

# МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Журнал ФМБА России



ГЛАВНАЯ ТЕМА: ВОПРОСЫ  
СОВРЕМЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ



# 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  
Мария Побережная

### 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. Аклеев, д. м. н., профессор (Челябинск, Россия)  
С. А. Аракелов, к. б. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
В. П. Баклаушев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
Н. В. Ефименко, д. м. н., профессор (Петропавловск, 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. Миннуплин, 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. Сотников, 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. м. н. (Москва, Россия)  
Г. А. Шипулин, к. м. н. (Москва, Россия)  
Т. В. Яковлева, д. м. н. (Москва, Россия)

### Учредитель

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

### Издатель

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

### Адрес редакции

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

### Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, 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

10.11.2025

### Дата выхода в свет

01.12.2025

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-25124 от 27 июля 2006 г.  
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International  
CC BY 4.0.



Журнал включен в Scopus в 2022 г.



Журнал включен в РИНЦ. IF 2023: 0,541

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



Журнал включен в Перечень 08.10.2024 (№ 1668)



Здесь находится открытый архив

# EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

Frequency of 4 issues per year.  
Founded in 1999

## EDITOR-IN-CHIEF

Veronika Skvortsova,  
DSc, professor, member of the RAS

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Igor Berzin, DSc, professor  
Daria Kryuchko, DSc

## EXECUTIVE EDITOR

Lilia Korsun, PhD

## EDITORS

Olga Lalymenko, PhD  
Alexander Biryuzov  
Maria Poberezhnaya

## 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)  
Bolekhyan 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)  
Sidorcevich 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

Akaleev 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)  
Minnulin IP, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Mosyagin IG, DSc, professor (Saint-Petersburg, 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@cspfmba.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

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)  
Takhaurov 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)

## Print run

100 copies. Free price

## Passed for printing

10 Nov. 2025

## Date of publication

1 Dec. 2025

The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications.

Certificate PI No. FS 77-25124 dated 27 July 2006

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



Indexed in Scopus in 2022



Indexed in RSCI. IF 2023: 0,541



Listed in HAC 08.10.2024 (№ 1668)



Open access to archive

**ГЛАВНАЯ ТЕМА:**  
**ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

**Оценка острой токсичности и фармакокинетики производного природного феосфераида А на лабораторных грызунах**  
В.В. Абзианидзе, Н.В. Скворцов, Г.В. Каракашев, П.П. Бельюков, Д.С. Супонина, В.О. Мусатова, А.С. Богаченков, Д.В. Криворотов

**Противосудорожная активность оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты при интоксикации ингибитором холинэстераз**  
А.В. Бельская, А.С. Мелехова, В.Н. Зорина, А.Я. Беспалов, М.В. Мельникова, А.А. Бондаренко

**Риски для здоровья населения, связанные с отравлениями нейротропными токсикантами (аналитический обзор)**  
П.К. Потапов, Е.Б. Шустов, М.В. Мельникова, А.В. Бельская, В.Ф. Остров, К.В. Мастерова, В.А. Башарин, И.В. Маркин, Н.С. Носков

**Влияние общего перегревания и местного охлаждения на переносимость фентамила крысами**  
Ю.Ю. Ивницкий, О.А. Вакуненкова, А.И. Головко, Н.В. Лапина, В.Л. Рейнок

**ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ**

**К вопросу о нормативном регулировании и методическом сопровождении деятельности сводного медицинского отряда ФМБА России**  
М.А. Ратманов, А.Я. Фисун

**Применение модифицированного пакетирования в комплексном лечении обширных травматических повреждений печени**  
А.К. Воронцов, Ю.А. Пархисенко, Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.А. Безалтынных

**Удаление металлического осколка и флотирующего тромба из внутренней яремной вены у военнослужащего в военно-полевом госпитале**  
Д.С. Васильев, А.Н. Казанцев, В.В. Колесников, Р.П. Якимовичус, А.Г. Шишкин, Ж.М. Беляй, Р.Р. Тенишев, В.Н. Холматов

**РАДИОБИОЛОГИЯ**

**Когорта работников ПО «Маяк»: характеристика и основные результаты эпидемиологических исследований**  
И.С. Кузнецова, М.Э. Сокольников, Н.Р. Кабирова, Ю.В. Царева, Е.В. Денисова, П.В. Окатенко

**Перспективы использования альфа-2-макроглобулина как противолучевого средства**  
В.Н. Зорина, Е.А. Евдокимова

**ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ**

**Безопасность и эффективность терапии первичной гипероксалурии 1-го типа с использованием малых интерферирующих РНК-агентов (лумасиран): систематический обзор**  
С. Наджафи, Ф. Абасабади, М.С. Сагафи, Ф. Коcрави, М. Рахманян

**СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА**

**Изучение гормонального статуса и метаболизма костной ткани у несовершеннолетних спортсменок с первичной аменореей**  
Е.П. Исаева, П.Л. Окороков, С.А. Столярова, И.В. Зябкин, М.Р. Исаев

**MAIN TOPIC:**  
**CURRENT ISSUES IN TOXICOLOGY**

**441** Evaluation of acute toxicity and pharmacokinetics of a natural phaeosphaeride A derivative in laboratory rodents  
V.V. Abzianidze, N.V. Skvortsov, G.V. Karakashev, P.P. Belyukov, D.S. Suponina, V.O. Musatova, A.S. Bogachenkov, D.V. Krivorotov

**453** Anticonvulsant activity of original valproic acid aminoethers in cholinesterase inhibitor poisoning  
A.V. Belskaya, A.S. Melekhova, V.N. Zorina, A.Ya. Bespalov, M.V. Melnikova, A.A. Bondarenko

**462** Health risks to the population associated with poisoning by neurotropic toxicants (analytical review)  
P.K. Potapov, E.B. Shustov, M.V. Melnikova, A.V. Belskaya, V.F. Ostrov, K.V. Masterova, V.A. Basharin, I.V. Markin, N.S. Noskov

**475** Effect of general hyperthermia and local cooling on fentanyl tolerance in rats  
Ju.Ju. Ivnitsky, O.A. Vakunenkova, A.I. Golovko, N.V. Lapina, V.L. Rejniuk

**EMERGENCY RESPONSE ORGANIZATION**

**483** On the issue of legal regulation and methodological support for the activities of joint medical teams of FMBA of Russia  
M.A. Ratmanov, A.Ya. Fisun

