и девочек с учетом возраста; синие круги — индивидуальные значения остеокальцина для каждого спортсмена; *n* = количество спортсменов.

Таблица 4. Уровни P1NP у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мальчики			Девочки			Уровень статистической значимости, p
	Медиана [Q_1 ; Q_3]	Min	Max	Медиана [Q_1 ; Q_3]	Min	Max	
13,1–14,0	767,8 [148,1; 1142,4] $n = 3$	148,1	1142,4	450,5 [268,6; 569,3] $n = 17$	128,2	1324,0	-
14,1–15,0	689,9 [548,4; 727,7] $n = 11$	446,0	1398,0	250,2 [209,0; 599,6] $n = 51$	75,3	1053,0	0,023
15,1–16,0	425,1 [300,7; 662,2] $n = 43$	127,1	1298,2	239,0 [167,1; 369,0] $n = 65$	85,8	838,1	0,034
16,1–17,0	288,8 [219,4; 473,9] $n = 42$	115,2	1155,0	164,5 [119,6; 228,7] $n = 59$	78,9	611,1	0,017
17,1–18,0	227,0 [182,4; 278,3] $n = 36$	95,1	680,2	138,0 [106,3; 188,8] $n = 56$	39,0	335,1	0,022

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: n = количество спортсменов.

Таблица 5. Уровни остеокальцина и P1NP у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, в зависимости от стадии полового развития

Стадия полового развития по Tanner	I	II	III	IV	V
Количество спортсменов, n	5	17	57	174	130
Остеокальцин	60 [46; 88]	97 [89; 121]	102 [77; 131]	62 [44; 81]	49 [37; 65]
P1NP	296,1 [153,1; 459,7]	642,3 [537,9; 789,3]	605,3 [432,1; 769,7]	243,6 [176,2; 408,1]	200,9 [149,4; 270,0]

Таблица составлена авторами по собственным данным

по сравнению со сверстниками с обычной физической активностью, может быть обусловлено интенсивностью и характером физических нагрузок.

Остеокальцин является неколлагеновым белком костного матрикса, синтезируется остеобластами и отражает активность остеосинтеза. Уровень

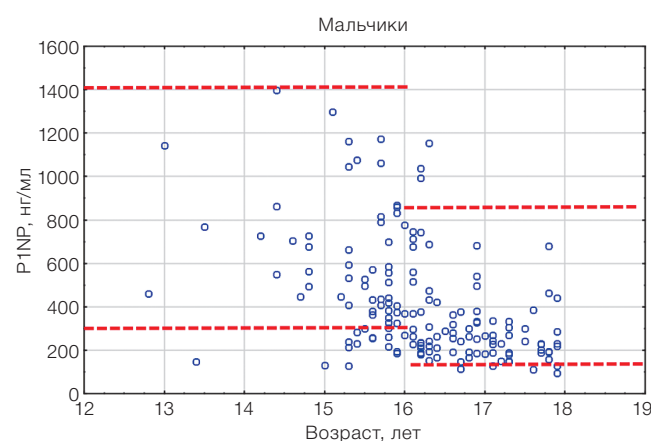
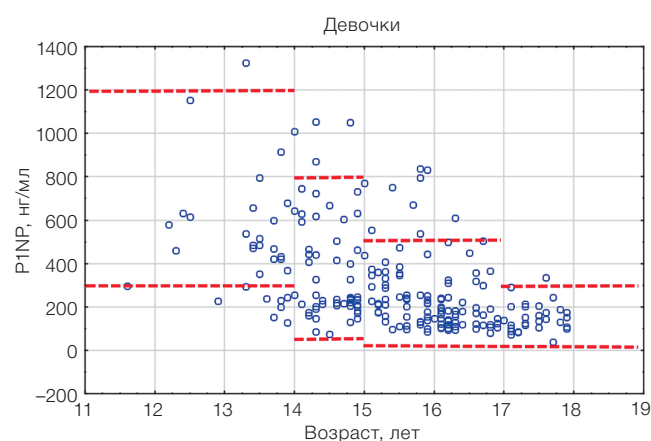


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Значения P1NP в зависимости от пола у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, по сравнению с общепедиатрическими референтными интервалами: красными пунктирными линиями обозначены верхняя и нижняя границы общепедиатрических референтных интервалов [12] для мальчиков и девочек с учетом возраста; синие круги — индивидуальные значения P1NP для каждого спортсмена; n = количество спортсменов.

остеокальцина постепенно нарастает в детском возрасте, достигая максимальных значений в пубертатном периоде. Концентрация остеокальцина у детей коррелирует со скоростью роста и прогрессивно увеличивается в пубертатном периоде независимо от пола. Максимальные уровни данного биомаркера регистрируются в возрасте 13–14 лет и варьируют от 25 до 241 нг/мл [13].

В нашей работе продемонстрировано, что максимальный уровень остеокальцина регистрируется у девочек в возрастной группе 13–14 лет, у юношей — в 14–15 лет. Значения остеокальцина увеличиваются при прогрессировании полового развития от I до III степени с последующим снижением к окончанию пубертата. У детей и подростков более 90% синтезируемого остеокальцина включается в костный матрикс, только малая его часть циркулирует в общем кровотоке. Кроме того, уровень остеокальцина подвержен выраженным суточным колебаниям, в связи с чем исследование целесообразно проводить в утренние часы. Уровень остеокальцина у юных спортсменов выше по сравнению со взрослыми [5].

N-терминальный пропептид человеческого проколлагена 1-го типа является маркером формирования костного матрикса. Вариабельность и более высокие уровни P1NP в детском возрасте обусловлены активными процессами роста и развития ребенка. Ускорение темпов роста в раннем детском возрасте и в период полового развития сопровождается значительным повышением уровня P1NP. Максимальные значения данного биомаркера у мальчиков регистрируются на первом году жизни, достигая значений 3000 нг/мл, с постепенным снижением к 11-летнему возрасту до 950 нг/мл. В возрастной группе с 11 до 16 лет отмечается повторное повышение P1NP до 1400 нг/мл. Нижняя граница нормы P1NP в данной возрастной группе у мальчиков составляет 300 нг/мл. У девочек максимальные значения P1NP также регистрируются на первом году жизни (от 600 до 3000 нг/мл) с постепенным снижением к 9-летнему возрасту. С 9 до 14 лет отмечается повышение уровня P1NP сыворотки крови (нормативный интервал от 300 до 1200 нг/мл) [12]. Описанные гендерные особенности секреции P1NP в детском возрасте обусловлены различными сроками начала полового развития у мальчиков и девочек. Так, максимальные значения P1NP у мальчиков регистрируются на III стадии полового развития по Tanner; у девочек — на II стадии полового развития по Tanner [12].

В нашем исследовании также продемонстрировано, что максимальные уровни P1NP у юных спортсменов отмечаются в возрасте 13–15 лет с дальнейшим постепенным снижением к периоду завершению полового развития.

Таким образом, уровни маркеров синтеза костной ткани у юных спортсменов соответствуют общепедиатрическим референтным интервалам, а их вариабельность в детском возрасте обусловлена повышенным метаболизмом в костной ткани в период активного роста.

Важным ограничением данного исследования является отсутствие на момент забора крови сведений о приеме юными спортсменами колекальциферола и других биологически активных добавок, влияющих на метаболизм в костной ткани. Кроме того, в рамках работы не оценивали влияние вида спорта на уровни исследуемых маркеров метаболизма костной ткани в связи с небольшим объемом выборки спортсменов. Тем не менее полученные клинические результаты демонстрируют тенденцию к более высоким значениям остеокальцина и P1NP у спортсменов, занимающихся сложно-координационными видами спорта. Последующее изучение данного аспекта, несомненно, может иметь практическое значение для выработки индивидуального подхода при интерпретации лабораторных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень β -CrossLaps — основного маркера костной резорбции — у юных высококвалифицированных спортсменов значительно повышен по сравнению с популяционными нормами для детей и подростков с обычным уровнем физической активности. При оценке уровня β -CrossLaps у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, целесообразно использование референтных значений с учетом пола и стадии полового развития. Уровни β -CrossLaps у девушек статистически значимо ниже по сравнению с юношами, что может быть обусловлено большим количеством костной и мышечной массы у лиц мужского пола.

Референтные значения остеокальцина и P1NP у юных спортсменов соответствуют показателям, полученным в общей детской популяции. Однако при оценке уровней остеокальцина и P1NP у спортсменов, не достигших 18-летнего возраста, целесообразно использование референтных значений с учетом стадии полового развития, так как для этих маркеров ремоделирования костной ткани характерно физиологическое повышение на фоне высоких темпов роста в период полового развития.

Полученные данные могут быть использованы при интерпретации результатов углубленного медицинского обследования у спортсменов сборных команд РФ для выявления нарушений ремоделирования костной ткани и формирования программ индивидуальной профилактики и коррекции в рамках медико-биологического сопровождения спорта высших достижений.

Литература / References

1. Киселева НГ, Таранушенко ТЕ, Голубенко НК. Диагностика остеопороза в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2020;(1):179–86.
Kiseleva NG, Taranushenko TE, Golubenko NK. Diagnosis of osteoporosis at an early age. *Medical Council*. 2020;(1):179–86 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-186-193>
2. Mountjoy M, Ackerman KE, Bailey DM, Burke LM, Constantini N, Hackney AC, et al. 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *British Journal of Sports Medicine*. 2023;57(17):1073–97.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-106994>
3. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman KE,

- Blauwet C, Constantini N, et al. International Olympic Committee (IOC) consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2018;28(4):316–31. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0136>
4. Christo K, Prabhakaran R, Lamparello B, Cord J, Miller KK, Goldstein MA, et al. Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects. *Pediatrics*. 2008;121(6):1127–36. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2392>
 5. Kaga M, Takahashi K, Ishihara T, Suzuki H, Tanaka H, Seino Y, et al. Bone assessment of female long-distance runners. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2004;22(5):509–13. <https://doi.org/10.1007/s00774-004-0515-1>
 6. Hackney AC, Constantini NW. *Endocrinology of Physical Activity and Sport*. 3rd ed. Cham: Humana press;2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-33376-8>
 7. Yang G, Lee WY, Hung ALH, Tang MF, Li X, Kong APS, et al. Association of serum 25(OH)Vit-D levels with risk of pediatric fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2021;32(7):1287–1300. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05814-1>
 8. Исаева ЕП, Окорочков ПЛ, Зябкин ИВ. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D у юных высококвалифицированных спортсменов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(2):76–82. Isaeva EP, Okorokov PL, Zhabkin IV. Secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D deficiency in young highly trained athletes. *Extreme Medicine*. 2024; 26(2):76–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2024.033>
 9. Гришина ЖВ, Ключников СО, Фещенко ВС, Жолинский АВ. Расчет референтных интервалов для показателей крови у детей и подростков: обзор проектов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(1):4–11. Grishina ZhV, Klyuchnikov SO, Feshchenko VS, Zholinskiy AV. Calculation of reference intervals of blood parameters in children and adolescents: projects review. *Extreme Medicine*. 2023;25(1):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.008>
 10. Гришина ЖВ, Ключников СО, Фещенко ВС, Жолинский АВ, Окорочков ПЛ. Референтные интервалы биохимических показателей крови у юных спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(4):60–8. Grishina ZhV, Klyuchnikov SO, Feshchenko VS, Zholinskiy AV, Okorokov PL. Reference ranges of biochemical blood parameters in juvenile athletes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2022;67(4):60–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-4-60-68>
 11. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood*. 1976;51(3):170. <https://doi.org/10.1136/adc.51.3.170>
 12. Chubb SAP, Vasikaran SD, Gillett MJ. Reference intervals for plasma β -CTX and P1NP in children: A systematic review and pooled estimates. *Clinical Biochemistry*. 2023;(118):110582. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2023.05.001>
 13. Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0–18 years. *Osteoporosis International*. 2014;25(2):729–36. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2485-4>
 14. Crofton PM, Evans N, Taylor MR, Holland CV. Serum CrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clinical Chemistry*. 2002;48(4):671–3. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.4.671>
 15. Ключников СО, Кравчук ДА, Оганнисян МГ. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 2(3):112–20. Klyuchnikov SO, Kravchuk DA, Ogannisyan MG. Osteoporosis and its actuality for child sports medicine. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(3):112–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-112-120>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.П. Исаева — разработка протокола исследования, подготовка рукописи; П.Л. Окорочков — сбор материала, критическая интерпретация результатов; С.А. Столярова — создание графических материалов, курация спортсменов на этапе обследования; С.О. Ключников — редактирование текста; И.В. Зябкин — утверждение протокола исследования; М.Р. Исаев — статистическая обработка материала; В.С. Фещенко — утверждение финального текста рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Исаева Елена Петровна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0927-0288>
dora7474@mail.ru

Окорочков Павел Леонидович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>
pokorokov@gmail.com

Столярова Светлана Анатольевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-0199-3089>
stolyarova@mail.ru

Ключников Сергей Олегович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0877-648X>
deti-fmba@yandex.ru

Зябкин Илья Владимирович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>
dr.zyabkin@gmail.com

Исаев Михаил Ростиславович
<https://orcid.org/0009-0009-9177-1292>
maxim_isaev2903@mail.ru

Фещенко Владимир Сергеевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4574-6506>
vfmed@yandex.ru



РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПАРАМЕТРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ В СПОРТЕ И СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

В.В. Петрова[✉]

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Введение. Прогностическое моделирование в здравоохранении — новая развивающаяся отрасль научного знания, находящаяся на стыке информационных технологий и медицины. Для спортивной медицины наличие точного прогноза параметров физической работоспособности в ответ на изменяющиеся условия внешней среды сложно переоценить, а для спортсмена подобная информация даст необходимое конкурентное преимущество при проведении ответственных соревнований.

Цель. Разработка методов и подходов к анализу клинических данных углубленного медицинского обследования (УМО) спортсменов.

Материалы и методы. Проведен анализ обезличенных медицинских данных результатов УМО для 6222 спортсменов высокого класса (3792 мужчины и 2430 женщин) (средний возраст $23,3 \pm 5,1$ года). Данные были распределены по полу и в соответствии с группами видов спорта: циклические виды спорта (1376 спортсменов, из них 861 мужчина и 515 женщин); сложнокоординационные виды спорта (1342 спортсмена, из них 761 мужчина и 581 женщина); игровые виды спорта (1618 спортсменов, из них 980 мужчин и 638 женщин) и спортивные единоборства (1886 спортсменов, из них 1190 мужчин и 696 женщин). Анализу подверглись как клинические данные по наличию (отсутствию) нозологических единиц, выявленных в ходе осмотров врачами-специалистами, так и физиологические показатели нагрузочного тестирования на велоэргометре. Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.6.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты. В результате на основе метода регрессионного анализа были построены достоверные ($p < 0,001$) прогностические модели группы параметров физической работоспособности, которые выявили наличие более 40 связей с клиническими диагнозами врачей-специалистов. Больше всего взаимосвязей было зафиксировано между группой показателей физической работоспособности и проставленными диагнозами стоматолога. Дальнейшая работа будет направлена на разработку математической модели прогнозирования снижения результативности у спортсменов спорта высших достижений, основанной на анализе рисков развития заболеваний.

Выводы. Разработанные и примененные подходы к анализу клинических данных углубленного медицинского обследования спортсменов высокого класса позволили, применяя метод линейной регрессии, создать эффективные прогностические математические модели параметров физической работоспособности с учетом наличия/отсутствия выявленного диагноза. Предложенные модели обеспечивают комплексную оценку функционального состояния спортсменов, что способствует более точному прогнозированию уровня физической работоспособности и позволяет оптимизировать профессиональную деятельность, минимизируя риски перетренированности и травматизма.

Ключевые слова: спорт высших достижений; математическая модель; параметры физической работоспособности; нозологическая единица; регрессионный анализ

Для цитирования: Петрова В.В. Разработка прогностических математических моделей параметров физической работоспособности в спорте и спортивной медицине. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):392–399. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-278>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Благодарность: Александру Сергеевичу Самойлову, д-ру мед. наук, профессору, чл.-корр. РАН, за помощь, консультацию и ценные критические замечания в процессе написания данной статьи.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (протокол № 121 от 23.01.2025). Всеми участниками подписано добровольное согласие на использование своих обезличенных медицинских данных в научных исследованиях.

Потенциальный конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ Петрова Виктория Викторовна vpetrova@fmbcfmba.ru

Статья поступила: 21.02.2025 **После доработки:** 03.06.2025 **Принята к публикации:** 07.08.2025 **Online first:** 20.08.2025

DEVELOPMENT OF PREDICTIVE MATHEMATICAL MODELS FOR PHYSICAL PERFORMANCE PARAMETERS IN SPORTS AND SPORTS MEDICINE

Victoria V. Petrova[✉]

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Introduction. Predictive modeling in healthcare is a rapidly evolving field of scientific knowledge at the intersection of information technology and medicine. In sports medicine, the importance of accurate forecasting of physical performance parameters in response to changing environmental conditions cannot be overstated. For athletes, such information provides a crucial competitive advantage before major competitions.

Objective. Development of methods and approaches to analyze clinical data obtained through comprehensive medical examinations of athletes.

© В.В. Петрова, 2025

Materials and methods. An analysis of anonymized medical data from comprehensive medical examinations was conducted for 6222 world-class athletes (3792 males and 2430 females) with a mean age of 23.3 ± 5.1 years. The data were stratified by sex and according to sports categories: cyclic sports (1376 athletes, including 861 males and 515 females); complex coordination sports (1342 athletes, including 761 males and 581 females); team sports (1618 athletes, including 980 males and 638 females); and combat sports (1886 athletes, including 1190 males and 696 females). The analysis included both clinical data on the presence (or absence) of pathological conditions identified during specialist medical examinations and physiological parameters from bicycle ergometer stress testing. Statistical analysis was performed using the Stat-Tech v. 4.6.0 software (StatTech, Russia).

Results. Using regression analysis, statistically significant ($p < 0.001$) predictive models for a set of physical performance parameters were developed, which revealed over 40 associations with clinical diagnoses made by medical specialists. The strongest correlations were observed between physical performance indicators and dental diagnoses. Future research will focus on creating a mathematical model to predict performance decline in world-class athletes, based on an analysis of disease development risk factors.

Conclusions. The developed and implemented approaches for analyzing clinical data from comprehensive medical examinations of world-class athletes enabled the creation of effective predictive mathematical models of physical performance parameters using linear regression methodology, while accounting for the presence/absence of identified diagnoses. The proposed models provide a comprehensive assessment of athletes' functional status, thus allowing accurate prediction of physical performance levels and optimization of professional training by minimizing risks of overtraining and sports-related injuries.

Keywords: high-performance sports; mathematical model; physical performance parameters; pathological condition; regression analysis

For citation: Petrova V.V. Development of predictive mathematical models for physical performance parameters in sports and sports medicine. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):392–399. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-278>

Funding: the study was conducted without external funding.

Acknowledgements: the author expresses her gratitude to Prof. Alexander S. Samoilov, Member Correspondent of the Russian Academy of Sciences, for his assistance, advice, and valuable critical comments during work on this article.

Compliance with ethical principles: the study was approved by the local Ethics Committee of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (protocol No. 121 dated 23.01.2025). All participants signed a voluntary consent form for the use of their anonymized medical data in scientific research.

Potential conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

✉ Victoria V. Petrova vpetrova@fmbcfmba.ru

Received: 21 Feb. 2025 **Revised:** 3 June 2025 **Accepted:** 7 Aug. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Использование математических моделей для прогнозирования и оценки физиологических показателей профессиональных спортсменов тесно связано как с развитием самого спорта, так и с прогрессом в разработке аналитических методов.

В сфере анализа и прогнозирования спортивной результативности в настоящее время используются достижения статистического моделирования, что, в свою очередь, способствует трансформации подходов и методологии исследований, которые используются в данной области по всему миру. До недавнего времени спортивная наука опиралась на традиционные статистические методы, но инновации привнесли более сложные модели, такие как алгоритмы машинного обучения и иерархическое моделирование. Эти инструменты дают возможность исследователям выявлять сложные взаимосвязи как в медицинских, так и в спортивных данных, что способствует более глубокому пониманию предикторов снижения работоспособности и процессов оптимизации тренировочных стратегий [1–6].

Научные исследования в этой области по большей части были направлены на понимание индивидуальных и общих тенденций в динамике показателей общей и специфической физической работоспособности. Так, исследования беговой деятельности спортсменов проводились в трех направлениях: попытка объяснить физиологические предпосылки достижения мировых рекордов, разработка эквивалентных систем подсчета и прогноза результатов забега и моделирование индивидуальных физиологических параметров организма

легкоатлета [7–9]. Несмотря на эти работы, задача создания комплексной модели, которая могла бы научно охватить и сопоставить все эти аспекты, до недавнего времени оставалась невыполнимой. Это подчеркивает наличие существенного пробела в исследовательской деятельности, связанного с отсутствием универсальных, персонализированных и доступных математических моделей, способных прогнозировать параметры физической работоспособности в спорте.

С другой стороны, интеграция и анализ больших объемов данных повышает точность прогнозов результативности в спорте. В исследовании, основанном на использовании онлайн-базы данных о выступлениях британских спортсменов с 1954 по 2013 год и занятых ими местах, была создана простая модель, охватывающая ключевые характеристики достигнутых результатов каждого спортсмена при сохранении эмпирической закономерности. Эта модель показала очень низкую среднюю ошибку прогнозирования достижения определенного результата, сделав важный шаг к объединению понимания спортивных достижений через анализ данных [10, 11].

В исследованиях авторов, занимающихся проблематикой разработки и применения прогностических математических моделей в спортивной медицине и спорте, подавляющее количество работ посвящено либо прогнозированию травматизма в различных видах спорта, либо оценке вероятности достижения запланированных спортивных результатов [12–15]. Исследований, которые были бы направлены на поиск возможных взаимосвязей между наличием (отсутствием) диагнозов у спортсменов высокого класса

и прогнозами их влияния на снижение показателей физической работоспособности, обнаружено не было.

С развитием исследований в области нейросетей и машинного обучения многие авторы (в том числе и международные коллективы) объединяют свои усилия для изучения взаимодействия физиологических и психологических факторов, влияющих на спортивные достижения. При этом целью является оптимизация тренировочных режимов посредством использования прогностических моделей, способных учитывать динамическую природу спортивных результатов, и поиск их взаимосвязи с физиологическими процессами в организме спортсмена.

Цель исследования — разработка методов и подходов к анализу клинических данных углубленного медицинского обследования спортсменов (УМО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проведен анализ и математическая обработка обезличенных данных клинических и инструментальных методов исследования, извлеченных из медицинской документации спортсменов высокого класса, проходивших углубленное медицинское обследование (УМО) на базе ФГБУ «ГНЦ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в 2019–2023 гг. Использованы клинические данные 6222 спортсменов, из них 3792 мужчины и 2430 женщин (средний возраст $23,3 \pm 5,1$ года).

Данные были распределены по полу и в соответствии с группами видов спорта: циклические виды спорта (1376 спортсменов, из них 861 мужчина и 515 женщин); сложнокоординационные виды спорта (1342 спортсмена, из них 761 мужчина и 581 женщина); игровые виды спорта (1618 спортсменов, из них 980 мужчин и 638 женщин) и спортивные единоборства (1886 спортсменов, из них 1190 мужчин и 696 женщин).

В статье приводятся сведения о спортсменах-мужчинах из циклических ($n = 861$) и игровых видов спорта ($n = 980$), т.к., по нашему мнению, в этих видах спорта мы получили наиболее репрезентативные и однородные выборки, которые позволили провести качественную статистическую обработку и построить надежные математические модели, тогда как остальные данные использовали для предварительного скрининга и отбора.

При разработке настоящих моделей критерии включения данных для анализа были следующие:

- показатели должны были отражать ключевые параметры физического состояния и функциональных возможностей спортсменов (морфофункциональный статус, аэробные и анаэробные способности и др.);
- данные были собраны в рамках однородных групп спортсменов (пол, возраст, группа видов спорта, уровень спортивного мастерства);
- показатели были получены по единой методологии (при проведении УМО по аналогичным протоколам нагрузочного тестирования).

К критериям исключения данных из анализа относились неполные, ошибочные или аномальные параметры, которые могли исказить результаты моделирования.

Таким образом, в качестве исходных показателей, на которых было проведено построение математи-

ческих моделей, мы использовали: возраст (полных лет); вес (кг); рост (см); потребление кислорода на уровне ПАНО (VO_2 ПАНО, мл/мин/кг); потребление кислорода на максимальной ступени нагрузочного тестирования (VO_2 ПИК, мл/мин/кг); дыхательный коэффициент (R , отн. ед.); частоту сердечных сокращений до нагрузки ($ЧСС_{до}$, уд./мин); частоту сердечных сокращений на уровне аэробного порога ($ЧСС_{АП}$, уд./мин); частоту сердечных сокращений на уровне ПАНО; ($ЧСС_{ПАНО}$, уд./мин); частоту сердечных сокращений на пике нагрузки ($ЧСС_{ПИК}$, уд./мин); частоту сердечных сокращений на 3-й минуте восстановления ($ЧСС_{3 мин}$, уд./мин); мощность ступени, на которой был достигнут уровень порога анаэробного обмена ($Мощ_{ПАНО}$, Вт); мощность максимальной ступени при тестировании ($Мощ_{ПИК}$, Вт); относительную мощность на уровне порога анаэробного обмена ($Мощ_{ПАНО}/вес$, Вт/кг); относительную максимальную мощность при тестировании ($Мощ_{ПИК}/вес$, Вт/кг). В каждой группе видов спорта статистическая совокупность исследуемых параметров была комбинационно сгруппирована по качественному признаку наличия (1)/отсутствия (0) нозологической единицы у следующих врачей-специалистов: гастроэнтеролог, дерматовенеролог, кардиолог, невропатолог, отоларинголог, офтальмолог, стоматолог, травматолог-ортопед и эндокринолог.