**490** Application of modified packing in the combination treatment of extensive traumatic liver injuries  
A.K. Vorontsov, Yu.A. Parhisenko, E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov, A.A. Bezaltnyykh

**500** Removal of a metal fragment and floating thrombus from the internal jugular vein of a serviceman in a field hospital  
D.S. Vasiliev, A.N. Kazantsev, V.V. Kolesnikov, R.P. Yakimavichus, A.G. Shishkin, Zh.M. Belyai, R.R. Tenishev, V.V. Kholmatov

**РАДИОБИОЛОГИЯ**

**505** Mayak worker cohort: characteristics and key results of epidemiological studies  
I.S. Kuznetsova, M.E. Sokolnikov, N.R. Kabirova, Yu.V. Tsareva, E.V. Denisova, P.V. Okatenko

**516** Prospects for the use of alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent  
V.N. Zorina, E.A. Evdokimova

**INNOVATIVE THERAPIES**

**525** Safety and efficacy of small interfering RNA agents (lumasiran) in therapy for primary hyperoxaluria type 1: A systematic review  
S. Najafi, F. Abasabadi, M.S. Saghafi, F. Khosravi, M. Rahamanian

**SPORTS MEDICINE**

**536** Study of hormonal status and bone metabolism in underage female athletes with primary amenorrhea  
E.P. Isaeva, P.L. Okorokov, S.A. Stolyarova, I.V. Zyabkin, M.R. Isaev

**Травмы и повреждения крупных суставов у несовершеннолетних спортсменов. Терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай**  
И.В. Зябкин, И.В. Панкратов, А.М. Ковалькова, В.В. Хижникова, Е.В. Завалева, В.А. Мухортых

**Влияние стоматологических и ортодонтических заболеваний на физическую работоспособность и выносливость спортсменов-единоборцев высокого класса**  
Ж.И. Русак, А.Л. Багинский, Е.В. Милашенко, В.В. Петрова, А.А. Артамонов

#### АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И МОРСКАЯ МЕДИЦИНА

**Сравнительная оценка протеомной регуляции состояния костной ткани в 21-суточной антиортостатической гипокинезии (-6°) и 21-суточной «сухой» иммерсии**  
Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова, Д.Н. Каширина, И.М. Ларина

#### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**Актуальные вопросы оценки ожидаемого профессионального долголетия работников**  
М.Ю. Калинина, А.А. Косенков, Е.Ю. Мамонова

#### НЕЙРОБИОЛОГИЯ

**Диагностическая значимость субклинической эпилептиформной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера**  
С.Г. Бурд, А.Н. Боголепова, А.В. Лебедева, Ю.В. Рублева, Е.А. Коваленко, Е.В. Махнович, Н.А. Осиновская, Е.А. Гилева, Н.В. Пантина, И.И. Ковалева

#### ГЕМАТОЛОГИЯ

**Определение предикторов неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с COVID-19 на основании исследования системы гемостаза**  
О.Ю. Матвиенко, О.А. Смирнова, О.Г. Головина

**542 Injuries and damage to large joints in underage athletes.**

**Therapy with platelet-rich plasma. A clinical case**

I.V. Zyabkin, I.V. Pankratov, A.M. Kovalkova, V.V. Khizhnikova, E.V. Zavaleva, V.A. Mukhortykh

**550 Influence of dental and orthodontic diseases on physical performance and endurance of high-class combat sports athletes**

Zh.I. Rusak, A.L. Baginsky, E.V. Milashenko, V.V. Petrova, A.A. Artamonov

#### AEROSPACE AND MARITIME MEDICINE

**558 Comparative assessment of proteomic regulation of bone tissue during 21-day head-down bed rest (-6°) and 21-day dry immersion**

L.Kh. Pastushkova, A.G. Goncharova, D.N. Kashirina, I.M. Larina

#### PREVENTIVE MEDICINE

**569 Current issues in assessing the expected professional longevity of employees**

M.Yu. Kalinina, A.A. Kosenkov, E.Yu. Mamonova

#### NEUROBIOLOGY

**578 Diagnostic significance of subclinical epileptiform activity in patients with Alzheimer's disease**

S.G. Burd, A.N. Bogolepova, A.V. Lebedeva, Yu.V. Rubleva, E.A. Kovalenko, E.V. Makhnovich, N.A. Osinovskaya, E.A. Gileva, N.V. Pantina, I.I. Kovaleva

#### HEMATOLOGY

**587 Determination of predictors of adverse disease outcome in patients with COVID-19 based on hemostasis system analysis**

O.U. Matvienko, O.A. Smirnova, O.G. Golovina

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-303>

УДК 615.015:547.8



## ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОИЗВОДНОГО ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А НА ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНАХ

В.В. Абзианидзе<sup>✉</sup>, Н.В. Скворцов, Г.В. Каракашев, П.П. Бельтюков, Д.С. Супонина, В.О. Мусатова, А.С. Богаченков, Д.В. Криворотов

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

**Введение.** Определение метаболизма и фармакокинетики является важным условием при разработке любого лекарственного препарата, в том числе противоракового феосферида А (РРА), который относится к группе природных соединений, обладающих противоопухолевыми свойствами, и был впервые выделен из эндофитного гриба FA39 гарвардскими учеными (Клауди и его коллегами) в 2006 году. Объектом исследования выбрано соединение AV6 — производное природного феосферида А.

**Цель.** Изучение острой токсичности и особенностей фармакокинетики полусинтетической субстанции AV6 на платформе природного фитотоксина феосферида А, обладающего противоопухолевыми свойствами, при однократном внутрижелудочном введении соединения AV6 на лабораторных грызунах.

**Материалы и методы.** Исследование острой токсичности AV6 выполнено на самцах мышей Balb/c (30 самцов были разделены на 5 групп по 6 животных в каждой группе). Контрольной группе однократно внутрижелудочно вводили растворитель (масляно-спиртовую эмульсию в объеме 300 мкл), четыре группы (экспериментальные животные) получали AV6 в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг м.т. Оценивали динамику массы тела животных, рассчитывали массовые коэффициенты органов. Исследования фармакокинетики выполнены при однократном внутрижелудочном введении AV6 в дозе 25 мг/кг м.т. аутбредным крысам-самцам Wistar. Доза AV6 для фармакокинетического исследования рассчитана на основании данных об острой токсичности с учетом коэффициента межвидового переноса. Для количественного определения AV6 в плазме крови и моче использован МС/МС метод. Статистический анализ проведен с использованием ПО GraphPad Prism 5.