Все количественные показатели при моделировании представлены в виде: X_M — пол (0 — женский, 1 — мужской); $X_{возр}$ — возраст; $X_{вес}$ — вес; $X_{рост}$ — рост; $X_{гастр}$ — нозологическая единица гастроэнтеролога (0 — нет, 1 — есть); $X_{дерм}$ — нозологическая единица дерматовенеролога (0 — нет, 1 — есть); $X_{кард}$ — нозологическая единица кардиолога (0 — нет, 1 — есть); $X_{невр}$ — нозологическая единица невропатолога (0 — нет, 1 — есть); $X_{отол}$ — нозологическая единица отоларинголога (0 — нет, 1 — есть); $X_{офтл}$ — нозологическая единица офтальмолога (0 — нет, 1 — есть); $X_{стомат}$ — нозологическая единица стоматолога (0 — нет, 1 — есть); $X_{травм}$ — нозологическая единица травматолога-ортопеда (0 — нет, 1 — есть); $X_{эндок}$ — нозологическая единица эндокринолога (0 — нет, 1 — есть); $X_{VO_2 ПАНО}$ — VO_2 на уровне ПАНО; $X_{VO_2 ПИК}$ — VO_2 на пике; X_R — дыхательный коэффициент; $X_{ЧСС до}$ — ЧСС до нагрузки; $X_{ЧСС АП}$ — ЧСС на уровне АП; $X_{ЧСС ПАНО}$ — ЧСС на уровне ПАНО; $X_{ЧСС ПИК}$ — ЧСС на пике нагрузки; $X_{ЧСС 3 мин}$ — ЧСС на 3-й минуте восстановления; $X_{Мощ ПАНО}$ — мощность на ПАНО; $X_{Мощ ПИК}$ — мощность на пике; $X_{Мощ ПАНО/вес}$ — мощность на ПАНО, деленная на вес; $X_{Мощ ПИК/вес}$ — мощность на пике нагрузки, деленная на вес.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.0 (ООО «Статтех», Россия). Методом линейной регрессии выявляли устройство совокупности и устанавливали взаимосвязи между ее признаками. Проведено построение математических моделей, описывающих зависимости между группой количественных показателей физической работоспособности и наличием (отсутствием) нозологической единицы, установленной врачом при проведении углубленного медицинского обследования, для каждой категории вида спорта и пола. Коэффициенты уравнения регрессии были найдены методом наименьших квадратов согласно применению формул Крамера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При подготовке массива данных к построению моделей методом линейной регрессии для достижения необходимой точности были собраны релевантные данные результатов УМО спортсменов, исключены неполные, ошибочные или аномальные значения, удалены неинформативные признаки. Общая характеристика показателей спортсменов-мужчин циклических и игровых видов спорта, вошедших в анализ, приведена в таблице 1.

Из показателей нагрузочного тестирования, характеризующих общую физическую работоспособность (п. 4–15 табл. 1), с физиологической точки зрения для задач спортивной медицины наиболее

интересны показатели газового обмена: VO_2 ПАНО, VO_2 ПИК, дыхательный коэффициент, а также прямой показатель достигнутой мощности на пороге анаэробного обмена.

Приведенные ниже модели описывают общие зависимости (и созависимости) между отобранными показателями физической работоспособности (значение Y в формуле) и всеми другими показателями, включая наличие/отсутствие нозологической единицы при обследовании (значения X в формуле).

Наблюдаемая зависимость показателя потребления кислорода на уровне анаэробного порога VO_2 ПАНО (1 — циклические виды спорта, 2 — игровые виды спорта) описывается следующими уравнениями линейной регрессии:

$$Y_{VO_2 \text{ ПАНО}} = -5,313 - 0,424 \times X_{\text{невр}} - 0,369 \times X_{\text{стомат}} + 0,921 \times X_{\text{эндок}} + 0,058 \times X_{\text{вес}} + 0,479 \times X_{VO_2 \text{ ПИК}} - 0,024 \times X_{\text{ЧСС ДО}} + 0,029 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} + 0,038 \times X_{\text{МощПАНО}} - 0,047 \times X_{\text{МощПИК}} + 5,924 \times X_{\text{МощПАНО/вес}} \quad (1)$$

$$Y_{VO_2 \text{ ПАНО}} = -0,301 + 0,572 \times X_M + 0,576 \times X_{VO_2 \text{ ПИК}} - 0,022 \times X_{\text{ЧСС ДО}} + 0,072 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} - 0,033 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} - 0,012 \times X_{\text{ЧСС 3 мин}} - 0,004 \times X_{\text{МощПИК}} + 7,671 \times X_{\text{МощПАНО/вес}} - 3,725 \times X_{\text{МощПИК/вес}} \quad (2)$$

Полученные модели зависимости потребления кислорода на уровне анаэробного порога VO_2 ПАНО отвечали следующим характеристикам.

1. Коэффициент множественной корреляции для циклических видов спорта составил $R_{xy} = 0,965$, для игровых видов спорта — $R_{xy} = 0,948$, что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока.

2. Коэффициент множественной детерминации для циклических видов спорта составил $R^2 \approx (0,965)^2 = 0,931$, для игровых видов спорта — $R^2 \approx (0,948)^2 = 0,899$. Полученные модели позволяют предсказать значения показателя VO_2 ПАНО с высокой точностью: в циклических видах

спорта они объясняют 93,1% наблюдаемой дисперсии, а в игровых видах спорта — 89,9%. Модели были статистически значимыми ($p < 0,001$). Исключая взаимные зависимости группы параметров физической работоспособности, выявили отрицательные зависимости исследуемого параметра VO_2 ПАНО с нозологическими единицами невропатолога и стоматолога, а также положительная зависимость с нозологической единицей эндокринолога.

Наблюдаемая зависимость показателя потребления кислорода на пике нагрузки VO_2 ПИК (3 — циклические виды спорта, 4 — игровые виды спорта) описывается следующим уравнением линейной регрессии:

$$Y_{VO_2 \text{ ПИК}} = 5,920 + 0,737 \times X_M - 1,417 \times X_{\text{эндок}} + 0,865 \times X_{VO_2 \text{ ПАНО}} - 0,050 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} + 0,036 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} - 6,026 \times X_{\text{МощПАНО/вес}} + 6,668 \times X_{\text{МощПИК/вес}} \quad (3)$$

$$Y_{VO_2 \text{ ПИК}} = 5,743 + 5,743 \times X_M - 0,091 \times X_{\text{возр}} + 0,823 \times X_{VO_2 \text{ ПАНО}} - 6,022 \times X_R + 0,023 \times X_{\text{ЧСС ДО}} - 0,076 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} + 0,048 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} - 6,090 \times X_{\text{МощПАНО/вес}} + 8,022 \times X_{\text{МощПИК/вес}} \quad (4)$$

Основные характеристики полученных моделей:

1. Коэффициент множественной корреляции для циклических видов спорта составил $R_{xy} = 0,933$, для игровых видов спорта — $R_{xy} = 0,919$, что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока.

2. Коэффициент множественной детерминации для циклических видов спорта равен $R^2 \approx (0,933)^2 = 0,871$, для игровых видов спорта — $R^2 \approx (0,919)^2 = 0,844$.

Полученные модели позволяют предсказать значения показателя VO_2 ПИК с высокой точностью:

в циклических видах спорта они объясняют 87,1% наблюдаемой дисперсии, в игровых видах спорта — 84,4%. Модели были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Исключая взаимные зависимости группы параметров физической работоспособности, выявили отрицательную зависимость исследуемого параметра VO_2 ПИК с нозологической единицей эндокринолога.

Наблюдаемая зависимость показателя дыхательного коэффициента R (5 — циклические виды спорта, 6 — игровые виды спорта) от количественных факторов описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_R = 1,436 - 0,013 \times X_M + 0,013 \times X_{\text{стомат}} - 0,002 \times X_{\text{рост}} - 0,002 \times X_{\text{вес}} - 0,0001 \times X_{\text{ЧСС ДО}} + 0,0001 \times X_{\text{ЧСС АП}} - 0,001 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} + 0,001 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} + 0,001 \times X_{\text{ЧСС 3 мин}} + 0,001 \times X_{\text{МощПАНО}} - 0,167 \times X_{\text{МощПАНО/вес}} + 0,107 \times X_{\text{МощПИК/вес}} \quad (5)$$

Таблица 1. Описательная статистика количественных переменных, включенных в анализ

№ п/п	Исследуемый параметр	Медианное (среднее) значение параметра	Диапазон значений	
			min	max
Циклические виды спорта (n = 861)				
1	Возраст, лет	21,00 [19,0–25,0]	18,00	26,00
2	Рост, см	180,00 [172,0–186,0]	152,00	207,00
3	Вес, кг	74,00 [65,0–83,0]	43,00	120,00
4	VO ₂ ПАНО, мл/мин/кг	42,68 ± 9,71 (42,16–43,19)	14,74	68,36
5	VO ₂ ПИК, мл/мин/кг	49,97 [43,99–57,25]	2,52	92,93
6	R, отн. ед.	1,16 [1,10–1,23]	0,89	1,55
7	ЧСС _{ДО} , уд/мин	76,00 [67,00–85,00]	40,00	126,00
8	ЧСС _{АП} , уд/мин	120,00 [108,00–132,00]	61,00	175,00
9	ЧСС _{ПАНО} , уд/мин	155,00 [144,00–165,00]	95,00	196,00
10	ЧСС _{ПИК} , уд/мин	173,00 [164,00–181,00]	18,00	206,00
11	ЧСС _{3 мин} , уд/мин	102,00 [92,00–114,00]	45,00	155,00
12	Мощ _{ПАНО} , Вт	275,00 [225,00–340,00]	90,00	520,00
13	Мощ _{ПИК} , Вт	345,00 [285,00–420,00]	115,00	600,00
14	Мощ _{ПАНО} /вес, Вт/кг	3,81 ± 0,90 (3,76–3,85)	0,00	6,34
15	Мощ _{ПИК} /вес, Вт/кг	4,69 [4,15–5,43]	1,42	7,72
Игровые виды спорта (n = 980)				
1	Возраст, лет	22,00 [19,00–26,00]	18,00	26,00
2	Рост, см	182,00 [173,00–191,00]	151,00	220,00
3	Вес, кг	80,00 [68,00–92,00]	47,00	126,00
4	VO ₂ ПАНО, мл/мин/кг	33,42 [28,92–38,27]	14,26	58,86
5	VO ₂ ПИК, мл/мин/кг	41,25 ± 6,84 (40,92–41,58)	15,85	69,41
6	R, отн. ед.	1,14 [1,09–1,19]	0,90	1,52
7	ЧСС _{ДО} , уд/мин	79,00 [71,00–86,00]	44,00	142,00
8	ЧСС _{АП} , уд/мин	117,00 [107,00–128,00]	67,00	177,00
9	ЧСС _{ПАНО} , уд/мин	149,00 [137,00–159,00]	91,00	199,00
10	ЧСС _{ПИК} , уд/мин	168,00 [159,00–176,00]	65,00	202,00
11	ЧСС _{3 мин} , уд/мин	103,00 [93,00–112,00]	29,00	173,00
12	Мощ _{ПАНО} , Вт	235,00 [195,00–285,00]	80,00	470,00
13	Мощ _{ПИК} , Вт	310,00 [245,00–365,00]	130,00	525,00
14	Мощ _{ПАНО} /вес, Вт/кг	2,99 [2,57–3,44]	0,00	5,27
15	Мощ _{ПИК} /вес, Вт/кг	3,85 ± 0,63 (3,82–3,89)	1,91	6,18

Таблица составлена автором по собственным данным

Примечание: VO₂ ПАНО, VO₂ ПИК, Мощ_{ПАНО}/вес, Мощ_{ПИК}/вес представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$); остальные показатели представлены в виде медианы (M_e) и значений нижнего и верхнего квартилей Q [25–75%]; VO₂ ПАНО — потребление кислорода на уровне порога анаэробного обмена, VO₂ ПИК — потребление кислорода на максимальной ступени нагрузочного тестирования, R — дыхательный коэффициент, ЧСС_{ДО} — частота сердечных сокращений до нагрузки, ЧСС_{АП} — частота сердечных сокращений на уровне аэробного обмена, ЧСС_{ПАНО} — частота сердечных сокращений на пороге анаэробного обмена; ЧСС_{ПИК} — частота сердечных сокращений на пике нагрузки; ЧСС_{3 мин} — частота сердечных сокращений на 3-й минуте восстановления; Мощ_{ПАНО} — мощность ступени, на которой был достигнут уровень порога анаэробного обмена; Мощ_{ПИК} — относительная максимальная мощность при тестировании; Мощ_{ПАНО}/вес — относительная мощность на пороге анаэробного обмена; Мощ_{ПИК}/вес — относительная максимальная мощность при тестировании.

$$Y_R = 0,388 + 0,388 \times X_M + 0,012 \times X_{\text{офталь}} + 0,009 \times X_{\text{стомат}} + 0,002 \times X_{\text{вес}} - 0,002 \times X_{\text{VO}_2 \text{ ПИК}} - 0,001 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} + \\ + 0,000 \times X_{\text{ЧСС 3 мин}} + 0,001 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} - 0,001 \times X_{\text{Мощ ПАНО}} + 0,092 \times X_{\text{Мощ ПИК/вес}} \quad (6)$$

Характеристики полученных моделей:

1. Для циклических видов спорта коэффициент множественной корреляции составил $R_{xy} = 0,830$, а для игровых видов спорта — $R_{xy} = 0,783$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока.

2. Коэффициент множественной детерминации для циклических видов спорта — $R^2 \approx (0,830)^2 = 0,689$, для игровых видов спорта — $R^2 \approx (0,783)^2 = 0,613$.

Полученные модели позволяют предсказать значения показателя R (дыхательный коэффициент) с меньшей, но достаточно высокой точностью: в циклических видах спорта они объясняют 68,9% наблюдаемой

дисперсии, в игровых видах спорта — 61,3%. Модели были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Исключая взаимные зависимости группы параметров физической работоспособности, выявили положительные зависимости дыхательного коэффициента R с нозологическими единицами офтальмолога и стоматолога.

Наблюдаемая зависимость показателя мощности на уровне анаэробного порога $\text{Мощ}_{\text{ПАНО}}$ (7 — циклические виды спорта, 8 — игровые виды спорта) от количественных факторов описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Мощ ПАНО}} = -62,319 + 0,115 \times X_{\text{рост}} + 0,274 \times X_{\text{вес}} + 0,167 \times X_{\text{VO}_2 \text{ ПАНО}} + 17,519 \times X_R - 0,092 \times X_{\text{ЧСС АП}} + \\ + 0,153 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} - 0,069 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} + 0,724 \times X_{\text{Мощ ПИК}} + 74,556 \times X_{\text{Мощ ПАНО/вес}} - 55,694 \times X_{\text{Мощ ПИК/вес}} \quad (7)$$

$$Y_{\text{Мощ ПАНО}} = -49,907 + 1,485 \times X_{\text{невр}} + 1,185 \times X_{\text{офт}} - 0,102 \times X_{\text{возр}} + 0,089 \times X_{\text{рост}} + 0,434 \times X_{\text{вес}} + \\ + 0,154 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} - 0,159 \times X_{\text{ЧСС ПИК}} + 76,528 \times X_{\text{Мощ ПАНО/вес}} + 0,652 \times X_{\text{Мощ ПИК}} - 48,533 \times X_{\text{Мощ ПИК/вес}} \quad (8)$$

Характеристики полученных моделей:

1. Коэффициент множественной корреляции для циклических видов спорта составил $R_{xy} = 0,996$,

для игровых видов спорта — $R_{xy} = 0,994$, что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока.

Таблица 2. Выявленная статистически значимая зависимость между показателями физической работоспособности и наличием установленного диагноза врачами-специалистами

Показатель Врач-специалист	VO ₂ ПАНО	VO ₂ ПИК	R	ЧСС _{до}	ЧСС _{АП}	ЧСС _{ПАНО}	ЧСС _{ПИК}	ЧСС _{3 мин}	Мощ _{ПАНО}	Мощ _{ПИК}	Мощ _{ПАНО/вес}	Мощ _{ПИК/вес}
Гастроэнтеролог			1	1	1				1	1		1
Дерматовенеролог	1	1		1					1			
Кардиолог			2		1							
Невропатолог	1								1		1	2
Отоларинголог				1				1				
Офтальмолог			2	1	2				1		1	1
Стоматолог	1		2	1	1	1		1	1	1	1	1
Травматолог-ортопед					1			1				
Эндокринолог	2	2			1							

Таблица составлена автором по собственным данным

Примечание: 1 — зависимость между соответствующими показателями физической работоспособности и наличием установленного диагноза врачами-специалистами в одной группе видов спорта; 2 — зависимость между соответствующими показателями физической работоспособности и наличием установленного диагноза врачами-специалистами в двух группах видов спорта одновременно; VO₂ ПАНО — потребление кислорода на уровне порога анаэробного обмена, VO₂ ПИК — потребление кислорода на максимальной ступени нагрузочного тестирования, R — дыхательный коэффициент, ЧСС_{до} — частота сердечных сокращений до нагрузки, ЧСС_{АП} — частота сердечных сокращений на уровне анаэробного обмена, ЧСС_{ПАНО} — частота сердечных сокращений на пороге анаэробного обмена; ЧСС_{ПИК} — частота сердечных сокращений на пике нагрузки; ЧСС_{3 мин} — частота сердечных сокращений на 3-й минуте восстановления; Мощ_{ПАНО} — мощность ступени, на которой был достигнут уровень порога анаэробного обмена; Мощ_{ПИК} — относительная максимальная мощность при тестировании; Мощ_{ПАНО/вес} — относительная мощность на пороге анаэробного обмена; Мощ_{ПИК/вес} — относительная максимальная мощность при тестировании.

2. Коэффициент множественной детерминации для циклических видов спорта — $R^2 \approx (0,996)^2 = 0,993$, для игровых видов спорта — $R^2 \approx (0,994)^2 = 0,988$. Полученные модели позволяют предсказать значения показателя Мощ_{ПАНО} с очень высокой точностью: в циклических видах спорта они объясняют 99,3% наблюдаемой дисперсии, в игровых видах спорта — 98,8%. Модели были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Исключая взаимные зависимости группы параметров физической работоспособности, выявили положительную зависимость мощности на уровне анаэробного порога с нозологическими единицами невропатолога и офтальмолога.

Подобным образом были подвергнуты статистической обработке клинические данные 6222 спортсменов (с учетом пола и принадлежности к различным группам видов спорта). После того как нами были построены 12 моделей для каждой группы видов спорта в отдельности, мы подсчитали количество зависимостей (связей) наличия/отсутствия установленных нозологических единиц, влияющих на данные показатели.

Общее количество выявленных достоверных зависимостей параметров физической работоспособности от наличия/отсутствия проставленных нозологических единиц по всем исследуемым группам спортсменов составило 46 (табл. 2).

Из 46 установленных зависимостей сильнее всего оказались взаимосвязи с проставленными диагнозами у офтальмолога (8 установленных связей) и стоматолога (11 установленных связей). Разработанные математические модели прогнозирования параметров

физической работоспособности подтвердили наличие тесной взаимосвязи между вероятностью достижения запланированного результата на тренировке или ответственных соревнованиях и наличием установленного диагноза врачом-специалистом при прохождении спортсменом углубленного медицинского обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные и примененные подходы к анализу клинических данных углубленного медицинского обследования спортсменов высокого класса позволили, применяя метод линейной регрессии, создать эффективные прогностические математические модели параметров физической работоспособности с учетом наличия/отсутствия выявленного диагноза. Предложенные модели обеспечивают комплексную оценку функционального состояния спортсменов, что способствует более точному прогнозированию уровня физической работоспособности и позволяет оптимизировать профессиональную деятельность, минимизируя риски перетренированности и травматизма.

Таким образом, результаты исследования вносят свой вклад в развитие спортивной медицины и обеспечивают научную основу для принятия практических решений в области подготовки и медицинского сопровождения спортсменов, что в дальнейшем будет способствовать изменению в подходе спортивных врачей к интерпретации результатов УМО.

Литература / References

1. Бадтиева ВА, Шарыкин АС, Павлов ВА. Спортивная кардиология. Руководство для кардиологов, педиатров, врачей функциональной диагностики и спортивной медицины, тренеров. М.: ИКАР, 2017.
Badatieva VA, Sharykin AS, Pavlov VI. Sports cardiology. Guide for cardiologists, pediatricians, doctors of functional diagnostics and sports medicine, trainers. Moscow: IKAR, 2017 (In Russ.).
2. Мазитова ГИ. Роль исследования гемодинамических характеристик покоя в прогнозе физической работоспособности. Теория и Практика Физической Культуры. 2008;1:83–5.
Mazitova GI. The role of the study of hemodynamic characteristics of rest in the prognosis of physical performance. Theory and Practice of Physical Education. 2008;1:83–5 (In Russ.).
EDN: [NBMJLJL](#)
3. Петрова ВВ, Киш АА, Брагин МА. Прогноз физической работоспособности по показателям комплексной оценки состояния спортсменов. Медицинская Наука и Образование Урала. 2019;1(97):155–9.
Petrova VV, Kish AA, Bragin MA. Forecast of physical performance based on indicators of a comprehensive assessment of the athletes' condition. Medical Science and Education of the Urals. 2019;1(97):155–9 (In Russ.).
EDN: [ZDRHUT](#)
4. Петрова ВВ, Назарян СЕ, Киш АА, Орлова НЗ, Прудников ИА. Анализ существующих методов оценки психологического состояния спортсмена для выявления наиболее информативных показателей, влияющих на его результативность. Вестник Неврологии, Психиатрии и Нейрохирургии. 2017;9:43–56.
Petrova VV, Nazarjan SE, Kish AA, Orlova NZ, Prudnikov IA. Analysis of existing methods for assessing the psychological state of an athlete to identify the most informative indicators that affect his performance. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2017;9:43–56 (In Russ.).
5. Rojas-Valverde D, Gómez-Ruano MA, Ibañez SJ, Nikolaidis PT. Editorial: New technologies and statistical models applied to sports and exercise science research: methodological, technical and practical considerations. Frontiers in Sports and Active Living. 2023;5:1267548.
<https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1267548>
6. Wang Z, Zhang Q, Lan K, Yang Z, Gao X, Wu A, et al. Enhancing instantaneous oxygen uptake estimation by non-linear model using cardio-pulmonary physiological and motion signals. Frontiers in Physiology. 2022;13:1–14.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2022.897412>
7. Бахмейер М, Смоленский АВ, Митюшкина ОА. Профессиональные риски в спорте высших достижений. Вестник Новых Медицинских Технологий. Электронное издание. 2015;3:9.
Bakhmayer M, Smolensky AV, Mityushkina OA. Professional risks in high-performance sports. Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition. 2015;3:9 (In Russ.).
EDN: [UJXHPZ](#)
8. Праскурничий ЕА, Юстова ВД. Методология оценки сердечно-сосудистого риска у летного состава гражданской авиации. Авиакосмическая и Экологическая Медицина. 2020;54(5):50–6

- Praskurnichij EA, Justova VD. Methodology for assessing cardiovascular risk in civil aviation flight personnel. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2020;54(5):50–6 (In Russ.). EDN: [CHLUFU](#)
9. Heazlewood T. Prediction versus reality: the use of mathematical models to predict elite performance in swimming and athletics at the Olympic games. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2006;5(4):480–7.
 10. Blythe DAJ, Király FJ. Prediction and Quantification of Individual Athletic Performance of Runners. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157257>
 11. Brown AW, Kaiser KA, Allison DB. Issues with data and analyses: errors, underlying themes, and potential solutions. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*. 2018;115(11):2563–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708279115>
 12. Le Hyaric A, Aftalion A, Hanley B. Modelling the optimization of world-class 400 m and 1,500 m running performances using high-resolution data. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2024;6:1293145. <https://doi.org/10.3389/fspor.2024.1293145>
 13. Фудин НА, Хадарцев АА. Медико-биологическое обеспечение физической культуры и спорта высших достижений. *Вестник Новых Медицинских Технологий*. 2010;1:149–50. Fudin NA, Hadarcev AA. Medical and biological support for physical education and high-performance sports. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2010;1:149–50 (In Russ.). EDN: [NWGJLN](#)
 14. Carey DL, Ong K, Whiteley R, Crossley KM, Crow J, Morris ME. Predictive modelling of training loads and injury in Australian football. *International Journal of Computer Science in Sport*. 2018;17(1):49–66. <https://doi.org/10.2478/ijcss-2018-0002>
 15. Khan NJ, Ahamad G, Naseem M, Sohail SS. Computational efficiency in sports talent identification — systematic review. *International Journal of Applied Decision Sciences*. 2023;16(3):358–84. <https://doi.org/10.1504/IJADS.2023.130600>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE. В.В. Петрова — разработка концепции работы, написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, внесение необходимых правок, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

ОБ АВТОРЕ

Петрова Виктория Викторовна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9987-6816>
vpetrova@fmbcfmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-261>

УДК 615.214.31-57.083.3



ПЕРСПЕКТИВЫ ИНТЕГРАЦИИ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ФОСФОРЕСЦЕНТНОГО ИММУНОАНАЛИЗА ПУЛИРОВАННЫХ СУХИХ ОБРАЗЦОВ МОЧИ В СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАРКОКОНТРОЛЕ

Н.И. Бекман^{1,2✉}, В.Г. Помелова^{1,2}, Н.С. Осин^{1,2}¹ Государственный научно-исследовательский институт биологического приборостроения Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² «Иммуноскрин», Дубна, Московская обл., Россия

Введение. С учетом сложной наркоситуации в России, роста числа скрытых потребителей наркотических средств (НС) представляется целесообразным расширение рамок скрининговых обследований для выявления НС с использованием новых методических подходов, позволяющих сократить стоимость тестирования за счет снижения затрат на этапах сбора, транспортировки, хранения и аналитического исследования биологических образцов.

Цель. Разработка на основе технологии ФОСФАН метода мультиплексного иммуноанализа для обнаружения основных групп наркотических, психотропных средств в пулах образцов мочи, высушенных на бумаге, с последующей оценкой перспектив его применения для выявления наркозависимых лиц в рамках расширенного диспансерного наркоконтроля.

Материалы и методы. Сухие образцы мочи ($n = 31$) приготовлены на бумажных тест-полосках из жидких образцов, содержащих ($n = 30$) или не содержащих ($n = 1$) кокаин, каннабиноиды, амфетамин, опиаты, бензодиазепины, барбитураты, метамфетамин или метадон по данным химико-токсикологического исследования (ХТИ). Образцы исследованы в виде пулов, содержащих 1–40 фрагментов ($0,45 \times 0,45$ см) тест-полосок. Люминесцентный сигнал регистрировали на микропланшетном иммуночипе с помощью индикатора фотолюминесценции импульсного ИФИ-05. Наличие НС в образцах оценивали по степени ингибирования связывания антител в соответствующей тестовой зоне иммуночипа (отношение В/В₀). Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартных программ Microsoft Office.