**Результаты.** На основании данных об острой токсичности при внутрижелудочном введении производное феосферида А — AV6 можно отнести к 3-му классу опасности (гибель животных наблюдалась исключительно в группе 2000 мг/кг м.т.). При визуальной оценке внутренних органов явных макроскопических признаков патологии выявлено не было. Также не было обнаружено статистически значимых изменений массовых коэффициентов внутренних органов экспериментальных животных по сравнению с контролем. Разработана процедура количественного определения AV6 на основе ВЭЖХ-МС/МС анализа. Определены метаболиты, образующиеся в организме крыс *in vivo*. При сравнении хроматограмм плазмы крови крысы через 1 час после внутрижелудочного введения AV6 и спустя 10 часов после введения установлено, что через час после введения пик AV6 по интенсивности в 20 раз превосходил пик M2. Однако через 10 часов интенсивность пика AV6 уменьшилась, в то время как интенсивность пика метаболита M2 увеличилась.

**Выводы.** Соединение AV6 относится к умеренно опасным веществам. Данные о структуре метаболитов AV6, производного природного феосферида А, полученные в ходе фармакокинетического исследования на крысах, свидетельствуют о невысокой скорости метаболизма вещества, что обусловлено преимущественно химическими превращениями у атома азота лактамного цикла, в результате чего образуются метаболиты, которые могут выделяться в составе мочи. Наиболее вероятными механизмами таких превращений являются окислительное деацетилирование и следующий за ним гидролиз. Выполненное доклиническое исследование по оценке острой токсичности AV6, его метаболизма и фармакокинетики является одним из этапов для переноса полученных ранее авторами данных о противоопухолевом потенциале этого производного природного феосферида А и дальнейшей реализации исследований *in vivo*.

**Ключевые слова:** природный феосферида А; фармакокинетика; метаболизм; острая токсичность; ВЭЖХ-МС анализ

**Для цитирования:** Абзианидзе В.В., Скворцов Н.В., Каракашев Г.В., Бельтюков П.П., Супонина Д.С., Мусатова В.О., Богаченков А.С., Криворотов Д.В. Оценка острой токсичности и фармакокинетики производного природного феосферида А на лабораторных грызунах. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):441–452. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-303>

**Финансирование:** исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено этическим комитетом ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России (протокол № 3 от 18.07.2023), выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Животных содержали в соответствии с ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 2016 г.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>✉</sup> Абзианидзе Виктория Вадимовна [vyaavv@mail.ru](mailto:vyaavv@mail.ru)

**Статья поступила:** 27.03.2025 **После доработки:** 18.06.2025 **Принята к публикации:** 24.08.2025 **Online first:** 08.10.2025

## EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND PHARMACOKINETICS OF A NATURAL PHAEOSPHAERIDE A DERIVATIVE IN LABORATORY RODENTS

Victoria V. Abzianidze<sup>✉</sup>, Nikita V. Skvortsov, Georgii V. Karakashev, Petr P. Beltyukov, Diana S. Suponina, Valeriya O. Musatova, Alexander S. Bogachenkov, Denis V. Krivorotov

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningrad Region, Russia

© В.В. Абзианидзе, Н.В. Скворцов, Г.В. Каракашев, П.П. Бельтюков, Д.С. Супонина, В.О. Мусатова, А.С. Богаченков, Д.В. Криворотов, 2025

**Introduction.** The determination of metabolism and pharmacokinetics is an essential requirement in the development of any drug. Phaeosphaeride A (PPA) is an anticancer agent belonging to the group of natural compounds with antitumor properties, which was first isolated from the endophytic fungus FA39 by Harvard scientists (Claudy et al.) in 2006. In this study, we investigate compound AV6, which is a derivative of natural phaeosphaeride A.

**Objective.** To study the acute toxicity and pharmacokinetic characteristics of the semi-synthetic substance AV6 obtained based on phaeosphaeride A, a natural phytotoxin with antitumor properties, following a single intragastric administration of AV6 in laboratory rodents.

**Materials and methods.** The acute toxicity of AV6 was studied using 30 male Balb/c mice, which were divided into five groups of six animals each. The control group received a single intragastric administration of a solvent (oil-alcohol emulsion, 300  $\mu$ L volume), while four experimental groups received AV6 at doses of 5, 50, 300, and 2000 mg/kg bw. Body weight dynamics were evaluated, and organ mass coefficients were calculated. The pharmacokinetic study was performed following a single intragastric administration of AV6 at a dose of 25 mg/kg bw to outbred male Wistar rats. The AV6 dose for the pharmacokinetic study was determined based on acute toxicity data, accounting for the inter-species conversion factor. Quantitative determination of AV6 in blood plasma and urine was performed using the MS/MS method. Statistical analysis was conducted using GraphPad Prism 5 software.

**Results.** According to the acute toxicity data following intragastric administration, the AV6 phaeosphaeride A derivative can be classified as hazard class 3 (animal mortality was observed exclusively in the 2000 mg/kg bw group). Visual examination of internal organs revealed no apparent macroscopic signs of pathology. No statistically significant changes in the mass coefficients of internal organs were detected in experimental animals compared to controls. A quantitative determination procedure for AV6 was developed based on HPLC-MS/MS analysis. Metabolites formed in rats *in vivo* were identified. A comparison of rat blood plasma chromatograms 1 h and 10 h after intragastric AV6 administration showed that, after 1 h, the AV6 peak intensity was 20 times higher than the M2 peak. However, after 10 h, the AV6 peak intensity decreased, while the metabolite M2 peak intensity increased.

**Conclusion.** Compound AV6 is classified as a moderately hazardous substance. Data on the structure of AV6 metabolites (a derivative of natural phaeosphaeride A) obtained during pharmacokinetic studies in rats indicate a relatively low metabolic rate of the compound. This is primarily due to chemical transformations at the nitrogen atom of the lactam ring, resulting in metabolites that may be excreted in urine. The most probable mechanisms of these transformations are oxidative deacylation followed by hydrolysis. The completed preclinical study evaluating the acute toxicity, metabolism, and pharmacokinetics of AV6 represents a crucial step in translating previous findings on the antitumor potential of this derivative of natural phaeosphaeride A and advancing *in vivo* research.

**Keywords:** natural phaeosphaeride A; pharmacokinetics; metabolism; acute toxicity; HPLC-MS analysis

**For citation:** Abzianidze V.V., Skvortsov N.V., Karakashev G.V., Beltyukov P.P., Suponina D.S., Musatova V.O., Bogachenkov A.S., Krivortov D.V. Evaluation of acute toxicity and pharmacokinetics of a natural phaeosphaeride A derivative in laboratory rodents. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):441–452. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-303>

**Funding:** the study was performed without any financial support.

**Compliance with ethical principles:** the study protocol received ethical approval from the Institutional Review Board (protocol No. 3 of 18.07.2023), the study was conducted in compliance with bioethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Animals were maintained in accordance with GOST 33215-2014 "Guidelines for the Housing and Care of Laboratory Animals" (2016).

**Potential conflict of interest:** the authors declare no potential conflicts of interest.

✉ Victoria V. Abzianidze [vvaavy@mail.ru](mailto:vvaavy@mail.ru)

**Received:** 27 Mar. 2025 **Revised:** 18 June 2025 **Accepted:** 24 Aug. 2025 **Online first:** 8 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания, наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, продолжают прочно удерживать лидирующие позиции среди причин смертности. По прогнозу ВОЗ в ближайшие 20 лет заболеваемость раком возрастет на 70%, становясь причиной почти каждой шестой смерти в мире [1].

На протяжении последних 50 лет главным способом лечения рака остается химиотерапия, несмотря на серьезные побочные эффекты. К ним следует отнести множественную лекарственную устойчивость, гепатотоксичность, которая до недавнего времени была практически неотделима от химиотерапии, и ряд других факторов<sup>1</sup> [2]. Причины, обуславливающие многочисленные побочные реакции, лежат в сфере научных интересов молекулярной биологии, цитологии, генетики и других.

Перспективность разработки любого противоопухолевого препарата зависит от понимания его

молекулярных механизмов действия, особенностей специфического воздействия на опухоль и ее микрокружение, фармакокинетических особенностей, токсичности и безопасности лекарственного препарата и др. Одной из проблем при разработке противоопухолевых препаратов является необходимость достижения *in vivo* концентрации для полноценного терапевтического эффекта<sup>2</sup>. Необходимой информацией при разработке являются также данные о системном воздействии потенциального противоопухолевого препарата у животных, используемых при токсикологической оценке прототипа лекарственного средства, для экстраполяции дозировки для человека<sup>3</sup>.

Доклиническими исследованиями при разработке лекарственных препаратов показано изучение особенностей фармакокинетики на животных, позволяющей дать оценку выяснения наиболее благоприятного профиля эффективности и безопасности вещества. В прошлом такие исследования проводили главным

<sup>1</sup> Luellman H, Mohr K, Hein L. *Pocket atlas of pharmacology*. 4th ed. Thieme; 2011.

<sup>2</sup> Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2023 г. Научный совет РАН по медицинской химии, Отделение химии и наук о материалах РАН, 2024. 41 с.

<sup>3</sup> Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) CPMP/ICH/286/95 (2009). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human medicines evaluation unit.

образом с использованием радиоактивно меченых соединений. В последние два десятилетия широко распространены аналитические подходы, основанные на применении тандемной масс-спектрометрии (MC/MC), которые хорошо зарекомендовали себя как при мониторинге лекарственных средств в клинических лабораториях, так и в доклинических исследованиях при разработке новых лекарственных средств [3].

Ранее нами было показано, что производное природного феосферида А [4] — вещество AV6, (2S,3R,4R)-3-гидрокси-6-метокси-3-метил-7-метилен-2-пентил-4-пирролидин-1-yl-3,4,6,7-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-5(2H)-он [5–10] демонстрировало *in vitro* цитотоксические эффекты в отношении клеток ряда опухолевых линий, а также проявляло ингибирующее действие в отношении главного транспортера ксенобиотиков — белка множественной лекарственной устойчивости MDR1 (P-gp). Наличие собственной противоопухолевой активности и способность снижать скорость элиминации субстратов транспортера MDR1 позволило рассматривать AV6 как перспективное соединение, на основе которого может быть создано противоопухолевое лекарственное средство.

Цель работы — изучение острой токсичности и особенностей фармакокинетики полусинтетической субстанции AV6 на платформе природного фитотоксина феосферида А, обладающей противоопухолевыми свойствами, при однократном внутрижелудочном введении соединения AV6 на лабораторных грызунах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ<sup>4</sup>, национальным стандартом ГОСТ Р 53434-2009<sup>5</sup>, принципами надлежащей лабораторной практики (GLP)<sup>6</sup>, руководством по проведению доклинических исследований<sup>7</sup>. Требования по содержанию и уходу за животными, используемыми в научных целях, соответствуют Директиве 2010/63/EU<sup>8</sup>.

Острую токсичность AV6 изучали на самцах мышей линии Balb/c возрастом 8–10 недель, массой 17,5–19,5 г из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Филиал НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово»).

Исследование острой токсичности AV6 на мышах было выполнено с целью установления уровня доз, не вызывающих острой интоксикации или гибели животных при однократном внутрижелудочном введении масляно-спиртовой эмульсии вещества. Выбор такой формы для введения AV6 связан с необходимостью получения гомогенной смеси и необходимостью повышения биодоступности гидрофобного соединения AV6, поскольку при разбавлении исходных растворов AV6 в других растворителях с последующим разбавлением водой происходило мгновенное выпадение осадка.

Эксперименты по оценке острой токсичности при внутрижелудочном пути введения с определением класса опасности исследуемого вещества выполнены в соответствии с ГОСТ 32644-2014<sup>9</sup>, идентичным международному документу OECD Test Guideline No 423:2001(Acute Oral Toxicity — Acute Toxic Class Method, IDT).