Результаты. Включение в состав пулов до 10 сухих образцов мочи, только один из которых содержит искомое НС, не оказало значимого влияния на способность разрабатываемого метода выявлять НС с показателями чувствительности, соответствующими требованиям ХТИ. В исследованных пулах обнаружены: кокаин — в 2 образцах, каннабиноиды — в 11 пробах, амфетамин — в 6, опиаты — в 9, бензодиазепины — в 7, барбитураты — в 10, метамфетамин — в 7, метадон — в 6 пробах, в том числе на фоне высоких концентраций опиатов и амфетаминов.

Выводы. Разработан метод мультиплексного фосфоресцентного микропланшетного иммуноанализа для выявления восьми основных групп наркотических, психотропных средств в пулах из высушенных на бумаге образцов мочи. Пределы детекции исследуемых НС в экстрактах из высушенных на тест-полосках образцов мочи составили 2–8 нг/мл, что существенно ниже рекомендованных для скринингового обследования пределов детекции. Предложенный подход может составить основу новой методологии скрининга, включающей отбор проб мочи, нанесение их на бумажные тест-бланки и транспортировку в лабораторию для проведения обследования групп лиц на критически важных объектах. Использование мультиплексного фосфоресцентного иммуноанализа и пулированных образцов мочи позволит кардинально (более чем в 10 раз) снизить стоимость тестирования по сравнению с традиционными технологиями иммунохроматографического анализа.

Ключевые слова: наркотические средства; скрининг; фосфоресцентный иммуноанализ с временным разрешением; микропланшетные иммуночипы; сухие образцы мочи; пулирование; химико-токсикологические исследования

Для цитирования: Бекман Н.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Перспективы интеграции мультиплексного фосфоресцентного иммуноанализа пулированных сухих образцов мочи в скрининговое обследование при диспансерном наркоконтроле. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):400–409. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-261>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» (2013 г.). Согласие на участие в исследовании не требовалось, поскольку в работе использованы деидентифицированные образцы мочи от анонимных пациентов.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Бекман Наталья Игоревна nibeckman@mail.ru

Статья поступила: 22.01.2025 **После доработки:** 24.04.2025 **Принята к публикации:** 01.07.2025 **Online first:** 20.08.2025

INTEGRATION PROSPECTS FOR THE MULTIPLEX PHOSPHORESCENCE IMMUNOASSAY OF POOLED DRY URINE SAMPLES INTO SCREENING EXAMINATIONS IN DISPENSARY DRUG CONTROL

Natalia I. Bekman^{1,2✉}, Vera G. Pomelova^{1,2}, Nikolai S. Osin^{1,2}¹ State Scientific Research Institute of Biological Engineering, Moscow, Russia² Immunoscreen, Dubna, Moscow Region, Russia

© Н.И. Бекман, В.Г. Помелова, Н.С. Осин, 2025

Introduction. The worsening problem of drug abuse in Russia and the growing number of hidden users of narcotic drugs (ND) require the list of screening examinations for ND identification to be extended by including more economical approaches that reduce costs at the stages of collection, transportation, storage, and analytical examination of biological samples.

Objective. Development of a multiplex immunoassay method based on the PHOSPHAN technology for detecting the main groups of narcotic and psychotropic substances in pools of paper-dried urine samples, followed by an assessment of its potential for identifying drug addicts as part of an extended drug control program.

Materials and methods. Dry urine samples ($n = 31$) were prepared on paper test strips from liquid samples containing ($n = 30$) or non-containing ($n = 1$) cocaine, cannabinoids, amphetamines, opiates, benzodiazepines, barbiturates, methamphetamine, or methadone, according to toxicology screening (TS). The samples were studied as pools containing 1–40 fragments (0.45×0.45 cm) of test strips. The luminescent signal was recorded on a microplate immunoassay using an IFI-05 photoluminescence pulsed indicator. The ND presence in the samples was assessed by the inhibition rate of antibody binding in the related microplate test zone (B/B_0 ratio). Statistical processing of the results was carried out using the standard Microsoft Office package.

Results. The inclusion of dry urine samples in the pools (up to 10), where only one contained the target ND, had no significant effect on the capability of the method to detect NDs with sensitivity levels that meet the TS requirements. The following substances were detected: cocaine (2 samples), cannabinoids (11 samples), amphetamines (6 samples), opiates (9 samples), benzodiazepines (7 samples), barbiturates (10 samples), methamphetamine (7 samples), and methadone (6 samples), including samples with high concentrations of opiates and amphetamines.

Conclusions. A method of multiplex phosphorescence microplate immunoassay has been developed for the detection of eight main groups of NDs and psychotropic substances in pools of paper-dried urine samples (dried urine spot, DUS). The detection limits of the studied NDs in extracts from DUS test-strips were 2–8 ng/mL, which is significantly lower than the detection limits recommended for screening examination. The proposed approach can form the basis of a new screening methodology that includes collection of urine samples, their application onto filter paper test-strips, and transportation to a laboratory for the examination of individuals at industrial facilities of critical importance. The use of the developed multiplex phosphorescence immunoassay and pooled urine samples will significantly reduce the test cost (by more 10-fold) compared to conventional immunochromatographic assays.

Keywords: narcotic drugs; screening; time-resolved phosphorescence immunoassay; microplate immunoassays; dry urine samples; pooling; toxicology screening

For citation: Bekman N.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Integration prospects for the multiplex phosphorescence immunoassay of pooled dry urine samples into screening examinations in dispensary drug control. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):400–409. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-261>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: this study followed the standard of Helsinki declaration on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants (as revised in 2013). Consent to participate in the study was not required, as the study used de-identified urine samples from anonymous patients.

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

✉ Natalia I. Bekman nibeckman@mail.ru

Received: 22 Jan. 2025 **Revised:** 24 Apr. 2025 **Accepted:** 1 July 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Незаконное употребление наркотических средств (НС) или их химических аналогов продолжает оставаться глобальной мировой проблемой, затрагивающей порядка 292 миллионов человек (более 5% взрослого населения планеты)¹. В России примерно 2% населения в возрасте 15–64 лет используют наркотики². Это обусловлено не только масштабным поступлением из-за рубежа опийных НС, но и появлением новых групп НС и психотропных веществ — синтетических каннабиноидов, «спайсов», с продолжающимся вовлечением в потребление наркотиков лиц молодого возраста [1]. Основной особенностью современной наркоситуации в России является рост числа скрытых потребителей наркотиков. В эту группу входят люди 30–40 лет с высоким уровнем образования и социальным статусом, которые допускают использование «легких» наркотиков; такой способ потребления способствует формированию наркозависимости с отложенными сроками острого периода и не попадает в поле зрения ни правоохранительных органов, ни медиков [2].

В настоящее время медицинское освидетельствование на наличие в организме человека потенциально

опасных веществ проводится в случаях, определенных российским законодательством в рамках двухступенчатой процедуры химико-токсикологических исследований³. Вместе с тем с учетом сложной наркоситуации, роста числа скрытых потребителей НС, а также факта, что даже однократное употребление наркотиков может воздействовать на способность человека трезво оценивать окружающую обстановку и предпринимать адекватные действия при возникновении опасных ситуаций, представляется целесообразным расширение границ скрининговых обследований для выявления НС путем организации диспансерного наркоконтроля. Выявление наркозависимых лиц особенно актуально на критически важных и потенциально опасных объектах инфраструктуры России, поскольку напрямую связано с обеспечением безопасности государства [3].

Организация расширенного диспансерного наркоконтроля требует ощутимых финансовых затрат: так, например, стоимость наиболее популярных и дешевых иммунохроматографических тест-полосок для выявления 6–8 основных групп НС составляет не менее 300 рублей, что практически исключает возможность введения на предприятиях наркоконтроля за счет бюджетного финансирования. Приемлемый

¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report; 2024.

² Roberts L. Drug addiction in Russia: statistics, therapy, prevention. Modern-info.com. 2025.

³ Федеральный закон Российской Федерации 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». М.: Совет Федерации; 12.04.2010.

для скрининга уровень затрат на исследование одного образца на 8–13 основных групп НС должен быть в десятки раз ниже. Новые методические подходы, появившиеся в последние годы, в том числе пулирование исследуемых проб, использование высушенных на специальной бумаге клинических образцов, централизация лабораторных исследований, внедрение технологий мультиплексного анализа, могли бы кардинально (более чем в 10–20 раз) снизить стоимость тестирования за счет снижения затрат на этапах сбора, транспортирования, хранения и анализа образцов [4–10].

Ключевым элементом организации нового подхода к диспансерному наркоконтролю могла бы стать методология пулирования [4–10], т.е. объединение для анализа образцов, взятых от разных людей. Очевидные преимущества группового тестирования обусловлены снижением стоимости исследования пропорционально количеству образцов в пуле, сокращением общего количества тестов, минимизацией ошибок дозирования [7]. Эффективность такого подхода была продемонстрирована во время пандемии COVID-19, когда многократно возросло число проводимых обследований [8–10]. Вместе с тем остаются сомнения в возможности широкого использования группового тестирования в лабораторной практике в связи с повышенным уровнем риска пропуска инфицированных пациентов и вероятностью перепутывания проб при дополнительных манипуляциях, связанных с процедурами объединения образцов [7].

С учетом этого были предложены критерии, позволяющие оценить применимость методики пулирования для выявления искомого аналита:

- 1) уровень аналита у тестируемых пациентов должен быть по меньшей мере в 10 раз выше, чем у здоровых индивидуумов;
- 2) разбавление образца не должно существенно снижать клиническую чувствительность;
- 3) распространенность тестируемой патологии должна быть низкой, в пределах 1–10%;
- 4) должны отсутствовать требования к быстродействию анализа;
- 5) должна быть необходимость в экономии ресурсов для достижения максимальной эффективности принимаемых по результатам тестирования мер [11].

По нашему мнению, методология выявления НС в пулированных образцах соответствует практически всем перечисленным выше критериям, что обосновывает несомненную целесообразность ее разработки в сочетании с использованием высокочувствительных мультиплексных тестов.

Существенное снижение затрат обеспечивает также централизация лабораторных исследований путем сбора образцов биологического материала (мочи, крови и других биологических жидкостей) в виде пятен, высушенных на фильтровальной бумаге, с последующим транспортированием в центральную лабораторию для проведения анализа [12, 13]. Почтовая пересылка тест-бланков не требует «холодовой цепи» и может быть использована для аккумуляции образцов в едином (или региональном) центре диагностических исследований, как это реализовано в государственных программах скрининга наследственных болезней

обмена у новорожденных. Надежность тестирования биологически активных соединений, в том числе НС, в высушенных на бумаге образцах послужила основой для внедрения этой технологии в мировую систему Всемирного антидопингового агентства (WADA)⁴ допинг-контроля спортсменов.

Для анализа пулированных сухих проб мочи (или крови) требуются высокочувствительные и экономичные средства детектирования НС. Традиционные иммунохроматографические тесты для реализации такого подхода малопригодны из-за недостаточной чувствительности и точности. Возможно применение чувствительного метода хромато-масс-спектрометрии [14], однако его потенциал для скрининга ограничен высокой стоимостью тестирования и сложностью обслуживания.

Высокоэкономичным решением представляется разработка отечественной технологической платформы мультиплексного иммуноанализа на основе микропланшетных иммуночипов с детектированием люминесцентного сигнала в режиме временного разрешения (технология ФОСФАН™) [15, 16]. Иммуночипы, выполненные по этой технологии, представляют собой микроэррзи (микрозоны) на дне 96 луночных микропланшетов, каждый из которых предназначен для выявления одного из видов НС. Расход ключевых реагентов для создания таких тестов снижается многократно по сравнению с традиционными иммунохроматографическими методами, при этом микропланшетный формат иммуночипов позволяет осуществлять высокопроизводительный параллельный скрининг множества образцов.

Цель исследования — разработка на основе технологии ФОСФАН™ метода мультиплексного иммуноанализа для обнаружения основных групп наркотических, психотропных средств в пулах образцов мочи, высушенных на бумаге, с последующей оценкой перспектив его применения для выявления наркозависимых лиц в рамках расширенного диспансерного наркоконтроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При создании теста для выявления НС использовали следующие иммунобиологические препараты: мышиные моноклональные антитела (МКА) к морфину (MOR), бензоилэргонину (BZE), амфетамину (AMP), метамфетамину (mAMP), метадону (MTD), бензодиазепинам (BZD), барбитуратам (BAR) и D9-тетрагидроканнабинолу (THC) (CALBIOREAGENTS Inc., США), меченные биотином по стандартной методике (SIGMA, США); конъюгаты MOR, BZE, AMP, mAMP, MTD, BZD, BAR и THC с бычьим сывороточным альбумином (CALBIOREAGENTS, США).

В качестве проявляющего реагента использовали конъюгат стрептавидина с Pt-копропорфирином («Иммуноскрин», РФ).

Сухие образцы для исследования были приготовлены из 50 жидких образцов мочи человека, содержащих различные наркотические и ненаркотические соединения в различных сочетаниях и концентрациях (образцы предоставлены МГМУ им. И.М. Сеченова). Жидкие образцы аттестованы по результатам

⁴ WADA. Technical Document Dried Blood Spots (DBS) for Doping Control. 2023.

химико-токсикологического исследования (ХТИ)⁵, а также предварительно охарактеризованы в разработанном нами ранее мультиплексном тесте НАРК-ФОСФАН [15].

Для приготовления сухих образцов использовали тест-полоски (бланки) фильтровальной бумаги (WHATMAN 903, США) шириной 0,45 см и длиной не менее 3–4 см; полоски пропитывали мочой, погружая в емкость с жидким образцом на 1 мин, с последующим высушиванием на воздухе. Бланки хранили при температуре плюс 4 °С с осушителем в пакете из фольги. Для проведения анализа использовали фрагменты бумажной тест-полоски размером 0,45×0,45 см, содержащие сухой материал, эквивалентный по объему $8,0 \pm 0,4$ мкл жидкой мочи. Бумага WHATMAN 903 обеспечивала стандартность объема пробы в расчете на единицу площади и хорошую сохранность биоматериала.

Сухие образцы мочи (всего 31 образец) были приготовлены из 50 жидких проб следующим образом: 30 сухих образцов — из 30 жидких образцов, содержащих НС в разных сочетаниях и концентрациях; один образец (отрицательный сухой образец) — из смеси 20 жидких образцов мочи, в которых по результатам ХТИ были выявлены различные распространенные лекарственные препараты, но не детектированы наркотические соединения [15].

Для исследования стабильности НС в сухих образцах при хранении приготовленные образцы выдерживали при температурах 25 ± 5 , 4–8 или -20 °С в течение 14 дней, 6 или 12 мес. соответственно. Влияние температуры хранения биообразцов считали несущественной при различии в уровне НС до и после хранения образцов менее 15%.

Для анализа сухих образцов мочи использовали модифицированный вариант тест-системы НАРК-ФОСФАН, разработанной нами ранее [15]. Иммуночипы представляли собой напечатанные на дне лунок 96-луночного полистиролового планшета (NUNC, Дания) 8 тестовых микрозон для выявления исследуемых НС (BZE (кокаин); THC (каннабиноиды); AMP (амфетамин); MOR (опиаты); BZD (бензодиазепины); BAR (барбитураты); mAMP (метамфетамин); MTD (метадон) и одной контрольной зоны С; в тестовых зонах сорбированы соответствующие конъюгаты НС с белком (сывороточным альбумином), в контрольной зоне С — конъюгат биотина с сывороточным альбумином (рис. 1). Печать иммуночипов проводили методом бесконтактной печати, что позволило снизить вариабельность приготовления микроэрезов и уменьшить объем сорбируемых иммунореагентов до 2,5 нл по сравнению с прежним вариантом тест-системы [15].

Созданный иммуночип позволяет выявлять восемь НС (MOR, BZE, THC, MTD, BZD, BAR, AMP и mAMP) в одной лунке планшета. Принцип анализа — конкурентная реакция между НС из исследуемой пробы и конъюгатами НС в тестовых зонах иммуночипа за связывание с биотинилированными антителами к НС. При отсутствии в пробе НС специфические меченные биотином МКА связываются в соответствующих микрозонах лунки планшета, которые затем проявляются с помощью

стрептавидина, меченного длительно люминесцирующим метчиком Pt-копропорфирином. При наличии в пробе НС часть специфичных биотинилированных антител связывается с ними и удаляется в ходе промывки лунок планшета. Чем выше концентрация НС в пробе, тем ниже остаточный уровень сигнала в тестовой микрозоне.

Схема проведения иммуноанализа на НС с использованием бумажных тест-полосок и пулирования образцов представлена на рисунке 2.

От тест-полосок, пропитанных образцами мочи, отрезали по линии перфорации квадратные фрагменты размером 0,45×0,45 см и помещали их в лунки вспомогательного несорбирующего плоскодонного планшета. В каждую лунку добавляли экстрагирующий раствор (объем раствора варьировали от 25 до 500 мкл), содержащий смесь биотинилированных мышинных МКА к 8 анализируемым НС, и инкубировали в течение 30 мин. Затем 25 мкл образовавшейся реакционной смеси переносили в лунки планшета с напечатанными иммуночипами и инкубировали в течение 1 ч. После отмытки в лунки добавляли по 25 мкл конъюгата стрептавидина с Pt-копропорфирином и инкубировали 15 мин. Разведения МКА и конъюгата готовили в буфере (pH 7,75), содержащем 12,1 мг/мл трис-(гидроксиметил)-аминометана, 0,1 мл/л твин 20, 0,5 мг/мл БСА (бычий сывороточный альбумин),

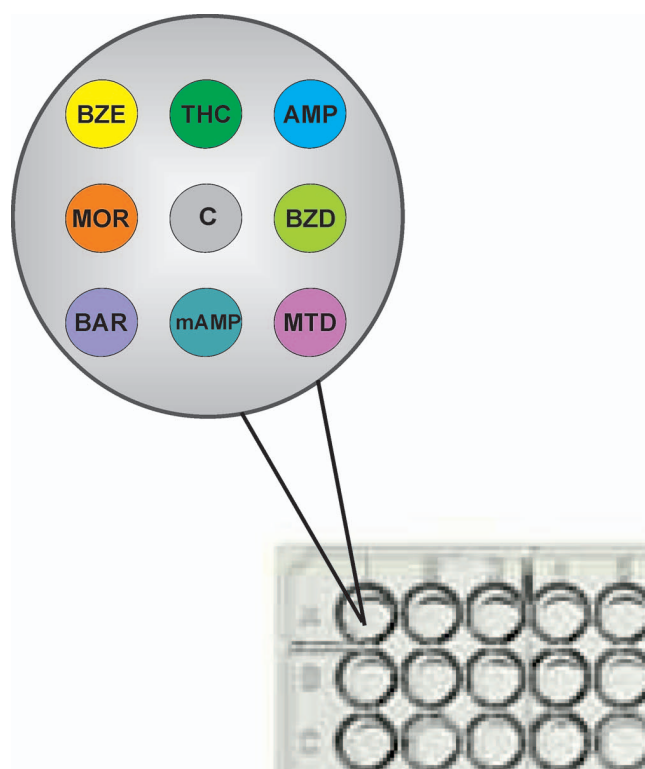


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Схема размещения микрозон иммуночипа на дне лунок 96-луночного микропланшета: BZE (кокаин); THC (каннабиноиды); AMP (амфетамин); MOR (опиаты); BZD (бензодиазепины); BAR (барбитураты); mAMP (метамфетамин); MTD (метадон); С (контроль)

⁵ Методические указания «Правила проведения химико-токсикологических исследований на предмет наличия в организме человека наркотических средств, психотропных и иных токсических веществ (их метаболитов) при проведении медицинских осмотров и медицинских освидетельствований отдельных категорий граждан». М.: Минздрав России; 2015.

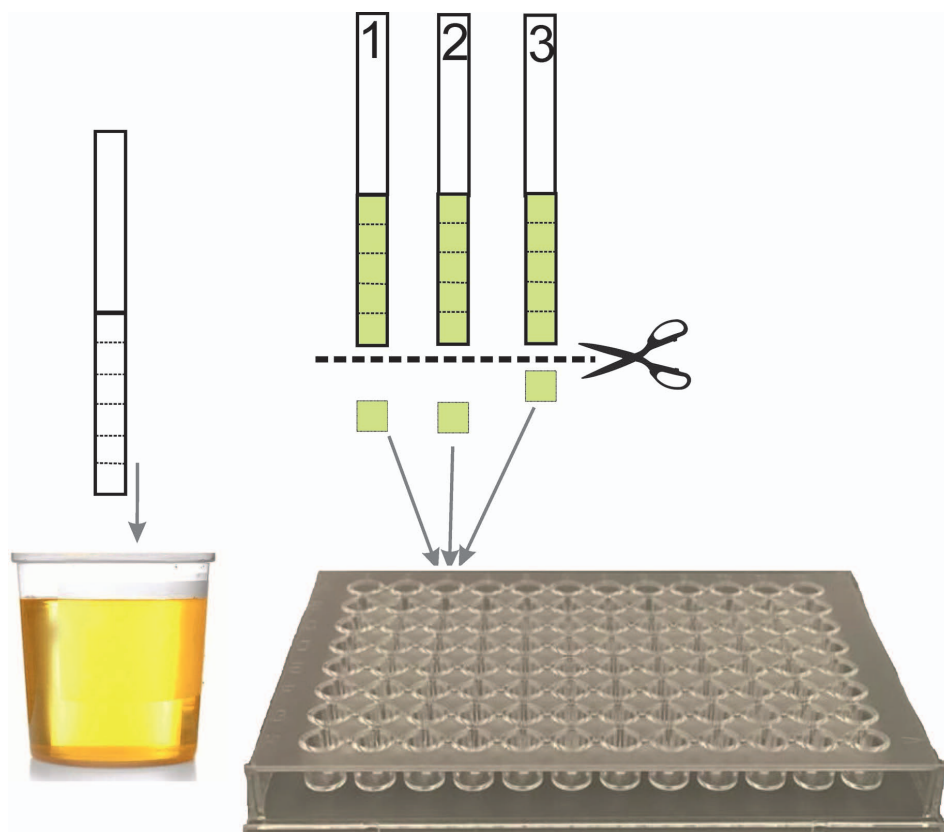


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Схема проведения исследования образцов мочи на НС с использованием бумажных тест-striпов и процедуры пулирования

8,7 мг/мл хлорида натрия, 0,5 мг/мл азидата натрия (все реагенты SIGMA, США). Все инкубации проводили при встряхивании 700 об/мин при комнатной температуре. Затем планшеты промывали и высушивали.

Наличие НС в образце оценивали по степени ингибирования связывания антител в соответствующей тестовой зоне с помощью расчета отношения B/B_0 (B — уровень фосфоресцентного сигнала при заданной концентрации НС, B_0 — уровень фосфоресцентного сигнала при нулевой концентрации НС), характеризующего степень ингибирования сигнала фосфоресценции в соответствующей тестовой зоне иммуночипа. Работоспособность теста контролировали по уровню сигнала, регистрируемого в контрольной зоне иммуночипа, в которой происходит связывание конъюгата стрептавидина с люминесцирующим метчиком Рт-копропорфирином.

Регистрацию фосфоресцентного сигнала осуществляли на индикаторе фотолюминесценции импульсном ИФИ-05 («Иммуноскрин», Россия) путем сканирования дна лунки планшета импульсами света с длиной волны излучения 365 нм в стробоскопическом режиме с частотой следования импульсов 10 кГц и выделением сигнала длительной люминесценции Рт-копропорфирина с максимумом 645 нм и постоянной времени затухания 40 мкс. Обработку и представление результатов осуществляли с помощью программных средств индикатора. Для каждого исследуемого образца и выявляемого НС автоматически было рассчитано отношение (B/B_0) интенсивностей сигнала фосфоресценции, регистрируемых в соответствующей тестовой зоне

иммуночипа в лунках с анализируемым образцом (B) и без добавления образца B_0 .

Измерения проводили в трех повторах с расчетом среднего значения (M) результатов измерений и ошибки среднего (SE). Для статистической обработки результатов использовали стандартные программы Microsoft Office Professional Plus Excel 2013 (версия 15.0.4727.1000, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При разработке технологии мультиплексного иммуноанализа с использованием пулированных высушенных проб в первую очередь следовало оценить чувствительность обнаружения каждого из исследуемых НС. С этой целью был проведен анализ тест-полосок с пробами мочи с известными уровнями НС. Для приготовления модельных экстрактов фрагменты тест-полосок помещали в экстрагирующий раствор различного объема, подобранного таким образом, чтобы концентрация НС в образующихся реакционных смесях охватывала диапазон 5–300 нг/мл. На основе кривых ингибирования регистрируемого сигнала для каждого из восьми НС (рис. 3) были рассчитаны вероятные пределы детекции анализа ФОСФАН (как уровни НС, соответствующие значению интенсивности регистрируемого сигнала при анализе пробы, не содержащей данное НС, минус два стандартных отклонения), которые оказались для разных НС в 3–150 раз ниже значений, рекомендованных для скрининговых тестов при проведении ХТИ (табл.).

При переходе к исследованию пулированных образцов необходимо было учесть, что увеличение числа анализируемых одновременно фрагментов тест-полосок приводит к возрастанию объема экстрагирующего раствора, необходимого для полного пропитывания всех фрагментов и экстрагирования исследуемых НС с последующим отбором 25 мкл образовавшейся реакционной смеси для анализа с использованием иммуночипов. Проведенные нами исследования показали, что для анализа одного фрагмента достаточно 50 мкл экстрагирующего раствора; для пулов из 5, 10, 20 и 40 образцов минимальный объем раствора составил 100, 160, 240 и 400 мкл соответственно. Следовательно, разведение исследуемого образца мочи по мере увеличения числа образцов в пуле последовательно возрастало в 2, 3, 5 и 8 раз по сравнению с анализом одного образца.

На рисунке 4 представлены результаты применения иммуночипа для анализа четырех сухих образцов мочи человека, содержащих восемь НС в различных сочетаниях и концентрациях; указанные образцы исследовали индивидуально и в составе пулов из 5, 10, 20 и 40 образцов. В каждом пуле содержался один положительный образец и различное число фрагментов полосок отрицательного сухого образца.

Для всех исследованных образцов значения отношений V/B_0 в тестовых зонах для специфического связывания присутствующих в образце наркотических соединений линейно повышались от очень низких значений до 75% при увеличении кратности пулирования. Значения V/B_0 , рассчитанные в тестовых зонах для выявления отсутствующих в образце НС, варьировали в пределах 70–110% (рис. 4).