Эмульсию AV6 для внутрижелудочного введения готовили путем растворения навески вещества в минимальном объеме этанола (10–72 мкл, в зависимости от требуемого количества AV6) и последующего добавления масляно-спиртовой смеси таким образом, чтобы объем введения всегда составлял 300 мкл. Конечная концентрация AV6 в эмульсии зависела от массы животного и от дозы, используемой в эксперименте, концентрация этанола в препарате составляла ~23%. Добавление масла к спиртовому раствору AV6 позволило получить гомогенную смесь и таким способом обеспечить однотипные условия дозирования для целей исследования. Корм отнимали за 2 ч до введения препарата и вновь предоставляли доступ к корму по истечении 2 ч после введения. Внутрижелудочное введение выполняли с использованием желудочного зонда для мышей и шприца.

Все подопытные животные (30 самцов) были разделены на 5 групп по 6 животных в каждой группе. Контрольной группе внутрижелудочно вводили растворитель (масляно-спиртовую эмульсию в объеме 300 мкл), четыре группы (экспериментальные животные) получали AV6 в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг м.т.

Наблюдение за животными осуществляли в течение первых 30 мин после введения дозы, затем периодически в течение первых 24 ч и ежедневно в общей сложности в течение 14 сут с целью регистрации любых клинических признаков токсичности или смертности. Массу тела животных измеряли через сутки после введения и в конце каждой недели наблюдения. По окончании эксперимента через 14 сут была проведена оценка общетоксического действия AV6. Для этого от всех выживших животных получали образцы крови, подвергали цервикальной дислокации, извлекали внутренние органы: сердце, легкие, печень, почки, селезенку и тимус для оценки их внешнего вида и определения масс с целью расчета массовых коэффициентов органов (коэффициент рассчитан как отношение масса органа (г) / масса тела (г) × 100).

Оценку фармакокинетики AV6 провели на пяти аутбредных крысах-самцах Wistar массой 350–380 г из питомника лабораторных животных «Рапполово».

Все животные перед началом эксперимента проходили карантин и адаптацию к условиям вивария. Грызунов содержали по 5 животных в одной клетке в условиях свободного доступа к пище и воде. В качестве корма использован полнорационный гранулированный корм «ЧАРА» для лабораторных грызунов. В помещениях для животных поддерживали цикл день/ночь (12/12 ч), температуру 20–26 °C и влажность от 30 до 70%.

<sup>4</sup> Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

<sup>5</sup> ГОСТ Р 53434-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ; 2010.

<sup>6</sup> Good laboratory practice: OECD principles and guidance for compliance monitoring. 2005.

<sup>7</sup> Миронов АН, редактор. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.

<sup>8</sup> European Parliament and Council. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council of 22 Sept. 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union. 2010; 276:33–79.

<sup>9</sup> ГОСТ 32644-2014. Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая первичная токсичность — метод определения класса острой токсичности. М.: Стандартинформ; 2015.

Катетеризацию яремной вены крыс, использованных в фармакокинетических исследованиях, выполняли под ингаляционным наркозом газовой смесью (5% изофлуран в воздухе) на установке Univentor 410 Anaesthesia Unit (Univentor Ltd, Мальта). Животных укладывали на спину и фиксировали передние и задние лапы пластирем на поверхности операционного столика с подогревом и освещением. После обеспечения хирургического доступа к *v. jugularis externa* и наложения краиальной лигатуры на сосуд выполняли катетеризацию. Катетер вводили в вену по направлению к сердцу до тех пор, пока кольцо катетера не достигало места разреза сосуда. В этом случае конец катетера оказывался в достаточной близости от входа в правое предсердие.

Затем катетер фиксировали в сосуде с использованием оставшихся концов ранее наложенной краиальной лигатуры. После закрепления в сосуде катетер подкожно выводили на холку, а затем через небольшой разрез (~1 см) фиксировали катетер дорсально между лопаток. После ушивания разрезов на животное надевали шлейку, через которую свободный конец катетера выводили для подключения к прибору автоматического отбора крови Accusampler. В этих условиях крысу содержали в специальной клетке с минимальными ограничениями в подвижности. Промывка катетера в течение всего периода после катетеризации проводилась автоматически по программе один раз в 30 мин физиологическим раствором с добавлением гепарина (16 ЕД/мл) в объеме 20 мкл. До начала фармакокинетических исследований после операции проходило не менее 36 ч, чтобы обеспечить восстановление животных и минимизировать влияние операционной травмы и средства для наркоза на процессы всасывания, метаболизма и элиминации исследуемого вещества.

#### Фармакокинетические исследования

Исследования фармакокинетики выполнены при однократном внутрижелудочном введении гарантированно безопасной дозы AV6 (25 мг/кг м.т.) в масляно-спиртовой эмульсии, которая была выбрана на основании результатов исследования острой токсичности на мышах, с учетом известных межвидовых коэффициентов пересчета на крыс.

Перед введением препарата от всех крыс были получены фоновые образцы крови по 0,2 мл. Система Accusampler, использованная для прижизненного отбора образцов крови, обеспечивает периодическую промывку капилляров и клапанов прибора физиологическим раствором, содержащим гепарин (16 ЕД/мл), и позволяет отбирать цельную кровь в заданном объеме 200 мкл без разбавления. После каждого отбора порции крови объем возмещается автоматически физиологическим раствором, содержащим гепарин. Автоматический отбор образцов крови выполнен через 20, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24 и 48 ч. Пробирки с образцами центрифугировали (5 мин, 11 000 об/мин) при комнатной температуре. Надсадочную жидкость (около 100 мкл) отбирали механическим дозатором в пробирки типа Eppendorf, замораживали и сохраняли для последующего анализа при температуре -80 °C не более двух месяцев.

Образцы мочи (0,3–0,5 мл) собирали интервально до введения препарата, а также через 8, 24 и 48 ч после введения. Полученные образцы центрифугировали (3 мин, 14 000 об/мин) для удаления нерастворимых осадков. Супернатант отбирали механическим дозатором в пробирки типа Eppendorf, замораживали и хранили при температуре -80 °C не более 2 мес. Центрифугирование выполняли на центрифуге Hermle Z160M с угловым ротором (радиус ротора — 8,5 см).

При исследовании особенностей фармакокинетики AV6 и его потенциальных метаболитов определяли следующие показатели: значение константы элиминации ( $k_e$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0 \rightarrow 48}$ ), объем распределения ( $V_d$ ), общий клиренс в фазе элиминации ( $CL_{tot}$ ).

#### Пробоподготовка мочи и плазмы крови для определения AV6 и метаболитов

В пробирки типа Eppendorf объемом 2,0 мл вносили по 0,05 мл анализируемой пробы (плазмы крови или мочи), затем добавляли по 0,15 мл ацетонитрила, тщательно перемешивали на вортексе (BioSan FVL-2400n) и центрифугировали 3 мин при 14 000 об/мин. Надсадочную жидкость переносили в хроматографическую виалу со вставкой 0,2 мл. Виалы помещали в автодозатор хроматографа. Объем вводимой пробы составлял 0,005 мл.

Определение AV6 и его метаболитов проводили на жидкостном хроматографе UltiMate 3000, оснащенном автодозатором с масс-селективным детектором Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении и программным обеспечением для управления и обработки данных «Xcalibur».

Для количественного определения и точного подтверждения наличия препарата в плазме крови или моче использовали МС/МС метод, где подтверждающим фактором наличия препарата AV6/метаболитов в сложной матрице (плазма крови или моча) являлось наличие трех продукт-ионов, характерных для анализируемого препарата. С учетом предварительного характера исследования, главной целью которого являлось выявление AV6 и потенциальных метаболитов, валидация метода количественного определения в полном объеме не проводилась. Образец AV6 для получения калибровочных проб был предварительно проанализирован с использованием ЯМР на установке Bruker AVANCE III 400 MHz NMR спектрометр. Его чистота составила не менее 99%.

Для приготовления калибровочных проб в пробирку Eppendorf вместимостью 2,0 мл дозатором вносили по 0,495 мл плазмы крови или мочи и по 0,005 мл раствора AV6 (1 мг/мл) в метаноле. Полученные образцы плазмы крови или мочи содержали препарат AV6 в концентрации 10 мкг/мл. Методом последовательных разбавлений (к 0,45 мл плазмы крови или мочи добавляли 0,05 мл приготовленного раствора AV6) полученные растворы имели концентрации AV6 1, 0,1 и 0,01 мкг/мл.

В пробирку Eppendorf вместимостью 2,0 мл механическим дозатором вносили по 0,05 мл каждой калибровочной пробы (плазмы крови или мочи), затем добавляли по 0,15 мл ацетонитрила, тщательно

перемешивали и центрифугировали (3 мин, 14 000 об/мин). Надосадочную жидкость переносили в хроматографическую виалу со вставкой 0,2 мл. Виалы помещали в автодозатор хроматографа. Объем вводимой пробы — 0,005 мл.

### Условия хроматографического разделения

Анализ проведен на хроматографической колонке ZorbaxSB-C8 (Agilent) длиной 150 мм, диаметром 4,6 мм, диаметр частиц сорбента 1,8 мкм.

Подвижная фаза состояла:

компонент А — 0,1% раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде;

компонент В — 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле категории для градиентной ВЭЖХ. Режим хроматографического элюирования — градиентный; соотношение компонентов подвижной фазы приведено в таблице 1.

Исследование выполнено при скорости потока элюента 0,4 мл/мин, температуре термостата колонки 35 °C, объем вводимой пробы составил 5,0 мкл, время анализа — 14 мин.

### Параметры масс-спектрометрического детектирования

Исследование выполнено при следующих условиях работы масс-спектрометрического детектора Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении: поток газа-осушителя — 45 усл. ед.; поток вспомогательного газа — 20 усл. ед.; давление на распылителе — 35 psi; температура газа-осушителя — 350 °C; температура вспомогательного потока — 400 °C; напряжение на капилляре — 3500 В. Детектирование выполнено в режиме сканирования по полному ионному току (SCAN), регистрации ионов в диапазоне *m/z* от 60 до 900 а.е.м. на протяжении всего анализа (при положительной ионизации).

Режим источника ионизации: ионизация электростатическим распылением при атмосферном давлении.

Режим детектирования: детектирование при положительной ионизации в режиме MC и MC/MC при высоком разрешении.

Полярность детектируемых ионов: детектирование положительных ионов.

Режим сканирования: диапазон детектируемых масс, *m/z* 60–950 а.е.м., напряжение в камере столкновений — 25 усл. ед.

В режиме MC высокого разрешения масс-хроматограммы снимали по точным массам молекулярных ионов соединений, приведенных выше. Статистический анализ проведен с использованием ПО GraphPad Prism 5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Острая токсичность при внутрижелудочном применении AV6

В ходе эксперимента гибель животных наблюдали исключительно в группе 2000 мг/кг (три мыши (50%) погибли на 2-е сут после введения AV6). На этом основании можно отнести изучаемое производное феосферида А (AV6) к 3-му классу опасности<sup>10</sup>, т.к. значение  $LD_{50}$  для AV6 в форме масляно-спиртовой эмульсии при внутрижелудочном применении, судя по полученным данным, близко к максимальной из исследованных доз 2000 мг/кг.

Измерения массы тела животных в экспериментальных группах показали, что масса тела у животных не зависела существенно от воздействия AV6 при внутрижелудочном применении. Результаты измерений массы мышей и массовых коэффициентов внутренних органов представлены в таблицах 3 и 4.

По результатам визуальной оценки внутренних органов явных макроскопических признаков патологии выявлено не было. Также не было обнаружено статистически значимых изменений массовых коэффициентов внутренних органов экспериментальных животных по сравнению с контролем.

### Исследование фармакокинетики AV6 и выявление его метаболитов

Исследования фармакокинетики AV6 и выявление его потенциальных метаболитов проводили после однократного внутрижелудочного введения AV6 (25 мг/кг м.т.). Данные об изменении концентрации AV6 обрабатывали с использованием бескомpartmentного подхода.

**Таблица 1.** Соотношение компонентов подвижной фазы

Время, мин	Компонент, %	
	A	B
0,00	60	40
0,50	60	40
7,00	10	90
10,00	10	90
10,10	60	40
14,00	60	40

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Таблица 2.** Условия фрагментирования AV6

Масса [m/z]	Формула [M]	Вид	Полярность	(N)CE	(N)CE тип	Комментарий
351,22783	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	+ H	Positive	25	NCE	AV6

Таблица составлена авторами по собственным данным

<sup>10</sup> Test Guideline 423. OECD guideline for testing of chemicals. Acute oral toxicity — Acute toxic class method. 2002b. OECD, Sep. 2021.