Основываясь на результатах этих опытов (рис. 4), был сделан вывод о целесообразности (по аналитическим и экономическим параметрам) использования пулов не более чем из 10 образцов. В этом случае отношение V/B_0 , регистрируемое в специфических тестовых зонах иммуночипа в присутствии НС, не превышало 40% для всех исследованных образцов.

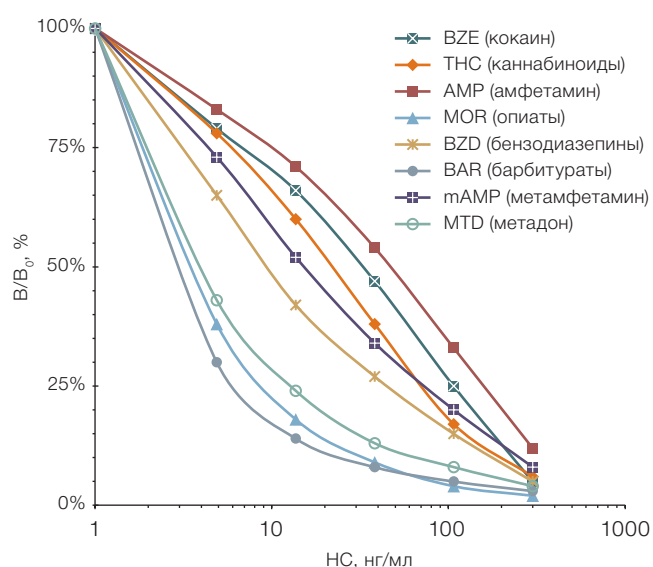


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Кривые ингибирования люминесцентных сигналов при определении восьми НС в модельных экстрактах из высушенных на тест-полосках образцов мочи: данные представлены в формате среднего значения (M) результатов измерений ($n = 3$); ошибка среднего (SE) не превышала 15%

Диапазоны значений параметра V/B_0 в тестовых зонах в присутствии искомого НС заведомо не пересекались с диапазонами значений, регистрируемых в них при отсутствии данного НС в образце. Исходя из полученных результатов значение V/B_0 , равное 50%, было выбрано в качестве порогового уровня для обнаружения НС.

Используя выбранную процедуру анализа с применением 10-кратного пулирования (1 образец с НС + 9 образцов без НС), были исследованы 30 сухих образцов, содержащих по данным исследования исходных жидких проб мочи в различных сочетаниях

Таблица. Чувствительность обнаружения НС в модельных экстрактах из высушенных на тест-полосках образцов мочи при анализе методом ФОСФАН

Наркотические, психотропные средства	Аналит	Рекомендованный предел детекции НС при проведении ХТИ, нг/мл		Расчетное значение предела детекции НС по данным ФОСФАН, нг/мл
		Скрининг	Подтверждение	
Опиаты	MOR	300	10	2
Кокаин	BZE	25	50	8
Каннабиноиды	THC	15	15	6
Амфетамин	AMP	25	20	8
Метамфетамин	mAMP	25	20	6
Метадон	MTD	25	50	2
Бензодиазепины	BZD	20	50	4
Барбитураты	BAR	50	100	2

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

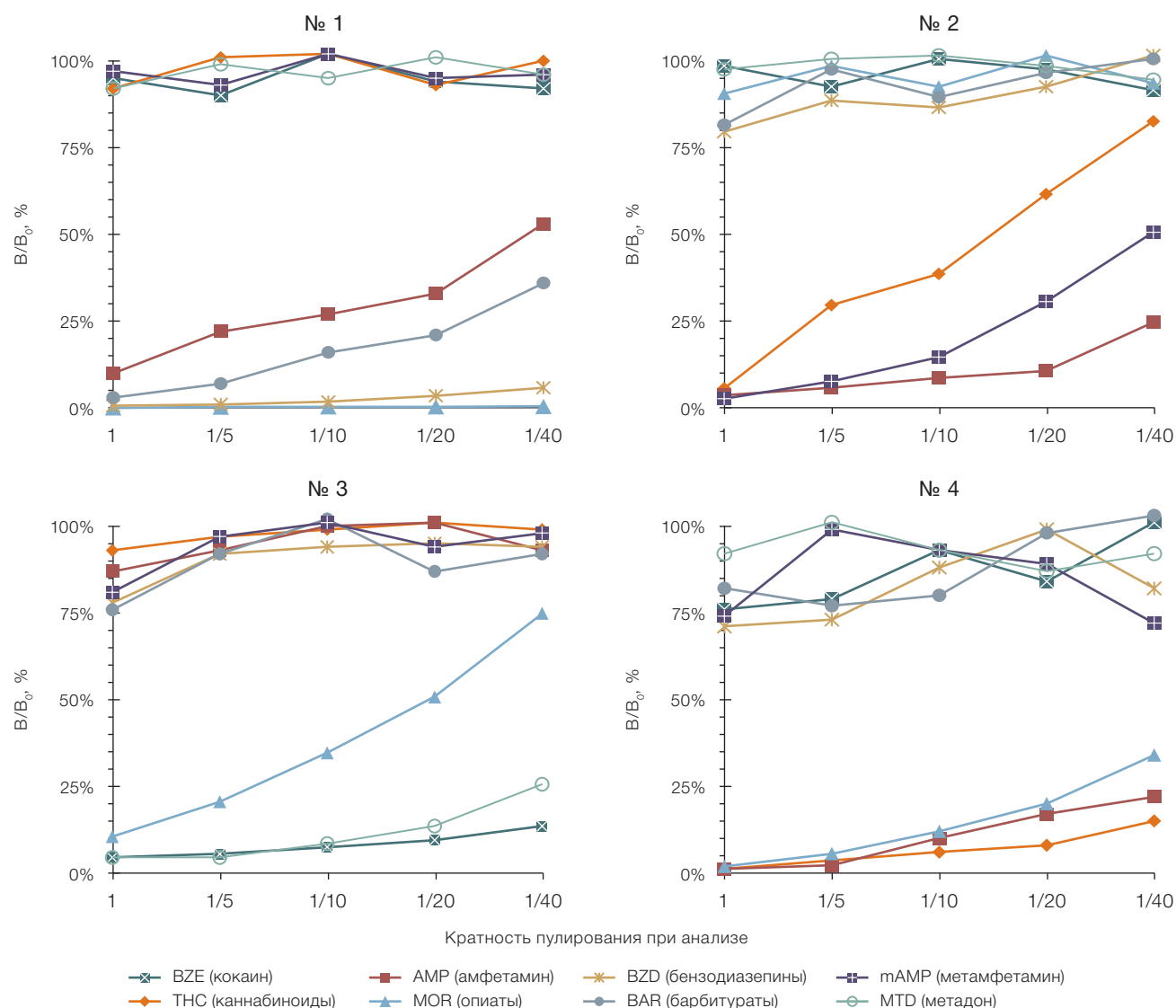


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Степень ингибирования сигнала флуоресценции при обнаружении 8 НС в сухих образцах мочи (№ 1–4) методом ФОСФАН в зависимости от кратности пулирования: исходный уровень НС в жидких пробах мочи (до высушивания на бумажной тест-полоске) составил: образец № 1 — 405 нг/мл AMP, 2500 нг/мл MOR, 506 нг/мл BZD и 75 нг/мл BAR; образец № 2 — 115 нг/мл THC, 1250 нг/мл AMP и 471 нг/мл mAMP; образец № 3 — 230 нг/мл BZE, 36 нг/мл MOR и 375 нг/мл MTD; образец № 4 — 206 нг/мл THC, 1250 нг/мл AMP и 2500 нг/мл MOR; данные представлены в формате среднего значения (M) результатов измерений ($n = 3$); ошибка среднего (SE) не превышала 15%

НС с диапазонами концентраций: 168–230 нг/мл BZE, 81–206 нг/мл THC, 405–1250 нг/мл AMP, 35–2500 нг/мл MOR, 251–800 нг/мл BZD, 75–350 нг/мл BAR, 115–471 нг/мл mAMP и 84–375 нг/мл MTD. Результаты представлены на рисунке 5, где для каждой тестовой зоны отдельно обозначены данные анализа образцов, содержащих и не содержащих соответствующие НС.

Согласно полученным данным (рис. 5) в исследованных пулах выявлены: кокаин — в 2 образцах, каннабиноиды — в 11 образцах, амфетамин — в 6 образцах, опиаты — в 9 образцах, бензодиазепины — в 7 образцах, барбитураты — в 10 образцах, метамфетамин — в 7 образцах, метадон — в 6 образцах. В некоторых образцах обнаружены одновременно кокаин и метадон, бензодиазепины и барбитураты, а также другие

смеси НС в присутствии очень высоких концентраций опиатов (>2500 нг/мл) и амфетаминных (>1250 нг/мл).

Для всех положительных сухих образцов, содержащих НС, значения B/B_0 в соответствующих специфических тестовых зонах были значительно ниже 50%; для остальных образцов, содержащих другие НС, — значительно выше 50% (рис. 5). Следовательно, разработанный метод мультиплексного флуоресцентного иммуноанализа позволил правильно обнаружить искомые НС в пулах из 10 сухих образцов мочи при отсутствии ложноположительных результатов с другими НС.

Специфичность иммуноанализа также оценили по результатам исследования трех пулов, составленных из 10 фрагментов тест-полосок только отрицательного образца мочи; этот образец был приготовлен

из смеси жидких проб от пациентов, в моче которых содержались различные лекарственные ненаркотические препараты, в том числе способные вызывать ложноположительные реакции при постановке иммуноанализа (например, карбамазепин, amitриптилин, декстрометорфан, верапамил и др.) [17]. При проведении тестирования не были выявлены искомые НС ни в одном из исследованных пулов, что подтвердило специфичность разработанного метода мультиплексного флуоресцентного иммуноанализа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При разработке технологической платформы мультиплексного иммуноанализа с использованием пулированных сухих образцов мочи следовало обеспечить чувствительность и специфичность, сопоставимую с высокочувствительными референсными методами хромато-масс-спектрометрии [12–14]. В основу разработки была положена технология мультиплексного флуоресцентного иммуноанализа на микропланшетных иммуночипах, продемонстрировавшая ранее возможность достижения низких пределов обнаружения НС в жидких пробах мочи (чувствительность составила 1 нг/мл для морфина и метадона, 0,5 нг/мл — для барбитуратов, 2 нг/мл — для бензоилэгоина, метамфетамина, каннабиноидов и бензодиазепинов, 8 нг/мл — для амфетамина) при отсутствии значимых перекрестных реакций [15].

Задача настоящего исследования состояла в адаптации технологии ФОСФАН для анализа пулированных сухих образцов. Их исследование, как известно, сопровождается неизбежным снижением чувствительности вследствие неполноты десорбции и дополнительного разведения при экстракции аналитов с бумаги. Для решения этой задачи использовали ряд технологических приемов, позволивших повысить уровень чувствительности модифицированных тестов ФОСФАН при сохранении их специфичности.

Формирование иммуночипов проводили методом бесконтактной печати с объемом микроэртзев 2,5 нл (вместо 20–25 нл при контактной печати в ранее использовавшемся методе [15]). Достигнутое таким образом снижение количества конъюгированного антигена НС в тестовой микроне иммуночипа привело к 2–3-кратному снижению предела детекции НС в конкурентном иммуноанализе.

В методику добавлена стадия предварительной экстракции НС из бумажных тест-полосок (исследуемых в виде фрагментов размером 4,5×4,5 мм) в присутствии специфических биотинилированных антител. Предварительное взаимодействие НС пробы с антителами в отсутствие конкуренции с конъюгатом БСА за НС обеспечило бо́льшую степень ингибирования и, соответственно, дополнительное снижение порога обнаружения.

Способ приготовления сухих проб путем погружения тест-полоски в емкость с образцом мочи человека обеспечивает пропитывание достаточно большой площади, что позволяет провести до 5 повторных измерений образца (рис. 2), в том числе для подтверждающего исследования в случае выявления НС в исследуемом пуле. Формат анализируемых фрагментов

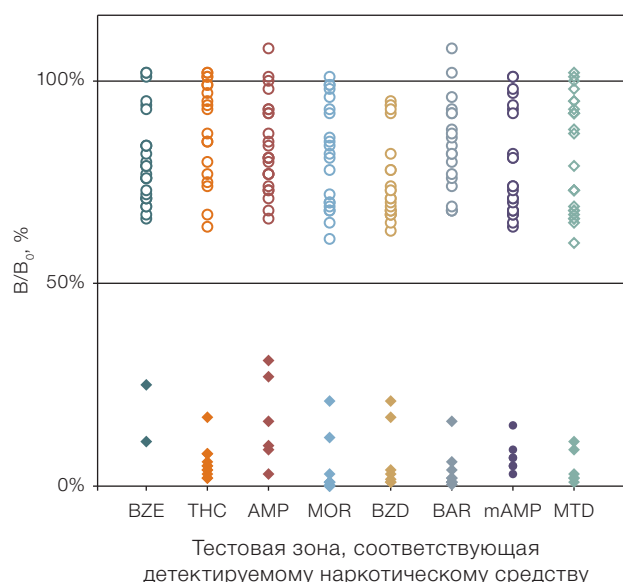


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 5. Результаты обнаружения 8 НС в 30 сухих образцах мочи, исследованных в виде пулов из 10 образцов методом мультиплексного ФОСФАН на микропланшетных иммуночипах: BZE (кокаин); THC (каннабиноиды); AMP (амфетамин); MOR (опиаты); BZD (бензодиазепины); BAR (барбитураты); mAMP (метамфетамин); MTD (метадон); ромб — образцы, содержащие НС, круг — образцы не содержащие НС, соответствующие данной тестовой зоне; по оси ординат приведены средние значения для трех повторных измерений

тест-полосок (4,5×4,5 мм) обеспечивает возможность пулирования до 10 образцов в одной лунке микропланшета.

Предложенный метод анализа НС из пула сухих образцов мочи может составить основу новой методологии скрининга, включающей отбор проб мочи, нанесение их на бумажные тест-бланки и транспортировку в лабораторию, в том числе путем почтовой пересылки, для проведения исследования на НС.

Важно отметить, что особые требования к «холодовой цепи» при пересылке сухих образцов отсутствуют, так как уровень НС в высушенных на бумаге образцах мочи сохраняется достаточно стабильным. Так, по результатам наших исследований при хранении в течение 5 суток при комнатной температуре, 1 месяца при 4 °С и до 6 месяцев в замороженном виде уровни анализируемых 8 НС снижались не более чем на 15%; это соответствует данным, полученным другими исследователями в отношении широкого спектра аналитов, выявляемых в высушенных на бумаге клинических образцах мочи и крови [14].

В лаборатории собранные пробы можно объединять в пулы из 10 образцов и проводить предварительный анализ, в котором каждый пул исследуется в одной лунке микропланшетного иммуночипа. Если в пуле обнаружено присутствие одного из исследуемых НС, то проводится подтверждающий тест, включающий тестирование каждого из 10 образцов данного пула

с определением точного значения концентрации НС в образце по соответствующим калибровочным кривым, встроенным в программное обеспечение биочип-анализатора.

На основании полученных в данной работе результатов пороговым уровнем для признания результата теста положительным было выбрано значение $V/B_0 = 50\%$. Для уточнения данного критерия следует провести исследования с использованием более широкой выборки образцов. Возможно, будет необходимо для каждого анализируемого НС выбрать свои критерии оценки с целью снижения вероятности получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Благодаря высокой чувствительности разработанный метод мультиплексного фосфоресцентного иммуноанализа позволил обнаружить в пуле из 10 образцов восемь основных НС. Специфичность метода подтверждена правильным выявлением НС во всех исследуемых образцах, в том числе при наличии в пробе других НС, и отсутствием неспецифических реакций при анализе пула из отрицательных образцов мочи, содержащих различные лекарственные ненаркотические препараты.

Предлагаемая технологическая платформа не имеет принципиальных ограничений для расширения панели НС, выявляемых на одном иммуночипе. Проведенные нами предварительные эксперименты показали возможность дополнительного включения в состав тестируемых НС синтетических каннабиноидов (K2) и катинонов (MDPV), фенциклидина, фентанила и экстази (MDMA), чувствительность и специфичность обнаружения которых удовлетворяют требованиям к построению теста с использованием методологии пулирования образцов. Таким образом, число одновременно детектируемых НС может быть расширено как минимум до 13 и охватывать все группы веществ, подлежащие обязательному контролю при проведении химико-токсикологических исследований при выявлении наркозависимых лиц.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод мультиплексного фосфоресцентного микропланшетного иммуноанализа для выявления восьми основных групп наркотических, психотропных средств в пулах из высушенных на бумаге образцов мочи.

2. Пределы детекции исследуемых НС в экстрактах из высушенных на тест-полосках образцов мочи составили от 2 до 8 нг/мл, что существенно ниже рекомендованных для скринингового обследования пределов детекции.

3. Предложенный подход к мультиплексному иммуноанализу НС в пулах сухих образцов мочи может составить основу новой методологии скрининга, включающей отбор проб мочи, нанесение их на бумажные тест-бланки и транспортировку в лабораторию для проведения исследования на НС.

4. Согласно нашим оценкам использование мультиплексного фосфоресцентного иммуноанализа и пулированных образцов мочи позволит кардинально (более чем в 10 раз) снизить стоимость тестирования по сравнению с традиционными технологиями иммунохроматографического анализа. Централизованная лаборатория, оснащенная высокопроизводительным отечественным индикатором фотолюминесценции импульсным ИФИ-05, может обеспечить обработку в рабочую смену не менее 10 000 образцов, объединенных в пулы по 10 образцов. При массовом обследовании групп лиц на критически важных объектах стоимость одного обследования на 8–13 НС не превысит 20–30 руб., или 2–3 руб. на один выявляемый вид НС.

5. Создание на базе ФГУП ГосНИИБП и ООО «Иммуноскрин» высокоэкономичной отечественной технологии для скрининга НС с использованием пулированных образцов мочи способствует дальнейшему развитию этой технологии, целесообразности подготовки предложений для проведения пилотных обследований, организации расширенного диспансерного наркоконтроля на территориях закрытых административно-территориальных образований, обслуживаемых ФМБА России.

Литература / References

1. Коршунов ВА, Миндлина АЯ, Вязовиченко ЮЕ. Анализ системы первичной профилактики наркомании в Российской Федерации и предложения по ее оптимизации. *Сеченовский Вестник*. 2016;1(23):31–8. Korshunov VA, Mindlina AY, Viazovichenko YuE. Analysis of the Russian primary drug abuse prevention system and proposals for its optimization. *Sechenovski Vestnik*. 2016;1(23):31–8 (In Russ.).
2. Позднякова МЕ. Наркоситуация в России и новые модели употребления наркотиков. *Социология Медицины*. 2016;15(1):25–30. Pozdnyakova ME. The drug situation in Russia and new models of drug abuse. *Sociology of Medicine*. 2016;15(1):25–30 (In Russ.).
3. Каймак ЕВ. Угрозы наркотизма на критически важных потенциально опасных объектах инфраструктуры России. *Биосфера*. 2012;2:107–15. Kaimak YeV. The threat of illicit drug use at critically important and potentially dangerous objects of national infrastructure in Russia. *Biosphere*. 2012;2:107–15 (In Russ.).
4. Grobe N, Cherif A, Wan X, Don Z, Kotanko P. Sample pooling: burden or solution? *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:1212–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.007>
5. Mardal M, Kinyua J, Ramin P, Miserez B, van Nuijs ALN, Covaci A, et al. Screening for illicit drugs in pooled human urine and urinated soil samples and studies on the stability of urinary excretion products of cocaine, MDMA, and MDEA in wastewater by hyphenated mass spectrometry techniques. *Drug Testing and Analysis* 2017;9(1):106–14. <https://doi.org/10.1002/dta.1957>
6. Dziadosz M, Klitschar M, Teske J. Sample pooling as an effective way of simultaneous analysis of new designer drugs together with synthetic cannabinoids in human serum provided by therapy and forensic psychiatric centres. *Medicine, Science and the Law*. 2016;56(2):155–6. <https://doi.org/10.1177/0025802415587319>
7. Ольховский ИА, Гуцин ВА, Кузнецова НА, Рубальский ОВ. Об использовании объединенных (пулированных) образцов при исследованиях на наличие РНК вируса

- SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. *Лабораторная Служба*. 2021;10(1):68–75.
- Olkhovskiy IA, Gushchin VA, Kuznetsova NA, Rubalsky OV. Using the samples pools in SARS-COV-2 RNA virus testing by polymerase chain reaction. *Laboratory Service*. 2021;10(1):68–75 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/labs20211001168>
8. Phan T, Tran NYK, Gottlieb T, Siarakas S, McKew G. Evaluation of the influenza and respiratory syncytial virus (RSV) targets in the AusDiagnostics SARS-CoV-2, Influenza and RSV 8-well assay: sample pooling increases testing throughput. *Pathology*. 2022;54(4):466–71.
<https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.02.002>
 9. Mulu A, Alemayehu DH, Alemu F, Tefera DA, Wolde S, Aseffa G, et al. Evaluation of sample pooling for screening of SARS CoV-2. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247767.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247767>
 10. Griesemer SB, Van Slyke G, St George K. Assessment of sample pooling for clinical SARS-CoV-2 testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;59(4):e01261–20.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01261-20>
 11. Tan JG, Omar A, Lee W, Wong MS. Considerations for group testing: a practical approach for the clinical laboratory. *The Clinical Biochemist. Review*. 2020;41(3):79–92.
<https://doi.org/10.33176/AACB-20-00007>
 12. Meikopoulos T, Gika H, Theodoridis G, Begou O. Detection of 26 Drugs of Abuse and Metabolites in Quantitative Dried Blood Spots by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Molecules*. 2024;29(5):975.
<https://doi.org/10.3390/molecules29050975>
 13. Mazzarino M, Di Costanzo L, Comunità F, Stacchini C, de la Torre X, Botrè F. UHPLC-HRMS method for the simultaneous screening of 235 drugs in capillary blood for doping control purpose: Comparative evaluation of volumetric and non-volumetric dried blood spotting devices. *ACS Omega*. 2022;7:31845–68.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01417>
 14. Gaugler S, Al-Mazroua MK, Issa SY, Rykl J, Grill M, Qanair A, et al. Fully automated forensic routine dried blood spot screening for workplace testing. *Journal of Analytical Toxicology*. 2019;43(3):212–20.
<https://doi.org/10.1093/jat/bky074>
 15. Бекман НИ, Помелова ВГ, Осин НС. Мультиплексный анализ наркотических средств на основе технологии иммуночипов ФОСФАН. *Клиническая Лабораторная Диагностика*. 2018;63(3):178–83.
Bekman NI, Pomelova VG, Osin NS. Multiplex analysis of drugs of abuse by the use of PHOSPHAN-based immuno-chip technology. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(3):178–83 (In Russ.).
EDN: [YVQOVH](https://doi.org/10.1093/jat/bky074)
 16. Бекман НИ, Помелова ВГ, Осин НС. Новая методология скрининга для выявления наркозависимых лиц. *Интерпретация результатов лабораторных исследований: мат-лы XXIX Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием*. М.; 2024.
Bekman NI, Pomelova VG, Osin NS. New screening methodology for identifying drug addicts. *Interpretation of laboratory test results: Proceedings of the XXIX All-Russian scientific and practical conference with international participation*. Moscow; 2024 (In Russ.).
 17. Saitman A, Hyung-Doo P, Fitzgerald R. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays. *Journal of Analytical Toxicology*. 2014;38(7):387–96.
<https://doi.org/10.1093/jat/bku075>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.И. Бекман — проведение исследований, статистический анализ, подготовка рукописи и иллюстративных материалов; В.Г. Помелова — анализ и обсуждение результатов, редактирование рукописи; Н.С. Осин — организация технической части исследований, анализ и обсуждение результатов, корректура рукописи, окончательное утверждение рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Бекман Наталья Игоревна, канд. хим. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2612-2327>
nibeckman@mail.ru

Помелова Вера Гавриловна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-3377-3731>
v.pomelova@immunoscreen.ru

Осин Николай Сергеевич, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8270-1748>
n.osin@immunoscreen.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-284>

УДК 616.344-002-031.84



БОЛЕЗНЬ КРОНА У РЕБЕНКА С РЕДКИМ ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЕМ: ОСОБЕННОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Э.И. Алиева, О.В. Щербакова[✉], И.В. Зябкин

Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это группа врожденных заболеваний, вызванных генетическими дефектами и обуславливающих разнообразные фенотипические проявления. Классические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в большинстве случаев являются многофакторными патологиями, когда сочетаются генетическая предрасположенность, изменения кишечной микрофлоры и неблагоприятное влияние окружающей среды. Очень раннее начало ВЗК, с дебютом болезни в возрасте до 6 лет, составляет 3–15% всех детских воспалительных заболеваний кишечника. Именно для этой группы характерна моногенная этиология, протекающая в рамках ПИДС с гастроинтестинальным фенотипом и связанная с мутацией в конкретном гене.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай моногенной болезни Крона у ребенка с X-сцепленным лимфо-пролиферативным синдромом 2-го типа с демонстрацией многоэтапного командного подхода. Для достижения стойкой ремиссии, помимо подбора консервативной терапии, потребовалось проведение повторных хирургических вмешательств и повторных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Индивидуальный подход и планирование лечебной стратегии позволили достичь положительного результата лечения.

Выводы. Очень важно у детей раннего возраста с атипичным течением воспалительного заболевания кишечника и рефрактерностью к стандартной терапии дифференцировать моногенные формы ВЗК. Такие пациенты требуют пристального внимания, динамического наблюдения, мультидисциплинарного подхода с альянсом гастроэнтеролога, иммунолога и хирурга.

Ключевые слова: болезнь Крона; первичное иммунодефицитное состояние; X-сцепленный лимфопролиферативный синдром; дети

Для цитирования: Алиева Э.И., Щербакова О.В., Зябкин И.В. Болезнь Крона у ребенка с редким первичным иммунодефицитным состоянием: особенности консервативной и хирургической тактики. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):410–416. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-284>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: от законных представителей 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.

✉ Щербакова Ольга Вячеславовна olga-03@yandex.ru

Статья поступила: 05.03.2025 **После доработки:** 05.06.2025 **Принята к публикации:** 08.08.2025 **Online first:** 20.08.2025

CROHN'S DISEASE COMPLICATING A RARE PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN A PEDIATRIC PATIENT: CHALLENGES IN MEDICAL AND SURGICAL DECISION-MAKING

Elmira I. Alieva, Olga V. Shcherbakova[✉], Ilya V. Zybkin

Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia

Introduction. Primary immunodeficiency disorders (PID) are a group of congenital diseases caused by genetic defects that lead to diverse phenotypic manifestations. Classic inflammatory bowel diseases (IBD) are typically multifactorial pathologies, combining genetic predisposition, gut microbiota alterations, and adverse environmental influences. Very early-onset IBD (VEO-IBD), defined as a disease presenting before six years of age, accounts for 3–15% of all pediatric IBD. This subgroup is particularly characterized by monogenic etiology, associated with gastrointestinal phenotype PID and with causative mutations in specific genes.

Case report. We present a clinical case of monogenic Crohn's disease in a child with X-linked lymphoproliferative syndrome type 2 (XLP-2), treated using a multi-stage team approach. To achieve sustained remission, in addition to selecting conservative therapy, repeated surgical interventions and repeated hematopoietic stem cell transplantations were required. An individualized approach and treatment strategy planning enabled a positive treatment outcome.

Conclusions. In young children with the presence of atypical IBD and refractoriness to standard therapy, it is crucial to differentiate monogenic forms of IBD. Such patients require close monitoring, dynamic follow-up, and a multidisciplinary approach involving collaboration between gastroenterologists, immunologists, and surgeons.

Keywords: Crohn's disease; primary immunodeficiency; X-linked lymphoproliferative syndrome; children

For citation: Alieva E.I., Shcherbakova O.V., Zybkin I.V. Crohn's disease complicating a rare primary immunodeficiency in a pediatric patient: challenges in medical and surgical decision-making. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):410–416. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-284>

Funding: the study was conducted without external funding.

© Э.И. Алиева, О.В. Щербакова, И.В. Зябкин, 2025

Compliance with ethical principles: the written informed consent for publication of the case report, anonymized medical data, and clinical images was obtained from the patient's legal guardians.

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

✉ Olga V. Shcherbakova olga-03@yandex.ru

Received: 6 Mar. 2025 **Revised:** 5 June 2025 **Accepted:** 8 Aug. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — генетически обусловленные заболевания, характеризующиеся врожденными дефектами защиты организма, что приводит к нарушению иммунного ответа с развитием рецидивирующих инфекций, повышенному риску злокачественных новообразований и возникновению аутоиммунных болезней [1]. Современная классификация ПИДС принята Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS) и учитывает молекулярно-генетические дефекты при том или ином иммунодефиците, выделяя 10 основных групп ПИДС [2].

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (англ. X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) относится к группе ПИДС с иммунной дисрегуляцией; XLP обусловлен мутациями в генах *SH2D1A*, *XIAP* и *MAGT1*, отличается атипичной реакцией в ответ на вирусную инфекцию Эпштейна – Барр и развитием гемофагоцитоза, дисгамма-глобулинемии и злокачественной лимфопролиферацией. Наиболее изученными являются первый (XLP1) и второй (XLP2) типы, которые встречаются с частотой 1–3 на 1 млн рожденных мальчиков, что вызывает интерес, учитывая редкость данного заболевания. Существенным отличием XLP2 от XLP1 является развитие геморрагического колита, который клинически и морфологически напоминает воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относят к полигенно наследуемым заболеваниям, при которых обнаруживают более сотни чувствительных локусов, повышающих риск болезни. В настоящее время изучено более 300 генов, мутации в которых приводят к развитию ПИДС [3]. Из них идентифицированы более 75 генов, мутации в которых ассоциированы с ВЗК-подобным фенотипом [4]. У детей с очень ранним началом ВЗК (до 6 лет) и особенно с младенческим ВЗК (с началом заболевания до двухлетнего возраста) необходимо проводить дифференциальный диагноз с ПИДС [5]. ВЗК в рамках моногенного заболевания почти всегда протекает аналогично «классическому» полифакторному ВЗК, отличаясь рефракторностью к терапии, и может являться единственным проявлением ПИДС на момент обращения к врачу, что задерживает верификацию окончательного диагноза [6]. Основными методами лечения ПИДС являются консервативная терапия (симптоматическая, антибактериальная и противогрибковая), заместительная терапия иммуноглобулинами, лечение генно-инженерно-биологическими препаратами (ГИБП) и таргетными иммуносупрессивными средствами, в определенных случаях проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [7].

Однако до настоящего времени отсутствуют общепринятые подходы к лечению таких пациентов. Отдельной важной опцией лечения пациентов с ПИДС

с поражением толстой кишки являются малоинвазивные оперативные вмешательства, такие как наложение превентивной илеостомы перед проведением ТГСК с целью снижения риска осложнений трансплантации [8].

Представлено клиническое наблюдение ребенка с ПИДС и кроноподобным поражением кишечника с обсуждением сложностей терапевтических и хирургических этапов лечения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик Б., возраст 8 лет (2016 г.р.), наблюдался в отделении гастроэнтерологии ФНКЦ детей и подростков ФМБА России с диагнозом: болезнь Крона толстой кишки средней степени тяжести, минимальная активность (PCDAI 10 баллов); первичное иммунодефицитное состояние, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (мутация гена *BIRC4* (*XIAP*) c/599G > A (p.Cys200Tyr) в гемизиготном состоянии; аутоиммунная гемолитическая анемия, медикаментозная ремиссия.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 2 физиологической беременности, 2 срочных самостоятельных родов (1 — девочка, 10 лет — здорова). Длина тела при рождении 49 см, вес при рождении 2860 г. Оценка по шкале АПГАР 8/8 баллов. К груди приложен в 1 сут, находился на грудном вскармливании до 1,5 лет. БЦЖ вакцинирован в роддоме. Перенесенные инфекции: частые ОРВИ (в возрасте 1 месяца — ОРВИ с дыхательной недостаточностью), в 1 год — пневмония. Профилактические прививки проведены по национальному календарю; медотвод с 07.2017. Диаскин-тест отрицательный от 29.08.2017. Наследственный анамнез не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что с 3-х недель жизни у ребенка отмечался частый разжиженный стул со слизью, с 9 месяцев — прожилки крови в стуле. В возрасте 1 года перенес пневмонию, в течение нескольких месяцев после этого сохранялся фебрилитет. В мае 2017 г. (1 год 4 месяца) проведено хирургическое лечение острого парапроктита — вскрытие и дренирование абсцесса.

Очередное ухудшение состояния отмечено в июле 2017 г., ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Морозовской ДГКБ (МДГКБ). При осмотре: в области ануса визуализировано свищевое отверстие с гнойным отделяемым, перианальный дерматит, сопровождающийся мокнутием, анальная трещина (рис. 1).

В лабораторных показателях выявлены: лейкоцитоз $22,3 \times 10^3$ клеток/мкл, снижение гемоглобина до 57 г/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 64,9 мг/л, изменения в иммунограмме (кластер дифференцировки лейкоцитов — $CD3^+$ 2 тыс./мкл, $CD4^+$ 670/мкл, $CD8^+$ 1 335/мкл, $CD19^+$ 339/мкл, NK-клетки 55/мкл). Во время госпитализации в отделение



Фотография выполнена авторами

Рис. 1. Вид перианальной области пациента. Определялись множественные анальные трещины, перианальный дерматит

гастроэнтерологии МДГКБ в августе 2017 г. отмечался эпизод подмышечного лимфаденита, проведено вскрытие и дренирование абсцесса. При проведении колоноскопии выявлено язвенное поражение толстой кишки, при гистологическом исследовании — признаки хронического левостороннего язвенного колита высокой степени активности. В 2017 г. специалистами МДГКБ выставлен диагноз: болезнь Крона с поражением толстой кишки; заподозрено первичное иммунодефицитное состояние. Начата гормональная терапия преднизолоном и 5-АСК (5-аминосалициловой кислоты) препаратами, дополнительно ребенок получал противомикробную и противогрибковую терапию (амоксиклав + клавулановая кислота, ципрофлоксацин, цефоперазон + сульбактам, флюконазол). Ребенок направлен на генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование генома).

В феврале 2018 г. получено заключение молекулярно-генетического исследования: в экзоне 2 гена *XIAP* выявлен патогенный вариант с.599G > A (p.Cys200Tyr) в гомозиготном состоянии. В марте 2018 г. в связи с прогрессирующим ухудшением состояния в виде выраженного колитического синдрома ребенок госпитализирован в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева. Назначена ГИБП-анти-ФНО-терапия препаратом адалимумаб 40 мг 1 раз в неделю. Ввиду риска развития гемофагоцитоза инициирована терапия тоцилизумабом. Перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с целью уменьшения риска осложнений врачебным консилиумом принято решение наложить илеостому с отключением пассажа по толстой кишке.

В МДГКБ 01.06.2018 проведено лапароскопически-ассистированное наложение двустольной илеостомы с предоперационной маркировкой расположения стомы (рис. 2).

При лапароскопической ревизии органов брюшной полости были выявлены следующие изменения: правая половина толстой кишки с неизменными стенками, расширена в диаметре до 4 см; сигмовидная кишка с выраженными воспалительными изменениями,



Фотография выполнена авторами

Рис. 2. Предоперационная маркировка расположения илеостомы

на протяжении 8–10 см — с утолщенными стенками, «наползающей» брыжейкой. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Дальнейшее лечение ребенка проводилось в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева. Выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного гаплоидентичного донора (матери) с TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплецией от 25.07.2018. Осложнение — сверхраннее отторжение трансплантата от 15.08.2018.

Учитывая отторжение трансплантата, а также тяжелый энтерит и большие потери по илеостоме (по результатам лабораторных данных — с отсутствием инфекционного процесса, на фоне восстановленного собственного лейкопоза), была вновь инициирована терапия рекомбинантными моноклональными антителами адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 недели.

Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отец) с процессингом трансплантата TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплецией проведена 29.11.2018. Течение аутоиммунного гемолиза выявлено в начале мая 2019 г. (анемия со снижением гемоглобина минимально до 73 г/л, ретикулоциты 10%, прямая проба Кумбса ++++). У ребенка было отмечено прогрессирующее смещение химеризма в сторону собственного, протекал аутоиммунный гемолиз, рефрактерный к введениям внутривенного иммуноглобулина, в связи с чем начата терапия ритуксимабом в начальной дозе 375 мг/м² с положительным эффектом.

В августе 2019 г. ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева с выраженным болевым синдромом, эвагинацией кишки через стому. Попытки консервативного вправления кишки на фоне обезболивания трамadolом и под аппаратно-масочным наркозом были безуспешны. Диагностирован некроз эвагинированной кишки, проведено срочное оперативное вмешательство: резекция участка кишки с формированием двустольной раздельной илеостомы. В послеоперационном периоде отмечено расхождение краев раны, выполнена вторичная хирургическая обработка краев раны, реконструкция стомы.

В сентябре 2019 г. ребенок госпитализирован в хирургическое отделение Российской детской клинической больницы (РДКБ) с перистомальными осложнениями (рис. 3), проведена стоматерапия с положительным эффектом. При эндоскопическом обследовании отключенной толстой кишки (рис. 4) выявлен эрозивный проктосигмоидит и стриктура сигмовидной кишки с облитерацией просвета.

В НИИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева 01.11.2019 на основании исследования химеризма в клетках костного мозга (93,7% собственных клеток) у пациента констатировано отторжение трансплантата. С родителями пациента проведена беседа о необходимости повторной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рисках ее проведения. Учитывая сохранение эрозивных изменений и развитие стриктуры в «отключенных» отделах толстой кишки, пациенту продолжена местная терапия саломальком, терапия адалимумабом с сокращением введений в дозе 40 мг еженедельно, начата иммуносупрессивная терапия азатиоприном, продолжена комплексная противомикробная терапия и заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином. От проведения повторной ТГСР было решено отказаться в связи с аутоиммунной гемолитической анемией, гипофункцией трансплантата по гранулоцитарному типу, выраженным колитическим синдромом.

Принимая во внимание крайне высокие риски усугубления поражения ЖКТ на фоне развития диверсионного колита в «отключенных» отделах кишечника, решено выполнить реконструктивно-восстановительную операцию с резекцией участка кишки со стриктурой, одновременным закрытием илеостомы и восстановлением непрерывности кишечника.

В Российской детской клинической больнице (РДКБ) 27.11.2019 выполнена плановая операция: резекция участка сигмовидной кишки со стриктурой и наложением толсто-толстокишечного анастомоза; закрытие илеостомы с формированием тонко-толстокишечного анастомоза. При ревизии толстой кишки было отмечено, что ободочная кишка на всем протяжении несколько уплотнена, уменьшена в диаметре (вид «отключенной» кишки), брыжейка значительно утолщена, серозная оболочка кишки практически скрыта

«наползающим жиром» (рис. 5). В сигмовидной кишке был выявлен участок значительного сужения просвета длиной около 4 см. Отводящий отдел илеостомы расположен в 2 см от илеоцекального перехода, аппендикс «замурован» плоскостными спайками между приводящим и отводящим отделами стомы. Выполнена резекция илеоцекального угла с формированием илеоасцендоанастомоза «конец-в-конец» (рис. 6).

При гистологическом исследовании установлено:

- макроскопическое описание: фрагмент стенки кишки с прилежащей жировой тканью размером 4×3×1 см. На разрезе слизистая оболочка кишки без видимых патологических изменений; фрагмент кишки в области илеоцекального угла с червеобразным отростком, общим размером 5,5×3,5×2 см;
- микроскопическое описание и заключение: фрагмент стенки терминального отдела тонкой кишки с сохраненной слизистой оболочкой без признаков воспалительной активности; фрагменты стенки толстой кишки нормального гистологического строения.

Далее состояние ребенка расценивалось как стабильное. Сохранялось смещение химеризма в сторону собственного (93,7% собственных клеток).

В межгоспитальный период продолжена терапия ГИБП адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели; иммуносупрессивная терапия (азатиоприн) отменена в августе 2020 г.

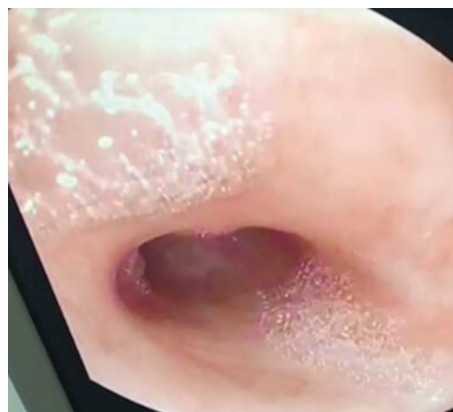
С августа 2021 г. по настоящее время ребенок наблюдается в отделении гастроэнтерологии ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России», где ему регулярно проводятся медицинские обследования. Сохраняется клиничко-эндоскопическая ремиссия. По данным контрольных эндоскопических исследований: зона илеоасцендоанастомоза без признаков воспаления, свободно проходима для аппарата; терминальный отдел подвздошной кишки не изменен; слизистая оболочка толстой кишки гладкая, определяются единичные рубцы звездчатой формы, белесоватого цвета.

В январе 2022 г. проведено обследование в детской больнице г. Цюриха (Швейцария), рекомендовано продолжать терапию иммуноглобулином, медленно снижать иммуносупрессию под контролем гастроэнтеролога.



Фотография выполнена авторами

Рис. 3. Вид перистомальных осложнений, определяется перистомальный дерматит с инфицированными краями раны в области стомы



Фотография выполнена авторами

Рис. 4. Эндофотография (данные ректороманоскопии). Эндоскопическая картина облитерации просвета сигмовидной кишки



Фотография выполнена авторами

Рис. 5. Интраоперационная фотография. Вид сигмовидной кишки, практически скрытой «наползающим жиром»: в просвет кишки введен желобоватый зонд до уровня стриктуры

Пациенту проводятся регулярные консультации иммунолога в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева. С учетом риска развития иммунных осложнений продолжается терапия ритуксимабом. С целью поддержания ремиссии со стороны иммунного колита по жизненным показаниям продолжена терапия адалимумабом в прежнем режиме в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно, а также месалазином в дозе 60 мг/кг перорально. В связи с нарушением антителиобразования, принимая во внимание высокий риск тяжелых жизнеугрожающих инфекционных осложнений, продолжена постоянная заместительная терапия иммуноглобулином для подкожного или внутривенного введения в суммарной дозе 0,5 г/кг/мес. С целью профилактики развития инфекционных осложнений проводятся курсы антибактериальной терапии азитромицином.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ВЗК с очень ранним началом — редкое состояние, характеризующееся дебютом заболевания до 6-летнего возраста, встречается в 3–15% случаев ВЗК у детей, проявляется выраженной клинической активностью, рефрактерностью к терапии и имеет более высокий уровень смертности [5, 9]. Традиционные методы лечения пациентов с ранним началом ВЗК, такие как анти-ФНО-терапия, демонстрируют ограниченную эффективность [10]. В случае очень раннего начала ВЗК, особенно до двухлетнего возраста, а также при наличии критериев вероятности ПИДС, т.н. «настораживающих признаков» [4, 7], следует провести диагностический поиск моногенных мутаций с верификацией ПИДС [11].

Нами представлен клинический случай моногенной болезни Крона, манифестировавшей кишечными проявлениями с периода новорожденности,



Фотография выполнена авторами

Рис. 6. Интраоперационная фотография. Вид прямого илеоасцендоанастомоза

перианальными поражениями и рецидивирующими инфекциями различной локализации в раннем детском возрасте, атипичным течением и неэффективностью к стандартной медикаментозной терапии. Информированность и настороженность гастроэнтерологов помогли своевременно заподозрить ПИДС и выполнить полноэкзомное секвенирование генома, по результатам которого выявлен X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (англ. X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP).

Из всех ПИДС именно XLP2 наиболее часто имеет ВЗК-подобную клиническую картину, а поражение толстой кишки, имитирующее болезнь Крона, возникает у 19% детей с XLP2 [12]. Причиной X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома является мутация гена *XIAP* (англ. X-linked inhibitor of apoptosis protein), также известного как *BIRC4* (baculoviral IAP repeat-containing protein 4 — бакуловирусный протеин 4, содержащий IAP повторы), усилен апоптоз регуляторных Т-лимфоцитов — NKT-клеток и CD4⁺Treg, что приводит к выраженному патоген-индуцированному ответу [13].

Кроме своевременной диагностики ПИДС, одним из ключевых моментов успешности лечебного процесса моногенной БК является хирургическое вмешательство с формированием отводящей стомы, направленное на контроль воспаления в толстой кишке и улучшение нутритивного статуса. В настоящее время нет международных и отечественных рекомендаций по показаниям к оперативным вмешательствам при рефрактерном колите, имеются лишь единичные публикации о целесообразности выведения илеостомы для смягчения тяжелых клинических симптомов у детей с очень ранним началом ВЗК и для обеспечения возможности трансплантации стволовых клеток [8, 14]. Мы разделяем мнение зарубежных исследователей о важности выведения превентивной илеостомы перед ТГСК с целью уменьшения возможных осложнений, а также считаем целесообразным выключение толстой кишки из пассажа в рамках этапного лечения тяжелого рефрактерного колита с перианальными поражениями при болезни Крона и кроноподобном ПИДС.

В нашем наблюдении мы продемонстрировали, что плановая превентивная илеостомия обеспечила контроль над септическими (инфекционными) осложнениями и уменьшила риск кишечных осложнений при проведении ТГСК, несмотря на эпизоды отторжения трансплантата.

Хотя стома может временно облегчить симптомы, она не может обеспечить долгосрочную клиническую ремиссию у детей с ВЗК; кроме того, с течением времени возрастает частота различных перистомальных осложнений [15]. В нашем случае мы также наблюдали подобные осложнения через год после стомирования (эвагинацию стомы, некроз кишки и расхождение краев раны после экстренной операции). Следует также учитывать, что при длительном носительстве илеостомы в отключенной толстой кишке может возникнуть «диверсионный колит», что требует дифференцировки с атакой иммуноопосредованного колита при развитии рефрактерности к проводимой терапии. Остался неясным генез стриктуры сигмовидной кишки, которая могла сформироваться как в исходе хронической реакции «трансплантат против хозяина», так и в результате кроноподобного трансмурального поражения толстой кишки.

Несмотря на изначальную неэффективность адалимумаба и unsuccessful повторной ТГСК, использование индивидуального подхода с комбинированной медикаментозной терапией и подбором симптоматического лечения, выполнение своевременных этапных оперативных вмешательств позволило достичь хорошего результата лечения ребенка с тяжелым ПИДС с кроноподобными кишечными и перианальными проявлениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика ПИДС обеспечивает быстрое назначение таргетной терапии или проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что в большинстве наблюдений позволяет достичь ремиссии заболевания, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов. Планирование хирургических и терапевтических этапов, наблюдение мультидисциплинарной командой в различных специализированных отделениях в разные периоды лечебного процесса является оптимальным пациенто-ориентированным подходом, особенно у детей с такими тяжелыми заболеваниями, как моногенные формы ВЗК.

Литература / References

1. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(6):806–20. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000699>
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*. 2022;42(7):1508–20. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2022;42(7):1473–507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
4. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerdt T, Strisciuglio C, et al. Clinical genomics for the diagnosis of monogenic forms of inflammatory bowel Disease: A position paper from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(3):456–73. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003017>
5. Щиголева АЕ, Шумилов ПВ, Суспицын ЕН. Роль таргетного секвенирования в диагностике воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом. *Вопросы Детской Диетологии*. 2020;18(1):28–34. Shchigoleva AE, Shumilov PV, Suspitsin EN. The role of targeted sequencing in diagnosis of very-early-onset inflammatory bowel disease. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(1):28–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-1-28-34>
6. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies — Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017;28(5):412–29. <https://doi.org/10.1111/pai.12734>
7. Щербина АЮ. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский Журнал Детской Гематологии и Онкологии*. 2016;3(1):52–8. Shcherbina AYU. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(1):52–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58>
8. Sun S, Ye Z, Zheng S, Chen G, Qian X, Dong K, et al. Surgical treatment of monogenic inflammatory bowel disease: A single clinical center experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(10):2155–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.013>
9. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition position paper on the evaluation and management for patients with very early-onset inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(3):389–403. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002567>
10. Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, Filardi MC, Lionetti P, Agrusti A, et al. Efficacy and safety of infliximab in very early onset inflammatory bowel disease: a national comparative retrospective study. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(6):759–66. <https://doi.org/10.1177/2050640619847592>
11. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: A clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(6):820–42. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz259>
12. Балашов ДН, Роппельт АА, Румянцев АГ, Щербина АЮ. Первичный иммунодефицит — X-сцепленный лимфо-пролиферативный синдром. Федеральные клинические рекомендации, 2020 г. *Российский Аллергологический Журнал*. 2019;16(4):66–77.

Balashov DN, Roppelt AA, Rumjantsev AG, Shcherbina AU. X-linked lymphoproliferative syndrome. Federal clinical recommendations, 2020. *Russian Journal of Allergology*. 2019;16(4):66–77 (In Russ.).

<https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.16.4.008>

13. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Journal of Clinical Immunology*. 2015;35(4):331–8.

<https://doi.org/10.1007/s10875-015-0141-9>

14. Maxwell EC, Dawany N, Baldassano RN, Mamula P,

Mattei P, Albenberg L, et al. Diverting ileostomy for the treatment of severe, refractory, pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(3):299–305.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001498>

15. Xu X, Zhou Y, Tan Z, Huang Y, Dong K, Gu Y, et al. Risk factors for stoma and incision complications of enterostomy in children with very early-onset inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(2):146–70.

<https://doi.org/10.1007/s00431-024-05952-2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Э.И. Алиева — концептуализация, создание черновика рукописи, рецензирование рукописи; О.В. Щербакова — курирование пациента, создание рукописи и ее редактирование; И.В. Зябкин — администрирование проекта, рецензирование рукописи, утверждение окончательного варианта.

ОБ АВТОРАХ

Алиева Эльмира Ибрагимовна, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0009-0001-5863-1556>

el-alieva@yandex.ru

Щербакова Ольга Вячеславовна, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-8514-3080>

olga-03@yandex.ru

Зябкин Илья Владимирович, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>

ZyabkinIV@kidsfmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-268>

УДК 615.8



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ ХОДЬБЕ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.В. Сковорцов^{1,2,3✉}, Н.В. Гребенкина², Л.В. Климов¹, С.Н. Кауркин^{1,2}, М.А. Булатова^{1,2}, Г.Е. Иванова^{1,2}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Введение. Одним из осложнений острых нарушений мозгового кровообращения является нарушение функции ходьбы, которое биомеханически характеризуется снижением скорости и асимметрией пространственно-временных и кинематических параметров. Для коррекции данных изменений возможно применение функциональной электростимуляции мышц (ФЭС), однако в имеющейся литературе данный метод применяется преимущественно в позднем восстановительном периоде инсульта.

Цель. Оценка возможности применения многоканальной ФЭС у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта для восстановления функции ходьбы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 11 пациентов (2 женщины и 9 мужчин) в возрасте от 46 до 66 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (количество дней после инсульта составило $69,1 \pm 52,0$ дня) и 34 здоровых испытуемых (18 женщин и 16 мужчин) — контрольная группа. Изучали: мышечную силу нижних конечностей по Medical Research Council Weakness Scale, мышечный тонус нижних конечностей по модифицированной шкале Ашфорт; функцию ходьбы оценивали по индексу динамической походки, индексу Хаузера, тестам «Встань и иди» и десятиметровой ходьбы; а также исследовали функцию стереотипа походки (d770), преодоление препятствий (d4551) и ходьбу на короткие расстояния (d4500). Всем пациентам проведен курс ФЭС (среднее количество — 10,8 процедуры). Клиническое и биомеханическое исследования выполнены до и по окончании курса ФЭС. Биомеханическое исследование ходьбы проведено с помощью комплекса программного обеспечения «Стэдис» («Нейрософт»). Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 12.0.

Результаты. Клиническая оценка показала незначительное, но достоверное функциональное улучшение по результатам тестирования после проведенного лечения. Отмечено увеличение значений индекса динамической походки и теста 10-метровой ходьбы, уменьшение индекса Хаузера и времени выполнения теста «Встань и иди», а также по доменам (d770) и (d4500). Функция ходьбы улучшилась. Возросли значения скорости ходьбы ($p < 0,05$), увеличился период двойной опоры на паретичной стороне ($p < 0,05$), возросла активность *m. gastrocnemius* на паретичной и здоровой сторонах ($p < 0,05$).