Таблица 3. Результаты оценки массы тела животных (г)

Период наблюдения	Группы животных				
	Контроль n = 6	5 мг/кг n = 6	50 мг/кг n = 6	300 мг/кг n = 6	2000 мг/кг* n = 6
1-й день	18,7 ± 0,7	20,0 ± 0,3	18,1 ± 0,6	19,0 ± 0,7	18,3 ± 0,7
Неделя 1	18,9 ± 0,8	20,1 ± 0,1	19,3 ± 0,4	19,4 ± 0,9	18,4 ± 1,6
Неделя 2	19,2 ± 0,8	20,4 ± 0,4	19,0 ± 0,5	19,6 ± 1,0	19,1 ± 1,4

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: \* — данные приведены для выживших животных (n = 3); данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения (M ± m).

Таблица 4. Массовые коэффициенты внутренних органов

Орган	Группы животных				
	Контроль n = 6	5 мг/кг n = 6	50 мг/кг n = 6	300 мг/кг n = 6	2000 мг/кг n = 3
Сердце	0,54 ± 0,06	0,50 ± 0,03	0,57 ± 0,06	0,53 ± 0,08	0,58 ± 0,04
Печень	5,16 ± 0,33	5,05 ± 0,30	4,86 ± 0,16	4,86 ± 0,36	5,57 ± 0,15
Почки	0,71 ± 0,07	0,70 ± 0,04	0,66 ± 0,05	0,68 ± 0,05	0,76 ± 0,07
Селезенка	0,53 ± 0,10	0,59 ± 0,12	0,49 ± 0,03	0,47 ± 0,03	0,54 ± 0,20
Легкие	1,12 ± 0,32	0,88 ± 0,10	1,00 ± 0,13	0,91 ± 0,15	1,10 ± 0,25
Тимус	0,25 ± 0,06	0,24 ± 0,09	0,25 ± 0,07	0,23 ± 0,06	0,32 ± 0,06

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения (M ± m).

Фармакокинетика абсорбции AV6 при внутрижелудочном введении характеризовалась достаточно быстрым достижением максимальной концентрации на уровне 30 нг/мл, величина  $T_{max}$  составила 30–60 мин. Формальный пересчет на объем циркулирующей крови крыс (58–64 мл/кг веса тела животного) [11, 12] позволяет говорить о том, что в результате абсорбции из желудочно-кишечного тракта около 10–15% от дозы

AV6, введенной внутрижелудочно, поступает в организм подопытных крыс.

Изменение концентрации AV6 в заключительной фазе элиминации характеризовалось экспоненциальным убыванием. Значение  $k_e$  определено из уравнения графика зависимости «концентрация–время» в полулогарифмических координатах для экспериментов, выполненных на пяти животных.

Площадь под кривой «концентрация–время» AUC вычислена с использованием данных о концентрации вещества в крови в диапазоне от 20 мин до 48 ч после введения. Для расчетов использовано правило трапеций. Значение  $Vd$  вычислено с учетом предполагаемой оральной биодоступности (около 15%) AV6. Показатели фармакокинетики при условии внутрижелудочного введения AV6 приведены в таблице 5.

В целом экспоненциальное приближение с достаточной точностью описывает кривые «концентрация–время» для AV6 в фазе элиминации, но надо отметить, что в некоторых экспериментах наблюдали повышение концентрации AV6 в плазме крови в интервале от 2 до 5 ч после введения препарата. Наиболее вероятным объяснением такого характера кривой является перераспределение вещества из крови в гидрофобные пространства (межклеточное пространство) и его последующий повторный выход в циркуляторное русло. Нельзя исключить и возможность связывания с белками крови, которое теоретически может

Таблица 5. Параметры фармакокинетики у крыс после однократного внутрижелудочного введения AV6 в дозе 25 мг/кг м.т.

Параметр	Значение параметра
Константа элиминации ( $k_e$ ), ч <sup>-1</sup>	0,138–0,219
Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), ч	3,2–5,0
Площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-48}$ ), мкг·ч/л	80–98
Объем распределения ( $Vd$ ), л	~50
Общий клиренс в фазе элиминации ( $CL_{tot}$ ), мл/мин	~165

Таблица составлена авторами по собственным данным

повлиять на извлечение AV6 из исследуемого биоматериала.

Снижение концентрации AV6 в фазе элиминации происходит достаточно быстро, о чем свидетельствуют полученные в ходе исследования значения  $k_e$  и  $T1/2$ . Вероятно, это связано с метаболическими превращениями исследованного соединения, что подтверждается данными о присутствии в плазме крови значительного количества метаболита M2 через 10 ч после введения AV6.

Оценка выделения AV6 и его метаболитов с мочой выполнена на основании результатов измерений концентрации вещества в образцах мочи, полученных в процессе интервального сбора в течение 48 ч после внутрижелудочного введения. Суммарное выделение AV6 и метаболитов за сутки (приведенное к примерному суточному объему мочи ~12 мл) может составлять от 750 до 1400 нг, т.е. от 50 до 93% от поступившего в организм препарата (при условии биодоступности на уровне 15% от дозы).

На этом этапе работы получены данные о двух основных метаболитах. На рисунках 2–4 представлены хроматограммы образцов плазмы крови подопытных животных. В образцах, кроме исходного вещества, выявлены его метаболиты M1 и M2.

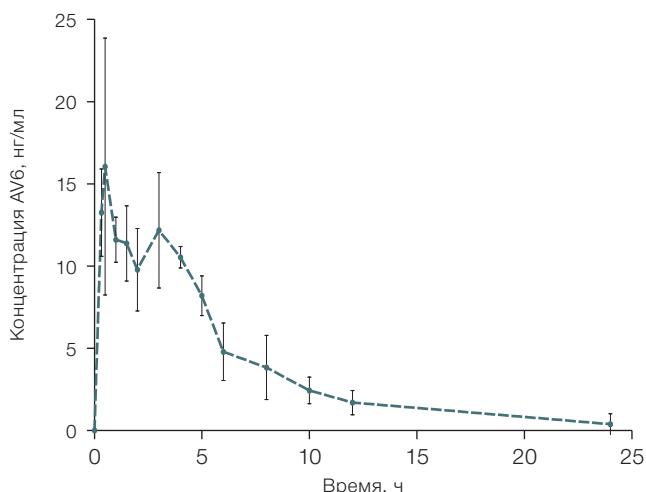


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 1. График зависимости концентрации соединения в плазме крови крыс от времени после однократного внутрижелудочного введения AV6**

**Примечание:** график построен с использованием ПО GraphPad Prism 5; данные представлены в виде среднего значения и величины стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ).