Выводы. Обнаруженные изменения функции ходьбы были типичны для гемипареза. В ходе проведения курса ФЭС у пациентов не было выявлено негативных реакций на проводимую стимуляцию. Клинические и биомеханические функции ходьбы пациентов за время курса ФЭС изменились незначительно, но динамика их положительная. Из биомеханических параметров достоверно возросла амплитуда икроножной мышцы на стороне пареза, что является одним из целевых параметров ФЭС. Проведение коротких курсов многоканальной ФЭС данной категории больных возможно, но недостаточно эффективно. Повышение эффективности ФЭС требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ишемический инсульт; парез; ходьба; реабилитация; электростимуляция; биомеханика ходьбы; гемиплегическая ходьба

Для цитирования: Сковорцов Д.В., Гребенкина Н.В., Климов Л.В., Кауркин С.Н., Булатова М.А., Иванова Г.Е. Функциональная электрическая стимуляция при ходьбе в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):417–428. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-268>

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР «Нейро Стим 2024» Пер. № ЕГИСУ НИОКТР 124031100047-5.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол № 1/18-12-23 от 18.12.2023). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Сковорцов Дмитрий Владимирович dskvorts63@mail.ru

Статья поступила: 10.02.2025 **После доработки:** 19.05.2025 **Принята к публикации:** 11.08.2025 **Online first:** 20.08.2025

FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION FOR GAIT CORRECTION IN THE EARLY RECOVERY PHASE AFTER ISCHEMIC STROKE

Dmitry V. Skvortsov^{1,2,3✉}, Natalya V. Grebenkina², Leonid V. Klimov¹, Sergey N. Kaurkin^{1,2}, Mariya A. Bulatova^{1,2}, Galina E. Ivanova^{1,2}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Introduction. Gait dysfunction is a complication of acute cerebrovascular accidents, which is biomechanically manifested as reduced speed and asymmetry in spatiotemporal and kinematic parameters. These impairments can be corrected using functional electrical stimulation (FES) of muscle contraction; however, the available literature primarily describes its application during the late recovery phase of stroke.

Objective. Evaluation of the potential of multichannel FES for gait recovery in early post-stroke rehabilitation.

© Д.В. Сковорцов, Н.В. Гребенкина, Л.В. Климов, С.Н. Кауркин, М.А. Булатова, Г.Е. Иванова, 2025

Materials and methods. The study included 11 patients (2 females and 9 males) aged 46–66 years in the early recovery period after an ischemic stroke (time since stroke onset was 69.1 ± 52.0 days) and 34 healthy subjects (18 females and 16 males) as a control group. The lower limb muscle strength and tone were assessed using the Medical Research Council Scale for Muscle Strength and the modified Ashworth scale, respectively. Gait function was evaluated using the Dynamic Gait Index, Hauser Ambulation Index, Timed-Up-and-Go test, and 10-Meter Walk test. Gait pattern function (b770), obstacle negotiation (d4551), and short-distance walking (d4500) were also examined. All patients underwent a FES therapy course (mean number of sessions — 10.8). Clinical and biomechanical examinations were performed before and after the FES therapy course. Biomechanical gait analysis was conducted using a Stadis system (Neurosoft, Russia). Statistical analysis was performed using the Statistica 12.0 software.

Results. The conducted clinical evaluation demonstrated a minor yet statistically significant functional improvement in post-treatment testing. An increase in the scores of Dynamic Gait Index and 10-Meter Walk test was observed. A decrease in the values of Hauser Index values and the completion time of Timed-Up-and-Go test, as well as in domains (d770) and (d4500), was noted. Gait function showed improvement. The values of walking speed ($p < 0.05$), double support time on the paretic side ($p < 0.05$), and *m. gastrocnemius* activity on both the paretic and unaffected sides ($p < 0.05$) increased.

Conclusions. The observed changes in gait function were typical of hemiparesis. During the FES therapy course, the patients showed no negative reactions. The clinical and biomechanical gait functions of patients showed minor but positive changes during the FES therapy course. Among biomechanical parameters, the amplitude of the gastrocnemius muscle course on the paretic side significantly increased, which is one of the FES target parameters. Short courses of multichannel FES can be applied in this patient category; however, their effectiveness is insufficient. Approaches to improving the FES effectiveness require further investigation.

Keywords: ischemic stroke; paresis; gait; rehabilitation; electrical stimulation; gait biomechanics; hemiplegic gait

For citation: Skvortsov D.V., Grebenkina N.V., Klimov L.V., Kaurkin S.N., Bulatova M.A., Ivanova G.E. Functional electrical stimulation for gait correction in the early recovery phase after ischemic stroke. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):417–428. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-268>

Funding: this work was performed within the framework of the research project 'Neuro Stim 2024' (State Registration No. 124031100047-5 in the Unified State Information System for Research and Development).

Compliance with ethical principles: this study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (Protocol No.1/18-12-23 of 18 Dec. 2023). All participants signed an informed voluntary consent to participate in the study.

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

✉ Dmitry V. Skvortsov dskvorts63@mail.ru

Received: 10 Feb. 2025 **Revised:** 19 May 2025 **Accepted:** 11 Aug. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является второй по значимости причиной смерти и одной из основных причин инвалидности в мире [1, 2]. Во всем мире отмечено как увеличение частоты инсультов, так и расходов, связанных с необходимыми реабилитационными мероприятиями, а также в связи с тем, что значительная часть перенесших ОНМК имеет стойкую утрату здоровья [3].

Выделяют следующие осложнения ОНМК: двигательные [4], когнитивные [5] и сенсорные нарушения [6]. Одним из серьезных осложнений двигательных нарушений является увеличение риска падений [7] вследствие слабости мышц, производящих тыльное сгибание стопы, и появление симптома отвисающей стопы в паретичной нижней конечности [8]. Часто наблюдается медленная скорость ходьбы и асимметрия движений нижних конечностей, связанная с уменьшением амплитуды движений в суставах и необходимостью осуществлять перенос ноги через сторону [9–12]. В частности, пространственная асимметрия связана с изменением длины шага [13, 14].

Учитывая актуальность задачи быстрого восстановления двигательных функций у пациентов с ОНМК, рассматриваются варианты применения новых методов реабилитации. Одним из таких направлений является функциональная электростимуляция мышц (ФЭС).

Мое et al. описали методику ФЭС преимущественно в контексте выполнения определенной функциональной задачи [15], в частности ходьбы [16]. Ряд

исследований описывает эффективность использования методики ФЭС в контексте коррекции имеющихся типичных изменений ходьбы при гемипарезе. Однако механизм этого воздействия и система оценки полученных результатов до сих пор вызывают вопросы. В большинстве исследований применения ФЭС принято использовать критерий изменения скорости ходьбы и силы мышц [17, 18]. Данный критерий представляет клиническую значимость, но не обеспечивает детального биомеханического понимания.

Также оказывается важным анализ движений не только поврежденной, но и неповрежденной конечности, что было отмечено авторами исследования, где целью являлось изучение непосредственного влияния ФЭС на среднюю ягодичную мышцу и переднюю большеберцовую у пациентов, перенесших инсульт, включая тех, кто использовал вспомогательные устройства для ходьбы. Несмотря на полученные данные, исследователи не смогли прояснить этиологию увеличения длины шага для интактной конечности [19]. В исследовании [20] была получена коррекция гиперэкстензии колена и отвисающей стопы при использовании ФЭС, но авторы отмечают необходимость дополнительных методических разработок для применения данного метода. При этом имеющиеся в литературе источники не касаются применения метода ФЭС у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта.

Цель — определить возможность и оценить результат применения многоканальной ФЭС у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта для коррекции функции ходьбы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского центра медицинской реабилитации ФГБУ ФЦМН ФМБА России в период с апреля по декабрь 2024 года.

В него были включены пациенты с гемипарезом в раннем восстановительном периоде впервые возникшего ишемического инсульта (<180 дней) в бассейне средней мозговой артерии, в возрасте до 75 лет, способные к передвижению (ходьбе) без посторонней помощи, в том числе с использованием дополнительных средств опоры (трость).

Критерии исключения пациентов: когнитивные нарушения, препятствующие пониманию пациентом инструкций; сенсомоторная афазия; декомпенсированная соматическая патология, заболевания центральной и периферической нервной системы (кроме инсульта), сопровождающиеся неврологическим дефицитом (последствия травм, опухолей, полинейропатии и др.); ортопедическая патология (суставные деформации, контрактуры, ампутации и др.); эпилептическая активность в анамнезе; кожные заболевания, сопровождающиеся высыпаниями в местах крепления электродов; отказ пациента от участия в исследовании.

В результате отбора в исследовании приняли участие 11 пациентов (2 женщины и 9 мужчин) в возрасте от 46 до 66 лет (средний возраст $57,6 \pm 8,0$ года). У 4 человек наблюдался правосторонний гемипарез. Количество дней после инсульта составило в среднем $69,1 \pm 52,0$ дня. Индекс массы тела в группе составил в среднем $24,9 \text{ кг/м}^2$.

Также в исследование были включены 34 здоровых участника (18 женщин и 16 мужчин), составивших контрольную группу. Средний возраст испытуемых — 29,8 года, средний индекс массы тела — $20,6 \text{ кг/м}^2$.

Методика оценки клинического статуса

Для оценки клинического состояния пациента использовали следующие шкалы и балльные оценки: мышечную силу нижних конечностей оценивали по Medical Research Council Weakness Scale [21]; мышечный тонус нижних конечностей — по модифицированной шкале Ашфорт (Modified Ashworth Scale, mAS) [22].

Для оценки функции ходьбы применяли следующие инструменты: индекс динамической походки (Dynamic Gait Index, DGI) [23], индекс Хаузера (Hauser Ambulation Index) [24], тест «Встань и иди» (Timed Up and Go Test, TUG) [25], тест десятиметровой ходьбы (10 Meter Walk Test — 10MWT) [26].

Оценка нарушений здоровья и возможностей пациента изучена в доменах Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья [27, 28] «Активность и участие»: функция стереотипа походки (d770), преодоление препятствий (d4551) и ходьба на короткие расстояния (d4500).

Методика оценки функции ходьбы

Методика исследования. Всем пациентам проводили предварительное биомеханическое исследование ходьбы с использованием комплекса программного

обеспечения «Стэдис» («Нейрософт», г. Иваново). Регистрацию пространственно-временных и кинематических параметров ходьбы выполняли с помощью инерционных сенсоров, зафиксированных эластичными манжетами на уровне крестца и на обеих нижних конечностях: на латеральной поверхности средней трети бедра, на уровне латеральной лодыжки голеностопного сустава и на тыльной поверхности стоп. Одновременно регистрировали электромиографическую активность мышц с помощью электродов, которые помещали на средней трети длины мышц нижних конечностей: *m. quadriceps femoris*, *hamstring (m. biceps femoris, m. semitendinosus, m. semimembranosus)*, *m. tibialis anterior* и *m. gastrocnemius* (обе головки). Во время исследования пациенты ходили в произвольном темпе по прямой (8,5 м) с разворотами в конце дистанции. Биомеханические данные регистрировались до достижения 30 циклов шага. Программное обеспечение позволяло учитывать качественно зарегистрированные шаги, исключая данные с неустойчивой ходьбой (развороты, спотыкания, ускорение или замедление скорости ходьбы и др.). Как результат биомеханического исследования получали отчет с пространственно-временными параметрами цикла шага, кинематическими данными в виде гониограмм движений (флексия и экстензия за цикл шага) тазобедренного, коленного и голеностопного суставов, а также профилями биоэлектрической активности мышц.

Первое биомеханическое исследование ходьбы проводилось как группе пациентов, так и группе здоровых испытуемых (диагностика); второе — только группе пациентов после курса ФЭС.

Регистрируемые параметры

Временные: цикл шага (ЦШ) в секундах, остальные в процентах от ЦШ: период опоры (ПО), период одиночной опоры (ПОО), период двойной опоры (ПДО), начало второй двойной опоры (НВДО).

Пространственные: высота подъема стопы (см), циркумдукция (см) и скорость ходьбы (км/ч).

Кинематические: амплитуда сгибания и разгибания, а также ее фаза (момент наступления в ЦШ) в процентах ЦШ.

Тазобедренный сустав (ТБС): амплитуда и фаза сгибания в начале ЦШ (Ta1 и Tx1 соответственно), разгибание в конце ПО (Ta2 и Tx2) и сгибания в периоде переноса (Ta3 и Tx3).

Коленный сустав (КС): амплитуда в начале ЦШ (K0), амплитуда и фаза первого сгибания (Ka1 и Kx1), первого разгибания (Ka2 и Kx2) и второго сгибания (Ka3 и Kx3).

Голеностопный сустав (ГСС): амплитуда в начале ЦШ (ГC0), амплитуда и фаза первого разгибания (Ga1 и Gx1), первого сгибания (ГCa2 и GCx2), второго разгибания (ГCa3 и GCx3) и второго сгибания (ГCa4 и GCx4).

Биоэлектрическую активность мышц регистрировали для максимальной амплитуды (в микровольтах, мВ) и ее фазы (в процентах ЦШ). Профиль *m. tibialis anterior* (TA) имел два пика ЭМГ-активности (TAa1 и TAa2) и соответствующие значения фаз (TAx1 и TAx2). Профиль *m. gastrocnemius* (GC) имел один пик активности (GCa) и одну фазу (GCx). Профиль *m. quadriceps femoris* (QF) был представлен двумя пиками (QFa1

и QFa2) и соответствующими значениями фаз (QFx1 и QFx2). Профиль hamstring (HM) имел один пик (HMa) и одну фазу (HMx).

Регистрируемые амплитуды и фазы гониограмм (изменения амплитуды движений в цикле шага) и электромиограмм (профиль биоэлектрической активности мышцы в цикле шага) представлены на рисунке 1.

Методика проведения функциональной электростимуляции

Для проведения процедуры ФЭС использовали стимуляционные устройства комплекса «Стэдис» («Нейрософт», г. Иваново) и электроды для электростимуляции FIAB (Florence, Italy). Устройства фиксировались такими же эластичными манжетами, как и для проведения биомеханического исследования ходьбы. Они располагались на крестце, бедрах и наружных лодыжках. На мышцы паретичной ноги производили аппликацию стимуляционных электродов: на верхнюю и нижнюю трети *mm. quadriceps femoris*, hamstring, *tibialis anterior* и *gastrocnemius* (рис. 2).

На следующем этапе проводили настройку силы тока, основываясь на двух критериях: на пробную стимуляцию должно быть видимое сокращение мышцы, ощущения пациента должны находиться до его болевого порога. Настройку силы тока (интенсивности стимуляции) выполняли в начале каждой сессии для каждой стимулируемой мышцы. Параметры частоты тока и длительности импульса оставляли неизменными — 50 Гц и 200 мс соответственно. После определения силы тока производили калибровку системы

и приступали к тренировке. Пациенты ходили по прямой в произвольном темпе, делая развороты в конце дистанции и продолжая ходьбу. Электрические импульсы подавались на мышцы в определенный момент цикла шага, соответствующий физиологическому максимуму биоэлектрической активности мышц во время ходьбы у здорового человека. Так, для *m. quadriceps femoris* импульс подавался в начале периода опоры и в начале периода переноса, для hamstring — в начале периода опоры, для *m. tibialis anterior* — в начале периода опоры и в середине периода переноса, для *m. gastrocnemius* — в середине цикла шага. Пациент продолжал ходьбу в течение 30 минут, после чего тренировка завершалась. Процедуру останавливали ранее в случае появления субъективных жалоб (головокружение, утомление) или по просьбе пациента. Процедуры проводились пациентам ежедневно 5 раз в неделю. Длительность курса определялась временем пребывания пациентов в стационаре и составляла в среднем 10,8 процедуры. Средняя длительность процедур составила 25,5 минуты.

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft, Талса, США). Нормальность распределения количественных параметров определяли с помощью теста Шапиро — Уилка, по результатам которого распределение оказалось отличным от нормального ($p < 0,05$), следовательно, все данные были представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей $M_e [Q_1; Q_3]$.

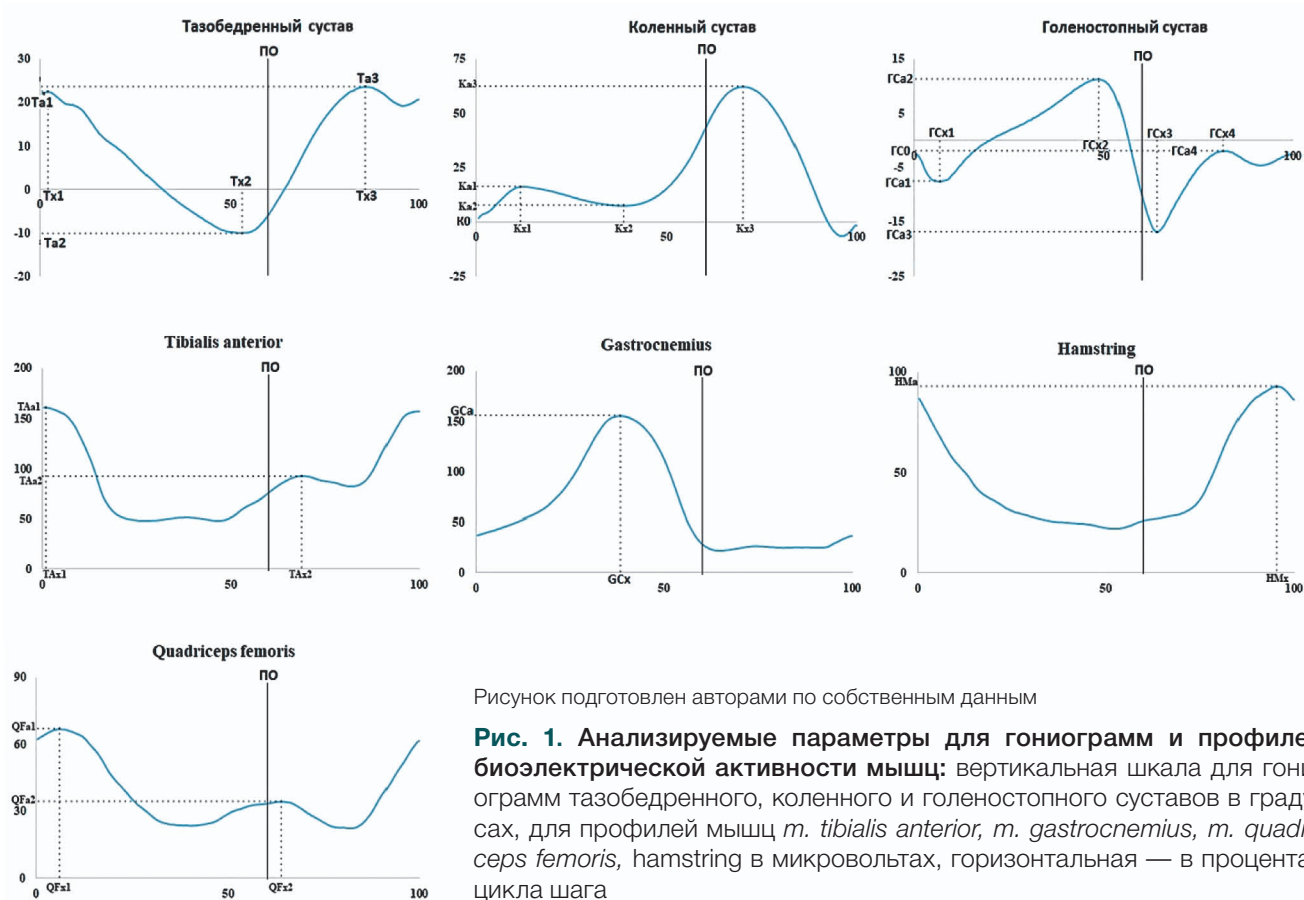


Рис. 1. Анализируемые параметры для гониограмм и профилей биоэлектрической активности мышц: вертикальная шкала для гониограмм тазобедренного, коленного и голеностопного суставов в градусах, для профилей мышц *m. tibialis anterior*, *m. gastrocnemius*, *m. quadriceps femoris*, hamstring в микровольтах, горизонтальная — в процентах цикла шага

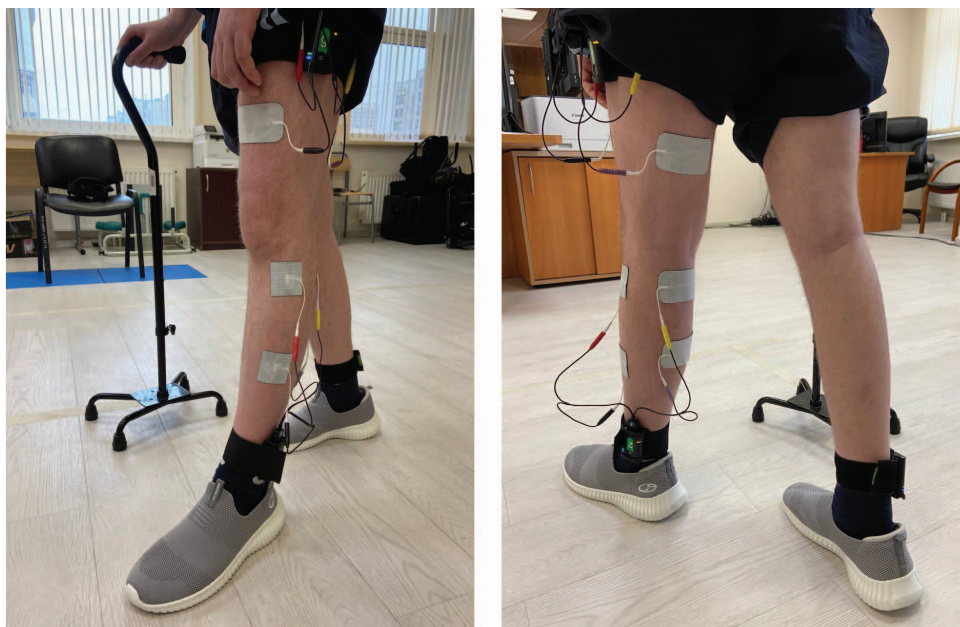


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Расположение стимулирующих электродов и устройств на нижней конечности пациента: электроды располагали на стороне гемипареза, устройства на обеих ногах для регистрации биомеханических параметров во время проведения стимуляции

Для сравнения параметров ходьбы у пациентов, полученных до и после курса ФЭС, применяли критерий Вилкоксона; для сравнения параметров ходьбы группы пациентов с испытуемыми из группы контроля применяли *U*-критерий Манна – Уитни. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические показатели

При сравнении клинических характеристик группы пациентов до и после курса ФЭС выявлены статистически достоверные изменения, характеризующие улучшение функции ходьбы. Индекс динамической походки увеличился на 3 единицы. Индекс Хаузера уменьшился на единицу. Значение теста «Встань и иди» уменьшилось на 7 секунд. Значение скорости в тесте 10-метровой ходьбы увеличилось на 0,15 м/с. Домены МКФ: функция стереотипа походки (b770) и ходьбы на короткие расстояния (d4500) уменьшили значение на единицу (табл. 1).

Пространственно-временные параметры

При сравнении параметров, полученных до и после курса ФЭС, обнаружены следующие статистически значимые изменения: увеличение двойной опоры на паретичной стороне, уменьшение двойной опоры на интактной стороне и увеличение скорости ходьбы (табл. 2).

Сравнение параметров до и после курса ФЭС с аналогичными параметрами группы контроля обнаружило следующие статистически достоверные отличия: увеличение ЦШ, увеличение ПО на интактной стороне, увеличение ОО на паретичной стороне, увеличение

ДО на обеих сторонах, более раннее НВДО на паретичной стороне и более позднее НВДО на интактной стороне, снижение высоты подъема стопы на паретичной стороне, увеличение циркумдукции на паретичной стороне, а также значимое снижение скорости ходьбы в группе пациентов относительно группы здоровых испытуемых.

Кинематические параметры

При сравнении параметров, полученных до и после курса ФЭС, обнаружены следующие статистически значимые изменения: более раннее Tx3 на паретичной стороне, увеличение Ta2 на интактной стороне, более позднее Kx1 на интактной стороне, более позднее ГСx1 на интактной стороне, увеличение ГСа3 на интактной стороне (табл. 3).

При оценке параметров группы пациентов, полученных до курса ФЭС, с аналогичными параметрами группы здоровых испытуемых выявлены следующие статистически значимые отличия: у пациентов отмечали снижение амплитуды первого сгибания в ТБС на паретичной стороне; более раннее начало этого сгибания (Tx1) на интактной стороне; снижение амплитуды разгибания (Ta2) на обеих сторонах и более раннее начало ее фазы (Tx2) на паретичной, при этом более позднее начало на интактной стороне; снижение амплитуды сгибания в периоде переноса (Ta3) на паретичной и увеличение на интактной стороне; более позднее начало фазы этого сгибания (Tx3) на интактной стороне.

В коленном суставе: снижение амплитуды первого сгибания (Ka1) на паретичной стороне с более ранним началом ее фазы (Kx1) на обеих сторонах, уменьшенная амплитуда разгибания (Ka2) на паретичной стороне и более раннее начало ее фазы (Kx2) на паретичной

Таблица 1. Клинические показатели до и после проведения курса функциональной электрической стимуляции (ФЭС)

Клинический показатель	До ФЭС	После ФЭС
Мышечная сила нижних конечностей, баллов	3	3
Клинические шкалы и тесты		
Мышечный тонус нижних конечностей по модифицированной шкале Ашфорт, баллов	1–2	1–2
Индекс динамической походки	16 [14; 17]	19* [18; 20]
Индекс Хаузера	4 [3; 4]	3* [3; 4]
Тест «Встань и иди», с	32 [25; 36]	25* [19; 30]
Тест 10-метровой ходьбы, м/с	0,75 [0,7; 0,8]	0,9* [0,85; 1,0]
Категории МКФ		
d770 — функция стереотипа походки	2 [2; 3]	1* [1; 2]
d4551 — преодоление препятствий	2 [1; 2]	1 [1; 2]
d4500 — ходьба на короткие расстояния	2 [1; 2]	1* [0; 1]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимые изменения, $p < 0,05$.

Таблица 2. Пространственно-временные параметры до и после курса функциональной электрической стимуляции (ФЭС)

Параметр	До курса ФЭС		После курса ФЭС		Контрольная группа
	Паретичная сторона	Интakтная сторона	Паретичная сторона	Интakтная сторона	
ЦШ, с	1,6 [1,5; 2,0]*	1,6 [1,4; 1,9]*	1,5 [1,4; 2,0]*	1,5 [1,4; 2,0]*	1,1 [1,1; 1,2]
ПО, %	63,3 [60,8; 64,5]	74,2 [69,1; 78]*	62,1 [59,9; 65,0]	71,8 [67,9; 78,2]*	63,1 [62,4; 64,4]
ОО, %	26,3 [22,2; 31,2]*	36,9 [35,9; 39,5]	27,6 [21,5; 31,7]*	37,8 [35,2; 39,7]	36,9 [35,7; 37,9]
ДО, %	34,5 [30,6; 43,0]*	34,8 [30,7; 42,8]*	35,0 [27,6; 40,8]* #	34,4 [28,2; 41,4]* #	26,1 [24,6; 28,1]
НВДО, %	41,6 [40,8; 45,8]*	57,1 [53,5; 60,0]*	42,8 [40,0; 45,6]*	56,4 [54,1; 60,1]*	49,9 [49,6; 50,3]
Высота подъема стопы, см	8 [7; 12]*	13 [11; 15]	9 [7; 12]*	14 [11; 14]	13,5 [12; 15]
Циркумдукция, см	4 [3; 6]*	2 [2; 4]	4 [3; 6]*	2 [2; 3]	3 [2; 4]
Скорость, км/ч	1,7 [1,2; 2,5]*		2,2 [1,3; 2,4]*#		4,3 [4; 5]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимые изменения по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; # статистически значимые изменения по сравнению с одноименным параметром той же стороны после курса ФЭС, $p < 0,05$; ЦШ — цикл шага; ПО — период опоры; ПОО — период одиночной опоры; ПДО — период двойной опоры; НВДО — начало второй двойной опоры.

Таблица 3. Кинематические параметры до и после курса функциональной электрической стимуляции (ФЭС)

Локализация	Параметр	До курса ФЭС		После курса ФЭС		Контрольная группа
		Паретичная сторона	Интakтная сторона	Паретичная сторона	Интakтная сторона	
ТБС	Ta1	15* [9; 16]	23 [19; 30]	15* [10; 17]	24 [20; 28]	23 [20; 25]
	Tx1	2 [1; 5]	1* [1; 2]	3 [1; 7]	2 [1; 5]	2 [2; 3]
	Ta2	-6* [-9; 1]	-6* [-10; -3]	-8* [-11; -2]	-7*# [-11; -3]	-11 [-12; -9]
	Tx2	50* [47; 55]	59* [56; 64]	50* [47; 52]	61* [57; 66]	53 [51; 55]
	Ta3	16* [11; 28]	31* [26; 34]	17* [16; 27]	31* [25; 32]	24 [22; 27]
	Tx3	90 [84; 92]	90* [86; 93]	88# [83; 91]	89 [87; 93]	87 [84; 89]
КС	K0	2 [0; 4]	12* [8; 15]	1 [-3; 5]	10* [7; 13]	3 [-1; 5]
	Ka1	10* [4; 12]	14 [14; 20]	10* [3; 11]	16 [13; 19]	17 [14; 19]
	Kx1	8* [7; 10]	9* [7; 12]	11* [8; 13]	10# [7; 15]	12 [12; 14]
	Ka2	2* [-4; 9]	6 [4; 9]	-1* [-4; 2]	5 [2; 11]	6 [4; 9]
	Kx2	33* [31; 37]	38 [34; 43]	37 [32; 42]	38 [35; 40]	37 [34; 41]
	Ka3	35* [27; 52]	61 [56; 62]	37* [30; 47]	61 [59; 64]	63 [60; 67]
	Kx3	70 [66; 73]	79 [74; 83]*	71 [64; 73]	77* [74; 81]	70 [69; 71]
ГСС	ГC0	-9* [-12; -2]	-4 [-5; -3]	-10* [-15; -6]	-3 [-4; -1]	-3 [-5; 0]
	ГCa1	-11 [-14; -5]	-7 [-9; -4]	-14* [-15; -13]	-7 [-10; -5]	-8 [-10; -6]
	ГCx1	4* [1; 5]	4* [3; 7]	3* [1; 6]	6# [3; 8]	7 [6; 8]
	ГCa2	9 [5; 14]	10 [9; 12]	8 [5; 12]*	13 [10; 14]	12 [10; 15]
	ГCx2	49 [47; 51]	58* [56; 60]	48,75 [48; 50]	57* [56; 59]	48 [46; 50]
	ГCa3	-5* [-11; -3]	-9* [-18; -7]	-10* [-13; -7]	-15* # [-17; -12]	-19 [-22; -15]
	ГCx3	74* [66; 79]	74* [71; 80]	67* [65; 76]	73* [70; 77]	64 [63; 65]
	ГCa4	-9* [-11; -3]	-4* [-10; -4]	-9* [-14; -5]	-6* [-9; -3]	-1 [-3; 1]
	ГCx4	94* [93; 98]	82 [81; 98]	99* [95; 100]	81 [81; 97]	86 [81; 97]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимые изменения в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # статистически значимые изменения по сравнению с одноименным параметром той же стороны после курса ФЭС, $p < 0,05$; Ta1 и Ta2 — амплитуда и фаза сгибания тазобедренного сустава в начале ходьбы; ТБС — тазобедренный сустав; Ta2 и Tx2 — полное разгибание тазобедренного сустава в период переноса; Ta3 и Tx3 — сгибание тазобедренного сустава в период переноса; КС — коленный сустав; K0 — начальная амплитуда коленного сустава; Ka1 и Kx1 — амплитуда и фаза первого сгибания коленного сустава; Ka2 и Kx2 — амплитуда и фаза первого разгибания коленного сустава; Ka3 и Kx3 — амплитуда и фаза второго сгибания коленного сустава; ГСС — голеностопный сустав; ГC0 — начальная амплитуда голеностопного сустава; ГCa1 и ГCx1 — амплитуда и фаза первого разгибания голеностопного сустава; ГCa2 и ГCx2 — амплитуда и фаза первого сгибания голеностопного сустава; ГCa3 и ГCx3 — амплитуда и фаза второго разгибания голеностопного сустава; ГCa4 и ГCx4 — амплитуда и фаза второго сгибания голеностопного сустава.

стороне; снижение амплитуды сгибания (Ka3) на паретичной стороне и более позднее начало ее фазы (Kx3) на интактной стороне.

В голеностопном суставе: более раннее начало фазы первого экстремума (ГСх1) на обеих сторонах и более позднее начало полного сгибания (ГСх2) на интактной стороне; снижение амплитуды (ГСа3) на обеих сторонах и более позднее начало ее фазы (ГСх3) на обеих сторонах; увеличенная амплитуда (ГСа4) на обеих сторонах и более позднее начало ее фазы (ГСх4) на паретичной стороне.

При сравнительной оценке кинематических параметров у пациентов после курса ФЭС с аналогичными параметрами у здоровых испытуемых отмечены следующие статистически значимые изменения: в тазобедренном суставе — снижение амплитуды первого сгибания (Ta1) на паретичной стороне, снижение амплитуды разгибания (Ta2) на обеих сторонах, более раннее его начало (Tx2) на паретичной стороне и более позднее начало на интактной стороне, снижение амплитуды (Ta3) на паретичной стороне и увеличение ее на интактной. В коленном суставе — снижение амплитуды первого сгибания (Ka1) на паретичной стороне, более раннее ее начало (Kx1) на паретичной стороне, сниженные амплитуды (Ka2

и Ka3) на паретичной стороне, более позднее окончание второго сгибания (Kx3) на интактной стороне. В голеностопном суставе — увеличение первой амплитуды (ГСа1) на паретичной стороне, более раннее ее начало (ГСх1) на паретичной стороне, снижение второй амплитуды (ГСа2) на паретичной стороне, более позднее ее начало (ГСх2) на интактной стороне, уменьшение амплитуды (ГСа3) на обеих сторонах, более позднее ее начало (ГСх3) на обеих сторонах, увеличение амплитуды ГСа4 на обеих сторонах и более позднее ее начало (ГСх4) на паретичной стороне.

Электромиографические параметры

При сравнении профилей биоэлектрической активности мышц, полученных до и после курса ФЭС, обнаружено два статистически значимых изменения: увеличение максимума активности икроножной мышцы как для паретичной, так и для интактной стороны (табл. 4).

При сравнении электромиографических параметров у пациентов до курса ФЭС с аналогичными параметрами у здоровых испытуемых выявлены следующие статистически значимые отличия: в профиле *m. tibialis anterior* — снижение TAA1 на паретичной стороне, более

Таблица 4. Электромиографические параметры до и после функциональной электрической стимуляции (ФЭС)

Мышца	Параметр	До курса ФЭС		После курса ФЭС		Контрольная группа
		Паретичная сторона	Интактная сторона	Паретичная сторона	Интактная сторона	
ТА	TAa1	72* [33; 95]	163 [134; 230]	69* [58; 135]	208* [178; 278]	159 [118; 186]
	TAx1	58* [4; 60]	10* [9; 28]	60* [12; 60]	20* [9; 26]	1 [1; 2]
	TAa2	70* [58; 104]	143 [118; 215]	71* [60; 139]	180 [136; 222]	154 [116; 185]
	TAx2	68* [62; 97]	100 [84; 100]	66* [64; 100]	100 [84; 100]	99 [98; 100]
GC	GCa	50* [27; 81]	145 [133; 163]	70* # [54; 96]	171# [164; 208]	154 [113; 202]
	GCx	31* [28; 39]	44* [35; 47]	37 [32; 40]	39 [35; 47]	39 [37; 40]
QF	QFa1	62 [41; 67]	92* [72; 109]	62 [52; 84]	89 [67; 174]	63 [41; 86]
	QFx1	13* [10; 17]	21* [6; 24]	14 [6; 16]	12* [9; 23]	7 [5; 9]
	QFa2	40 [31; 58]	75 [60; 126]	48* [40; 81]	82 [60; 116]	57 [39; 81]
	QFx2	100 [51; 100]	97 [51; 100]	100 [99; 100]	95 [52; 100]	100 [99; 100]
HM	HMa1	53* [43; 71]	108 [83; 146]	59* [40; 79]	129* [115; 146]	83 [62; 123]
	HMx1	13* [10; 19]	26 [12; 56]	14 [11; 25]	45 [31; 65]	92 [43; 95]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимые изменения в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; # статистически значимые изменения по сравнению с одноименным параметром той же стороны после курса ФЭС, $p < 0,05$; ТА — *m. tibialis anterior*; GC — *m. gastrocnemius*; QF — *m. quadriceps femoris*; HM — hamstring.

позднее начало TAx1 на обеих сторонах, сниженное TAA2 на паретичной стороне и более раннее начало TAx2 на паретичной стороне; в профиле *m. gastrocnemius* — сниженное GCa на паретичной стороне, более раннее начало GCx на паретичной и более позднее начало GCx на интактной стороне; в профиле *m. quadriceps femoris* — увеличенное QFa1 на интактной стороне, более позднее начало QFx1 на обеих сторонах, увеличенное QFa2 на интактной стороне; в профиле hamstring — сниженное HMa на паретичной стороне и более раннее начало HMx на паретичной стороне.

При сравнении электромиографических профилей мышц у пациентов после курса ФЭС с аналогичными профилями у здоровых испытуемых обнаружены следующие статистически значимые изменения: в профиле *m. tibialis anterior* — снижение TAA1 на паретичной стороне и увеличение TAA1 на интактной стороне, более позднее начало TAx1 на обеих сторонах, сниженное TAA2 на паретичной стороне и более раннее начало TAx2 на паретичной стороне; в профиле *m. gastrocnemius* — сниженное GCa на паретичной стороне; в профиле *m. quadriceps femoris* — более позднее начало QFx1 на интактной стороне; в профиле hamstring — сниженное HMa на паретичной стороне и увеличенное HMa на интактной стороне.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, полученные в данном исследовании, продемонстрировали незначительные, но типичные для пациентов с инсульт-ассоциированным гемипарезом изменения в ходьбе.

После проведенного курса ФЭС отмечено увеличение значений индекса динамической походки и теста 10-метровой ходьбы, уменьшение индекса Хаузера и времени выполнения теста «Встань и иди». Наиболее часто в литературе можно встретить оценку эффектов ФЭС с помощью теста 10-метровой ходьбы и теста «Встань и иди» [29–31], изменения которых аналогичны полученным в данном исследовании. Кроме того, некоторые исследования включали и другие клинические показатели, изменения которых носили неоднозначный характер. Так, в систематическом обзоре Wang et al., включающем 14 исследований с участием 945 пациентов с гемипарезом, было продемонстрировано положительное влияние курса ФЭС на показатели шкалы Фугл-Мейера, шкалы равновесия Берг, теста 10-минутной ходьбы, модифицированного индекса Бартела и функционального теста ходьбы [30]. В то же время в исследовании Matsumoto et al. [32] по результатам проведенного 8-недельного курса ФЭС (40 минут, 1 раз в день, 5 дней в неделю) с участием 92 пациентов не было определено достоверных отличий в клинических показателях теста 10-метровой ходьбы, шкалы Фугл-Мейера и теста «Встань и иди».

Полученные нами результаты изменений пространственно-временных параметров ходьбы пациентов до проведения курса ФЭС продемонстрировали изменения, характерные для данного периода инсульта. К ним относятся увеличение продолжительности ЦШ, нормальная длительность ПО на паретичной и его увеличение на здоровой стороне, снижение ПОО на паретичной и его увеличение на здоровой стороне, увеличение суммарного ПДО, асимметрия НВДО с его

сокращением на паретичной и увеличением на здоровой стороне, снижение клиренса стопы на паретичной стороне. Все перечисленные изменения биомеханики описаны ранее [9–12] и представляют собой типичную функциональную картину гемипареза.

По окончании курса ФЭС отмечено незначительное, но достоверное возрастание времени двойной опоры как на паретичной, так и на интактной стороне. Это одна из компенсаторных реакций для улучшения баланса тела. Устойчивость выше, если обе ноги на опоре. Другим результатом явилось увеличение скорости ходьбы, что коррелирует с результатами, полученными в других исследованиях [33, 34].

Для пациентов с гемипарезом также типичны изменения кинематики: снижение амплитуд движений в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах паретичной стороны. При этом голеностопный сустав находится в незначительном разгибании, что снижает клиренс и приводит (наряду с другими изменениями) к увеличению циркумдукции. Для паретичной стороны характерно снижение амплитуд движений в суставах. При этом здоровая сторона вынуждена компенсировать меньшую активность паретичной. Таким образом, при низкой скорости ходьбы пациентов даже нормативные кинематические параметры интактной стороны уже являются гиперфункцией. Более поздние максимумы ряда амплитуд на интактной стороне — результат увеличения ПО. Увеличивается общее время периода опоры, и таким образом максимумы амплитуд тоже смещаются и происходят позже по времени.

По результатам курса ФЭС со стороны кинематики движений в суставах регистрируются небольшие изменения, преимущественно для интактной стороны. В существующих в литературе источниках ФЭС наиболее часто используется у пациентов после инсульта при отвисающей стопе, следовательно, изменения кинематики ограничиваются голеностопным суставом. Так, Güzel et al. описали положительное влияние 4-недельного курса ФЭС на амплитуду движений голеностопного сустава у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [34].

Анализ ЭМГ показал характерные изменения для гемипареза: снижение амплитуд активности на стороне пареза для всех анализируемых мышц. Однако отмечены менее выраженные изменения в QF по сравнению с другими группами мышц и по амплитуде, и по профилю активности [12, 35]. Именно эта мышца обеспечивает стабильность коленного сустава, при существенном изменении ее активности невозможна опора на паретичную конечность.

В результате курса реабилитации у пациентов отмечали только достоверное увеличение амплитуды GC с обеих сторон. При этом активность GC на паретичной стороне оставалась более чем в два раза ниже, чем таковая на интактной, как до, так и после проведения ФЭС.

Полученные результаты показывают, что в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта курс реабилитации длительностью 3 недели в целом и с использованием ФЭС в частности объективно приводил к незначительному функциональному улучшению. При этом тренировки с ФЭС проводились ежедневно, а пациенты ходили максимальное количество времени до утомления. Интенсивность стимуляции

также поддерживали на максимальном уровне для каждого пациента. По данным зарубежных исследователей, курс ФЭС проводится более длительные сроки [36]. Однако в текущих условиях проведения описанного исследования выйти за рамки 10 процедур весьма сложно. Этот фактор отмечался нами в предыдущих работах, где применялся метод восстановления функции ходьбы с помощью биологической обратной связи [11, 37].

При этом длительность реабилитационных мероприятий для пациентов с нарушением функции ЦНС зависит от оценки пациента по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), то есть определяется степенью функциональных ограничений и зависимостью от окружающих в самообслуживании. В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи для пациентов с оценкой по ШРМ 4 — длительность реабилитационного курса составляет 14 дней, при оценке ШРМ 5 — 20 дней. Как правило, формирование навыка ходьбы начинается у пациентов с уровнем функциональных ограничений ШРМ 4, а значит, фактическое количество дней реабилитации будет варьировать от 10 до 12. Объективная оценка функции ходьбы проводится в первый день поступления пациента на медицинскую реабилитацию и перед выпиской.

Результаты данного исследования косвенно подтверждают недостаточную длительность курса ме-

дицинской реабилитации для пациентов с заболеваниями ЦНС, предоставляемой текущей системой медицинской реабилитации, и необходимость дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

Все пациенты представленного исследования имели типичные изменения функции ходьбы, связанные с гемипарезом в раннем восстановительном периоде инсульта. Проведенный курс многоканальной ФЭС не обнаружил негативных реакций. Клиническая и биомеханическая динамика состояния пациентов за время курса ФЭС изменилась незначительно, но достоверно возросла амплитуда икроножной мышцы на стороне пареза.

Таким образом, в раннем восстановительном периоде инсульта возможно проведение многоканальной ФЭС для коррекции ходьбы. При этом короткие ежедневные курсы в 10 процедур не приводят к существенным изменениям функции стимулируемых мышц.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на определение методики настройки параметров ФЭС в соответствии с обнаруженными биомеханическими нарушениями с целью получения более значимого терапевтического эффекта в восстановлении функции ходьбы у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Литература / References

1. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*. 2018;38:208–11. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
2. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93–621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
3. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment*. 2018;27:2018:3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
4. Hendricks HT, Van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: A systematic review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002;83:1629–37. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.35473>
5. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. *JAMA*. 2015;314:41–51. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6968>
6. Lima DHF, Queiroz AP, Salvo G, Yoneyama SM, Oberg TD, Lima NMFV. Brazilian version of the Nottingham Sensory Assessment: validity, agreement and reliability. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2010;14:166–75. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010005000006>
7. Schmid AA, Wells CK, Concato J, Dallas MI, Lo AC, Nadeau SE, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of poststroke falls in acute hospital setting. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2010;47:553–62.
8. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44:2064–89. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
9. Perry J, Burnfield JM. *Gait Analysis: Normal and Pathological Function* (2nd ed.). CRC Press; 2010. <https://doi.org/10.1201/9781003525592>
10. Wang Y, Mukaino M, Ohtsuka K, Otaka Y, Tanikawa H, Matsuda F, et al. Gait characteristics of post-stroke hemiparetic patients with different walking speeds. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2020;43(1):69–75. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000391>
11. Skvortsov DV, Kaurkin SN, Ivanova GE. Targeted Biofeedback Training to Improve Gait Parameters in Subacute Stroke Patients: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Sensors*. 2024; 24(22):7212. <https://doi.org/10.3390/s24227212>
12. Скворцов ДВ, Гребенкина НВ, Кауркин СН, Иванова ГЕ. Характеристика функции ходьбы у больных с гемипарезом в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: одноцентровое ретроспективное исследование. *Физическая и Реабилитационная Медицина, Медицинская Реабилитация*. 2024;6(3):208–19. Skvortsov DV, Grebenkina NV, Kaurkin SN, Ivanova GE. Characteristics of gait function in hemiparetic patients with subacute period of ischemic stroke: a single-center retrospective study. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2024;6(3):208–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.36425/rehab634515>
13. Balasubramanian CK, Bowden MG, Neptune RR, Kautz SA. Relationship between step length asymmetry and walking performance in subjects with chronic hemiparesis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2007;88:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.10.004>
14. Kim CM, Eng JJ. Symmetry in vertical ground reaction force is accompanied by symmetry in temporal but not distance variables of gait in persons with stroke. *Gait and Posture*. 2003;18:23–8. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(02\)00122-4](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(02)00122-4)

15. Moe JH, Post HW. Functional electrical stimulation for ambulation in hemiplegia. *The Lancet*. 1962;82:285–8.
16. Kesar TM, Perumal R, Jancosko A, Reisman DS, Rudolph KS, Higginson JS, et al. Novel patterns of functional electrical stimulation have an immediate effect on dorsiflexor muscle function during gait for people poststroke. *Physical Therapy*. 2010;90(1):55–66.
<https://doi.org/10.2522/ptj.20090140>
17. Burridge JH, Taylor PN, Hagan SA, Wood DE, Swain ID. The effects of common peroneal stimulation on the effort and speed of walking: a randomized controlled trial with chronic hemiplegic patients. *Clinical Rehabilitation*. 1997;11(3):201–10.
<https://doi.org/10.1177/026921559701100303>
18. Robbins SM, Houghton PE, Woodbury MG, Brown JL. The therapeutic effect of functional and transcutaneous electric stimulation on improving gait speed in stroke patients: a meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006;87(6):853–9.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.02.026>
19. Araki S, Kawada M, Miyazaki T, Nakai Y, Takeshita Y, Matsuzawa Y, et al. Effect of Functional Electrical Stimulation of the Gluteus Medius during Gait in Patients following a Stroke. *Biomed Research International*. 2020;2020:8659845.
<https://doi.org/10.1155/2020/8659845>
20. Santos GF, Jakubowitz E, Pronost N, Bonis T, Hurschler C. Predictive simulation of post-stroke gait with functional electrical stimulation. *Scientific Reports*. 2021;11(1):21351.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-00658-z>
21. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2008;40(8):665–71.
<https://doi.org/10.2340/16501977-0235>
22. Супонева НА, Юсупова ДГ, Ильина КА, Мельченко ДА, Бутковская АА, Жирова ЕС и др. Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии*. 2020;14(1):89–96.
Suponeva NA, Yusupova DG, Ilyina KA, Melchenko DA, Butkovskaya AA, Zhirova ES, et al. Validation of the modified Ashworth scale in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):89–96 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.10>
23. Jonsdottir J, Cattaneo D. Reliability and validity of the dynamic gait index in persons with chronic stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2007;88(11):1410–5.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.08.109>
24. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, threearm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *The New England Journal of Medicine*. 1983;308(4):173–80.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198301273080401>
25. Chan PP, Tou JI, Tse MM, Ng SS. Reliability and Validity of the Timed Up and Go Test with a Motor Task in People with Chronic Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017;98(11):2213–20.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.008>
26. Watson MJ. Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy*. 2002;88(7):386–97.
27. Мельникова ЕВ, Буйлова ТВ, Бодрова РА, Шмонин АА, Мальцева МН, Иванова ГЕ. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов. *Вестник Восстановительной Медицины*. 2017;6(82):7–20.
Melnikova EV, Builova TV, Bodrova RA, Shmonin AA, Maltseva MN, Ivanova GE. Use of the international classification of functioning (icf) in outpatient and inpatient medical rehabilitation: instruction for specialists. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017;6(82):7–20 (In Russ.).
EDN: [ZVGCHN](https://doi.org/10.2522/ptj.20090140)
28. Иванова ГЕ, Мельникова ЕВ, Шмонин АА, Вербицкая ЕВ, Аронов ДМ, Белкин АА и др. Применения международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации. *Вестник Восстановительной Медицины*. 2018;(88):2–77.
Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, Verbitskay EV, Aronov DM, Belkin AA, et al. Application of the international classification of functioning in the process of medical rehabilitation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;(88):2–77 (In Russ.).
EDN: [YOTJKP](https://doi.org/10.2522/ptj.20090140)
29. Mitsutake T, Sakamoto M, Horikawa E. The effects of electromyography-triggered neuromuscular electrical stimulation plus tilt sensor functional electrical stimulation training on gait performance in patients with subacute stroke: a randomized controlled pilot trial. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2019;42(4):358–64.
<https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000371>
30. Wang J, Zhao L, Gao Y, Liu C, Dong X, He X. The difference between the effectiveness of body-weight-supported treadmill training combined with functional electrical stimulation and sole body-weight-supported treadmill training for improving gait parameters in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:1003723.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1003723>
31. Dujović SD, Malešević J, Malešević N, Vidaković AS, Bijelić G, Keller T, et al. Novel multi-pad functional electrical stimulation in stroke patients: A single-blind randomized study. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(4):791–800.
32. Matsumoto S, Shimodozono M, Noma T, Miyara K, Onoda T, Ijichi R, et al. Effect of Functional Electrical Stimulation in Convalescent Stroke Patients: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(7):2638.
<https://doi.org/10.3390/jcm12072638>
33. Wonsetler EC, Bowden MG. A systematic review of mechanisms of gait speed change post-stroke. Part 1: spatiotemporal parameters and asymmetry ratios. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2017;24(6):435–46.
<https://doi.org/10.1080/10749357.2017.1285746>
34. Güzel S, Karaca Umay E, Öztürk EA, Çakıcı A. The efficiency of functional electrical stimulation and balance-weighted rehabilitation therapy in stroke patients with-foot-drop: a pilot study. *Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Sciences*. 2022;25(1):1–10.
<https://doi.org/10.31609/jpmrs.2021-82149>
35. Almeida ASSC, Viana da Cruz AT, Candeira SRA, Cardozo do Nascimento NI, Santar de Castro KJ, Costa de Lima R, et al. Late physiotherapy rehabilitation changes gait patterns in post-stroke patients. *Biomedical Human Kinetics*. 2017;9(1):14–8.
<https://doi.org/10.1515/bhk-2017-0003>
36. Skvortsov DV, Kaurkin SN, Ivanova GE. A Study of Biofeedback Gait Training in Cerebral Stroke Patients in the Early Recovery Phase with Stance Phase as Target Parameter. *Sensors*. 2021;21:7217.
<https://doi.org/10.3390/s21217217>
37. Скворцов ДВ, Климов ЛВ, Гребенкина НВ. Метод функциональной электрической стимуляции: рекомендуемые параметры применения. *Физическая и Реабилитационная Медицина, Медицинская Реабилитация*. 2024;6(3):263–79.
Skvortsov DV, Klimov LV, Grebenkina NV. Functional electrical stimulation method: recommended application parameters. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2024;6(3):263–79.
<https://doi.org/10.36425/rehab635187>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.В. Скворцов — концептуализация, методология, редактирование текста; Н.В. Гребенкина — проведение исследования, формальный анализ данных, написание черновика рукописи; Л.В. Климов — валидизация параметров; С.Н. Кауркин — курирование данных; М.А. Булатова — надзор и руководство за планированием и выполнением исследовательской деятельности; Г.Е. Иванова — административное руководство.

ОБ АВТОРАХ

Скворцов Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-2794-4912>
dskvorts63@mail.ru

Гребенкина Наталья Вячеславовна
<https://orcid.org/0000-0002-8441-2285>
grebenkina_nv@rsmu.ru

Климов Леонид Владимирович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>
dr.klimov@mail.ru

Кауркин Сергей Николаевич, канд. мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0001-5232-7740>
kaurkins@bk.ru

Булатова Мария Анатольевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7510-7107>
inface@mail.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.2025-353>

УДК 614.252.1



ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ САЙТОВ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ АТТЕСТАЦИОННЫХ КОМИССИЙ О ПРОЦЕДУРЕ АТТЕСТАЦИИ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.М. Мишарин¹, А.В. Кочубей^{2✉}¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Совершенствование информационного контента необходимо для решения проблем целевой аудитории и привлечения потенциальных пользователей в связи со снижением интереса врачей к институту присвоения квалификационных категорий.

Цель. Оценка качества информационного контента сайтов территориальных аттестационных комиссий и органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации относительно присвоения квалификационных категорий.

Материалы и методы. Выполнен поиск информации о процедуре аттестации медицинских работников на 47 сайтах органов исполнительной власти 83 субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения и сайтах территориальных аттестационных комиссий. Проведен заочный опрос 47 врачей: (25 (53,2%) мужчин и 22 (46,8%) женщин; средний возраст респондентов $32,30 \pm 4,94$ года) со стажем работы по специальности от 2 лет. Каждый респондент рассматривал информацию о прохождении аттестации, размещенную на сайтах трех различных субъектов Российской Федерации. Распределение сайтов по респондентам произведено случайным образом с помощью онлайн-ресурса генератора случайных чисел. Опрос проведен с использованием анкеты, которая была разработана сотрудниками кафедры экономики и маркетинга Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Статистическая обработка выполнена в программе SPSS (IBM Company).

Результаты. Информацию по всем пунктам приказа Минздрава России от 31 августа 2023 г. № 458н, касающимся правил и порядка подачи документов, содержали 47 (56,6%) сайтов территориальных аттестационных комиссий. При опросе достаточность информации сайтов о правилах и порядке аттестации врачами оценена выше ($3,13 \pm 1,04$ балла) по сравнению с понятностью контента ($2,98 \pm 1,02$ балла) ($p = 0,009$). Оценки респондентов достаточности и понятности контента разных сайтов значимо отличаются: $102,155 \leq \chi^2 \leq 110,978$ ($p \leq 0,001$), а для одних и тех же сайтов — одинаковы ($p = 0,881$ и $p = 0,976$). Оценки достаточности и понятности информации не зависели от возраста респондентов ($p = 0,416$ и $p = 0,706$), их пола ($p = 0,163$ и $p = 0,148$), специальности ($p = 0,901$ и $p = 0,947$), работы в организациях, оказывающих помощь в разных условиях ($p = 0,956$ и $p = 0,983$).

Выводы. Информация о процедуре аттестации медицинских работников, размещенная на сайтах органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения и сайтах территориальных аттестационных комиссий, нуждается в коррекции и актуализации.

Ключевые слова: аттестация; квалификационная категория; аттестационная комиссия; информационный контент

Для цитирования: Мишарин В.М., Кочубей А.В. Оценка информативности сайтов территориальных аттестационных комиссий о процедуре аттестации работников здравоохранения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):429–435. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-353>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Благодарность: аспирантам Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России за участие в оценочном опросе.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Кочубей Аделина Владимировна kochoubeya@gmail.com

Статья поступила: 08.11.2024 **После доработки:** 16.04.2025 **Принята к публикации:** 03.06.2025 **Online first:** 20.08.2025

INFORMATIVITY ASSESSMENT OF WEBSITES OF TERRITORIAL ATTESTATION COMMISSIONS ON THE ATTESTATION PROCEDURE FOR HEALTHCARE SPECIALISTS

Viktor M. Misharin¹, Adelina V. Kochubey^{2✉}¹ Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Introduction. Due to the current decline in medical professionals' interest in the institution of qualification categories, the problem of improving the quality of information content and its distribution among the target audience becomes particularly relevant.

Objective. Quality assessment of the website informativity of territorial attestation commissions and public health administrations of the Russian Federation (RF) subjects regarding the assignment of qualification categories.

Materials and methods. The information search about the procedure for attesting healthcare specialists was carried out through 47 websites of the healthcare executive authorities of 83 RF subjects and territorial attestation commissions. A remote survey of 47 medical professionals was conducted: 25 (53.2%) men and 22 (46.8%) women (the average age of respondents was 32.3 ± 4.94 years) with a work experience in the specialty of two years. Each respondent reviewed the information about the attestation procedure posted on the websites of three different RF subjects. The websites were distributed among respondents randomly using an online random number generator. The survey was conducted using a questionnaire developed by the Department of Economics and Marketing at the Academy of Postgraduate Education of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Statistical analysis was performed using the SPSS software (IBM Company).

© В.М. Мишарин, А.В. Кочубей, 2025

Results. In total, 47 (56.6%) websites of territorial attestation commissions contained information on all points of the Order of Ministry of Public Health of the Russian Federation (No. 458n dated August 31, 2023), regarding the rules and procedure for submitting documents. In the survey, the information sufficiency on the rules and procedure for attestation of medical professionals was rated higher (3.13 ± 1.04 points) compared to the information clarity (2.98 ± 1.02 points) ($p = 0.009$). The respondents' scores of the sufficiency and clarity of information on different websites differed significantly: $102.155 \leq \chi^2 \leq 110.978$ ($p \leq 0.001$); for the same websites, the scores were identical ($p = 0.881$ and $p = 0.976$). The scores of information sufficiency and clarity did not depend on the respondents' age ($p = 0.416$ and $p = 0.706$), gender ($p = 0.163$ and $p = 0.148$), or profession ($p = 0.901$ and $p = 0.947$), or their work in organizations that provide care in different settings ($p = 0.956$ and $p = 0.983$).

Conclusions. The information about the attestation procedure of medical professionals, which is available on the websites of the public health authorities of RF subjects and on the websites of the respective territorial attestation commissions, needs to be corrected and updated.

Keywords: certification; qualification category; certification commission; information content

For citation: Viktor M. Misharin, Adelina V. Kochubey. Informativity assessment of websites of territorial attestation commissions on the attestation procedure for healthcare specialists. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):429–435. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-353>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Acknowledgement: the authors would like to thank the postgraduate students of the Academy of Postgraduate Education of the FMBA — for participating in the evaluation survey.

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

✉ Adelina V. Kochubey kochoubeya@gmail.com

Received: 08 Nov. 2024 **Revised:** 16 Apr. 2025 **Accepted:** 3 June 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость успешности деятельности институтов от информационных систем стимулирует организации к их совершенствованию [1]. При этом преимущество информационной системы определяется в том числе качеством информационного контента [2].

Информационный контент сайта — материал для целевой аудитории, предназначенный для решения ее проблем и отвечающий на вопросы данной аудитории или потенциальных пользователей в рамках определенного направления деятельности [3]. Напомним, что изучение веб-запросов показало, что информационный поиск составляет 80% в структуре веб-операций [4].

При этом известно, что главным недостатком информационного контента является переизбыток нерелевантной, незначимой информации [5]. Главная трудность при создании информационного контента заключается в распознавании полезности материала, выборе целевой информации [6].

Важность качества информационного контента растет по мере повышения доступности онлайн-информации, влекущей информационную перегрузку и усталость от социальных сетей [7, 8].

Информационный контент, мотивирующий интернет-пользователей к определенным действиям или обуславливающий их поведенческие намерения, является «золотым руном» организации [9, 10]. Убедительный информационный контент может изменить их отношение и подтолкнуть к взаимодействию с оферентом [11, 12].

Принимая во внимание снижение интереса врачей к институту присвоения квалификационных категорий, обусловленного отсутствием мотивации, нежеланием заниматься дополнительной деятельностью, связанной с работой, а также боязнью сокращения своего свободного времени, непониманием всех аспектов и процессов аттестации и стремлением избежать сложных процедур, информационный контент

веб-ресурсов институтов системы аттестации должен быть максимально полезен и убедителен [13, 14].

Приказ Минздрава России от 31.08.2023 № 458н «Об утверждении порядка и сроков прохождения медицинскими работниками и фармацевтическими работниками аттестации для получения квалификационной категории»¹ (далее — приказ № 458н) обязывает органы власти и организации, создавшие аттестационную комиссию, размещать на своих официальных веб-ресурсах сведения об аттестационной комиссии, о графиках приема и регистрации документов, о персональном составе экспертных групп.

Цель исследования — оценка качества информационного контента сайтов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации и территориальных аттестационных комиссий относительно присвоения квалификационных категорий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования выполнен поиск информации о процедуре аттестации медицинских работников на сайтах органов исполнительной власти 83 субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения и сайтах территориальных аттестационных комиссий.

Оценивали наличие на сайтах территориальных аттестационных комиссий сведений, указанных в таблице 1. Информация пунктов 34.1–34.8, 37, 39 характеризует правила подачи документов на аттестацию, пунктов 35, 36 — порядок их подачи. Наличие на сайте информации пунктов приказа № 458н оценивалась положительно («да»), если она раскрывала все требования соответствующего пункта данного нормативного документа.

Для субъективной оценки сведений о порядке аттестации медицинских работников, представленных на 47 веб-сайтах, был проведен заочный опрос 47 врачей со стажем работы по специальности от 2 лет, обучающихся на момент опроса в аспирантуре Академии

¹ Приказ Минздрава России от 31.08.2023 № 458н «Об утверждении порядка и сроков прохождения медицинскими работниками и фармацевтическими работниками аттестации для получения квалификационной категории».

постдипломного образования врачей ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Мнение респондентов изучено относительно только 47 сайтов, на которых в ходе первоначальной оценки была обнаружена информация о правилах и порядке подачи документов для прохождения аттестации. Каждый респондент рассматривал информацию о прохождении аттестации, размещенную на сайтах трех различных субъектов Российской Федерации. Таким образом, информация каждого сайта была оценена независимо тремя респондентами. Ссылки на сайты были направлены респондентам по электронной почте. Распределение сайтов по респондентам произведено случайным образом с помощью онлайн-ресурса генератора случайных чисел «Рандомус» <https://randomus.ru/>.

Число респондентов превышает количество, требуемое для пилотных исследований, при уровне значимости $p = 0,05$ [15]. Среди опрошенных число мужчин составило 25 (53,2%), женщин — 22 (46,8%). Средний возраст респондентов $32,30 \pm 4,94$ года, разница в возрасте мужчин ($33,70 \pm 5,32$ года) и женщин ($30,80 \pm 3,94$ года) значимая ($t = 3,69$; $p = 0,011$). Из 47 респондентов 24 (51,1%) врача работают по хирургическим специальностям, в том числе стоматологическим, 23 (48,9%) — по терапевтическим специальностям, в том числе стоматологическим. Разницы в возрасте респондентов, имеющих хирургические ($32,50 \pm 5,36$ года) и терапевтические ($32,10 \pm 4,47$ года) специальности, не выявлено ($t = 0,49$; $p = 0,388$). Из числа опрошенных в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, работают 25 (53,2%) человек, в стационаре — 22 (46,8%). Между респондентами данных двух групп нет разницы по возрасту: $31,80 \pm 4,44$ и $32,90 \pm 5,42$ года соответственно ($t = 1,39$; $p = 0,316$). Распределение респондентов по выделяемым признакам представлено в таблице 2.

Опрос проведен с использованием анкеты, которая была разработана сотрудниками кафедры экономики и маркетинга Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

В анкетах содержались два вопроса о достаточности и понятности респонденту информации сайтов о правилах и порядке подачи документов для прохождения аттестации:

1. «Насколько полно представленная информация отвечает на имеющиеся у Вас вопросы относительно правил и порядка подачи документов для прохождения аттестации?»

2. «Насколько представленная информация понятна Вам, не требует постороннего разъяснения и дополнительного поиска информации на иных ресурсах информации?»

Для формализации мнений респондентов о достаточности и понятности информации о правилах и порядке подачи документов для прохождения аттестации использовалась пятибалльная рейтинговая шкала, где «1» — крайний недостаток и непонятность информации, «5» — абсолютная достаточность и понятность представленной информации.

Статистическая обработка выполнена в программе SPSS (IBM Company). Наличие сведений о перечне аттестационных специальностей, о правилах и порядке подачи документов, образцов тестов оценивали с помощью частотного анализа. Анализ мнений респондентов

Таблица 1. Критерии оценки информативности сайтов территориальных аттестационных комиссий

Критерий	Наличие (да/нет)
Перечень специальностей	
Персональный состав аттестационной комиссии	
Персональный состав экспертных групп	
Информация п. 34.1 Приказа	
Информация п. 34.2 Приказа	
Информация п. 34.3 Приказа	
Информация п. 34.4 Приказа	
Информация п. 34.5 Приказа	
Информация п. 34.6 Приказа	
Информация п. 34.7 Приказа	
Информация п. 34.8 Приказа	
Информация п. 37 Приказа	
Информация п. 39 Приказа	
Информация п. 35 Приказа	
Информация п. 36 Приказа	
Почтовый адрес АК	
Электронная почта АК	
Информация о возможности подачи документов через Единый портал государственных и муниципальных услуг	
График приема документов	
Актуальный график регистрации документов	
Актуальные даты заседаний аттестационных комиссий	
Актуальные даты заседаний экспертных комиссий	
Время и место проведения аттестации для выездных заседаний	
Актуальные даты проведения тестового контроля	
Актуальные даты проведения собеседования	
Ссылка на приказ № 458н	

Таблица составлена авторами

Примечание: АК — аттестационная комиссия.

Таблица 2. Распределение респондентов

Специальность	Пол	Работают в организациях, оказывающих помощь в условиях		Всего
		стационара	амбулаторных	
Хирургия	М	11	1	12
	Ж	11	1	12
	Всего	22	2	24
Терапия	М	–	13	13
	Ж	–	10	10
	Всего	–	23	23
Итого	М	11	14	25
	Ж	11	11	22
	Всего	22	25	47

Таблица составлена авторами

Примечание: – отсутствующ.

о достаточности и понятности информации о правилах и порядке подачи документов для прохождения аттестации проводился через частотный анализ, расчет средних величин (средняя, среднеквадратичное отклонение, медиана). Так как переменные «достаточность», «понятность» имели не нормальное распределение ($p \leq 0,001$), применялись критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе поиска было обнаружено, что в 17 субъектах Российской Федерации у территориальных аттестационных комиссий имеются отдельные веб-страницы, в том числе без ссылки на них на сайтах органов власти. Анализ показал, что большинство сайтов территориальных аттестационных комиссий содержат основные сведения, требуемые приказом № 458н (табл. 3). Однако только 47 сайтов (56,6%) содержали одновременно информацию по всем пунктам приказа № 458н, касающимся правил и порядка подачи документов. И лишь в 14 (16,9%) субъектах Российской Федерации на сайтах органов власти и территориальных аттестационных комиссий размещена одновременно информация о правилах и порядке подачи документов, перечне аттестационных специальностей, образцы тестов, имеется активная ссылка на действующий приказ № 458н, сведения об актуальных датах заседаний аттестационных/экспертных комиссий.

Из 18 сайтов, на которых были представлены образцы тестов, на 5 (6,1%) сайтах дана ссылка на тесты центральной комиссии аттестации медицинских работников на присвоение квалификационных категорий. Ссылка на действующий приказ Министерства здравоохранения РФ № 458н была активна только на 21 (25,3%) сайте, еще на 13 (15,7%) сайтах было упоминание о том, что порядок аттестации прохождения

медицинскими работниками и фармацевтическими работниками аттестации для получения квалификационной категории регламентирован действующим приказом. На 34 (41,0%) сайтах отсутствовала информация о действующем нормативном правовом акте, из них на трех сайтах размещен недействующий приказ Министерства здравоохранения РФ от 23.04.2013 № 240Н.

По результатам опроса средний балл, выставленный респондентами за достаточность информации о прохождении аттестации медицинскими работниками на 47 сайтах, составлял $3,13 \pm 1,04$ балла (медиана 3,0), за понятность контента — $2,98 \pm 1,02$ (медиана 3,0) балла.

По показателю достаточности информации 5 (10,6%) сайтам респондентами выставлен наибольший балл — 4,33; наименьший балл — 1,33 выставлен 4 (8,5%) сайтам. Наибольший балл 4,68, по мнению респондентов, заслуживала понятность информации, представленная на 2 (4,3%) сайтах, наименьший балл на уровне 1,0 по данному показателю выставлен 1 (2,1%) сайту.

По мнению респондентов, понятность информации о прохождении аттестации медицинскими работниками хуже, чем ее достаточность ($p = 0,009$). Мнения респондентов о достаточности и понятности информации разных сайтов значительно отличаются: $102,155 \leq \chi^2 \leq 110,978$ ($p \leq 0,001$). При сравнении мнений респондентов по исследуемым показателям одних и тех же сайтов оценка у всех респондентов была одинакова относительно достаточности ($p = 0,881$) и понятности ($p = 0,976$) представленной информации.

Мнение респондентов не зависело от их возраста при оценке сайтов по показателям о достаточности информации ($p = 0,416$) и понятности контента ($p = 0,706$); в ходе проведенного корреляционного анализа статистически значимых отличий не обнаружено.

Таблица 3. Данные анализа сайтов территориальных аттестационных комиссий о наличии информации о порядке и сроках прохождения медицинскими работниками и фармацевтическими работниками аттестации для получения квалификационной категории

Информация в соответствии с приказом Минздрава России от 31.08.2023 № 458н	Число сайтов, на которых имеется информация
Перечень специальностей	64 (77,1%)
Персональный состав аттестационной комиссии	66 (79,5%)
Персональный состав экспертных групп	49 (59,1%)
Правила подачи документов	
Информация п. 34.1	74 (89,2%)
Информация п. 34.2	78 (93,9%)
Информация п. 34.3	66 (79,5%)
Информация п. 34.4	76 (91,6%)
Информация п. 34.5	78 (93,9%)
Информация п. 34.6	66 (79,5%)
Информация п. 34.7	52 (62,7%)
Информация п. 34.8	49 (59,1%)
Информация п. 37	53 (63,9%)
Информация п. 39	51 (61,5%)
Порядок подачи документов	
Информация п. 35	77 (92,8%)
Информация п. 36	67 (80,7%)
Почтовый адрес АК	76 (91,6%)
Электронная почта АК	69 (83,1%)
Информация о возможности подачи документов через Единый портал государственных и муниципальных услуг	54 (65,1%)
График приема документов	78 (93,7%)
Актуальный график регистрации документов	51 (61,5%)
Актуальные даты заседаний аттестационных комиссий	35 (42,2%)
Актуальные даты заседаний экспертных комиссий	35 (42,2%)
Время и место проведения аттестации для выездных заседаний	18 (38,3%)
Актуальные даты проведения тестового контроля	18 (38,3%)
Актуальные даты проведения собеседования	41 (87,2%)
Образцы тестов	18 (21,7%)
Ссылка на приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2023 № 458н	36 (43,4%)

Таблица составлена авторами

Мнения респондентов разного пола о достаточности ($p = 0,163$) и понятности ($p = 0,148$) информации одинаковы. Также были идентичны мнения респондентов хирургических и терапевтических специальностей о достаточности ($p = 0,901$) и понятности ($p = 0,947$)

контента; совпадали мнения респондентов, работающих в стационаре и медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, о достаточности ($p = 0,956$) и понятности ($p = 0,983$) информации сайтов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам анализа обнаружено, что из 83 только в 14 (16,9%) субъектах Российской Федерации на сайтах органов власти и территориальных аттестационных комиссий одновременно размещена требуемая информация о правилах и порядке подачи документов, перечне аттестационных специальностей, образцы тестов, имеется активная ссылка на действующий приказ Минздрава России от 31 августа 2023 г. № 458н, сведения об актуальных датах заседаний аттестационных/экспертных комиссий.

Информация по всем пунктам приказа № 458н, касающимся правил и порядка подачи документов, представлена на 47 (56,6%) сайтах. При оценке данных сайтов респонденты сочли достаточность информации о правилах и порядке подачи документов удовлетворительной, а понятность контента — значительно ниже удовлетворительной. Таким образом, уже на этапе подготовки к аттестации на присвоение квалификационной категории у врача остаются вопросы о правилах и порядке подачи документов, что требует дополнительных разъяснений и/или поиска информации на иных ресурсах.

Заметим, что согласованность мнений врачей о достаточности и понятности информации одних и тех же сайтов указывает на непредвзятость респондентов. Отсутствие связи полученных мнений респондентов с возрастом, полом, специальностью, типом организации по условиям оказания помощи, в которой работает респондент, исключает влияние социально-демографических признаков. Учитывая, что средний возраст респондентов составлял 32 года, мы не можем говорить об их низкой компетентности при работе и поиске на онлайн-ресурсах.

Расхождение респондентов в оценках достаточности и понятности информации разных сайтов косвенно показывает отношение аттестационных комиссий к качеству информационного контента своих веб-ресурсов.

Плохое представление, несвоевременное обновление информации об аттестации, ее низкая понятность и недостаточность, на наш взгляд, демонстрирует безразличие некоторых органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения к институту присвоения квалификационных категорий врачам.

Учитывая, что число респондентов соответствует пилотному исследованию, мнение о достаточности и понятности информации о прохождении аттестации медицинскими работниками нуждается в подтверждении при опросах большего числа врачей.

В опросе участвовали врачи, имеющие хорошие навыки поиска онлайн-информации, что может искажать результаты оценок в сторону их увеличения. Несмотря на заочную форму опроса, нельзя исключать обсуждения предмета опроса между респондентами, обходящимися на момент анкетирования в одной организации. Также возможно предвзятое положительное или отрицательное отношение респондентов к институту присвоения квалификационных категорий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация о процедуре аттестации медицинских работников, размещенная на сайтах органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения и сайтах территориальных аттестационных комиссий, нуждается в коррекции и актуализации.

Литература / References

1. Ravichandran T, Rai A. Quality management in systems development: an organizational system perspective. *MIS Quarterly*. 2000;24(3):381–415. <https://doi.org/10.2307/3250967>
2. Gorla N, Somers TM, Wong B. Organizational impact of system quality, information quality, and service quality. *The Journal of Strategic Information Systems*. 2010;19(3):207–28. <https://doi.org/10.1016/j.jsis.2010.05.001>
3. Basu S. Information search in the internet markets: experience versus search goods. *Electronic Commerce Research and Applications*. 2018;30:25–37. <https://doi.org/10.1016/j.eierap.2018.05.004>
4. Jansen BJ, Booth DL, Spink A. Determining the informational, navigational, and transactional intent of Web queries. *Information Processing and Management* 2008;44:1251–66. <https://doi.org/10.1016/j.ipm.2007.07.015>
5. Ackoff RL. Management misinformation systems. *Management Science*. 1967;14(4):147–56. <http://www.jstor.org/stable/2628680>
6. Nelson RR, Todd PA, Wixon BH. Antecedents of information and system quality: an empirical examination within the context of data warehousing. *Journal of Management Information Systems*. 2005; 21(4):199–236. <https://doi.org/10.1080/07421222.2005.11045823>
7. Kim J, Jung S, Choi H. Antecedents influencing SNS addiction and exhaustion (fatigue syndrome): focusing on six countries. *Behaviour & Information Technology*. 2022;42(15):2601–25. <https://doi.org/10.1080/0144929X.2022.2136531>
8. Park N. The moderating influence of SNS users' attachment style on the associations between perceived information overload, SNS fatigue, and mental health. *Behaviour and Information Technology*. 2023;43(14):3510–22. <https://doi.org/10.1080/0144929X.2023.2281500>
9. Li CY. The effects of source credibility and argument quality on employees' responses toward information system usage. *Asia Pacific Management Review*. 2015;20(2):56–64. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.12.003>
10. Chang YT, Yu H, Lu HP. Persuasive messages, popularity cohesion, and message diffusion in social media marketing. *Journal of Business Research*. 2015;68(4):777–82. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2014.11.027>
11. Bhattacharjee A, Premkumar G. Understanding changes in belief and attitude toward information technology usage: a theoretical model and longitudinal test. *MIS Quarterly*. 2004;28(2):229–54. <https://doi.org/10.2307/25148634>
12. Coulter K, Punj G. The effects of cognitive resource requirements, availability, and argument quality on brand attitudes: a melding of elaboration likelihood and cognitive resource matching theories. *Journal of Advertising*. 2004;33(4):53–64. <https://doi.org/10.1080/00913367.2004.10639177>

13. Коленникова ОА, Токсанбаева МС. Проблемы системности институтов оценки квалификации медицинских специалистов. *Проблемы Социальной Гигиены, Здравоохранения и Истории Медицины*. 2022;30(s1):1027–32. Kolennikova OA, Toksanbaeva MS. Systemic problems of institutions for assessing the qualification of medical specialists. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2022;30(s1):1027–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1027-1032>
14. Базетова АА. Проблемы аттестации медицинских работников и пути их решения. *Научный Альманах*. 2022; 2–2(88):47–50. Bazetova AA. Problems of certification of medical workers and ways to solve them. *Scientific Almanac*. 2022; 2–2(88):47–50 (In Russ.). EDN: [NZZDCT](#)
15. Наркевич АН, Виноградов КА. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные Аспекты Здоровья Населения*. 2019;65(6):10. Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health* [serial online] 2019;65(6):10 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Мишарин — координация исследования, анализ и интерпретация данных, работа с литературой; А.В. Кочубей — идея, дизайн, статистический анализ, формулирование выводов, подготовка рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Мишарин Виктор Михайлович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-0412-3556>
info@pulmonology-russia.ru

Кочубей Аделина Владимировна, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7438-7477>
kochoubeya@gmail.com



Научно-практический рецензируемый журнал
ФМБА России
extrememedicine.ru