Таблица 6. Молекулярные пики вещества AV6 и его метаболитов (M1 и M2)

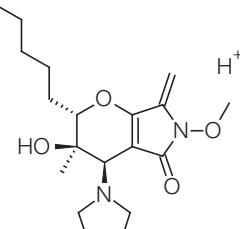
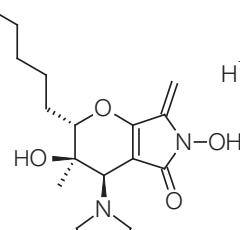
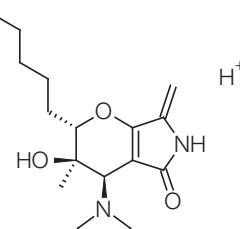
Шифр	Брутто-формула	Молекулярная масса	$m/z$ [M + H] <sup>+</sup>	Структурная формула	Время удерживания RT, мин
AV6	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	350,22056	351,22783		7,68
M1	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	336,20491	337,21218		7,11
M2	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	320,20999	321,21727		6,53

Таблица составлена авторами по собственным данным

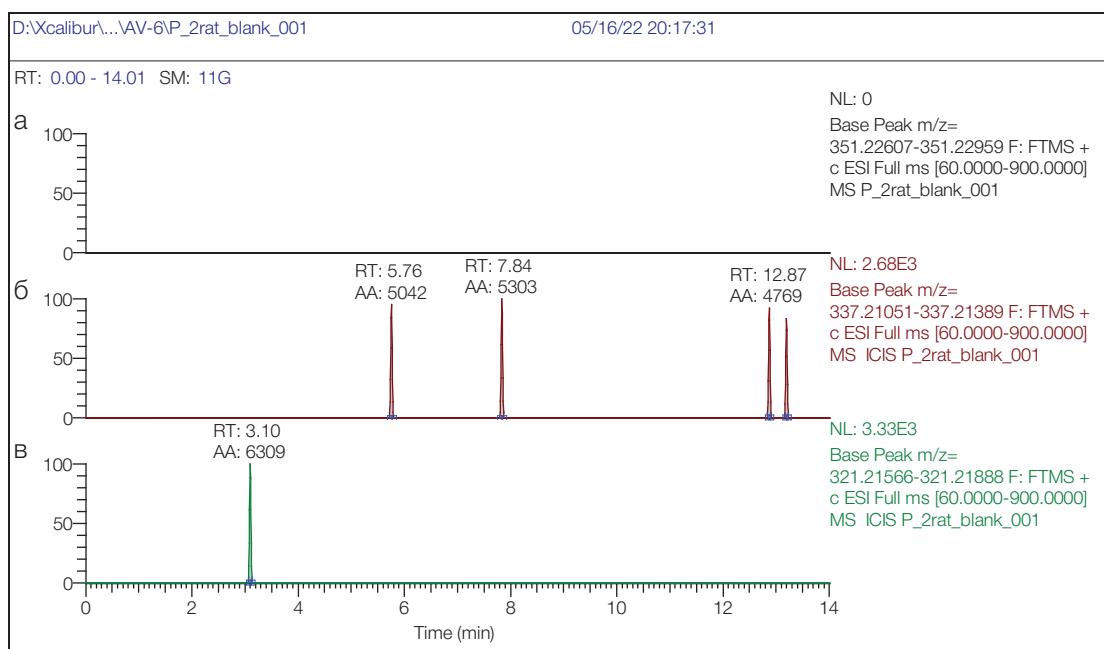


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 2. Хроматограмма фонового образца плазмы крысы:** а — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  351,22783 (AV6); б — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  337,21218 (M1); в — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  321,21727 (M2)

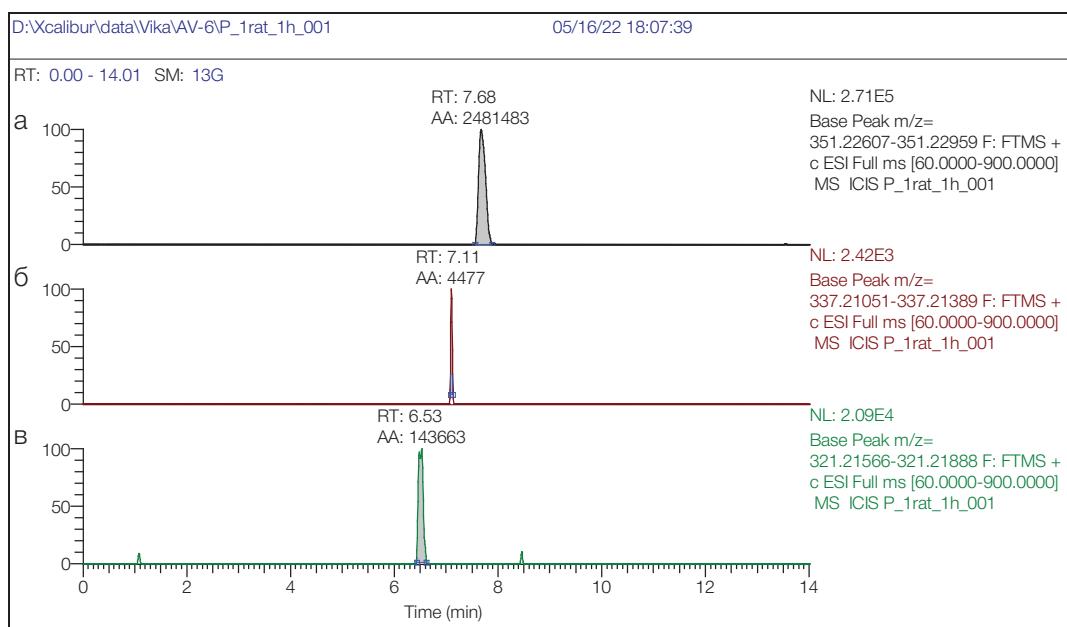


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 3. Хроматограмма плазмы крови крысы через 1 час после однократного внутрижелудочного введения AV6 в дозе 25 мг/кг м.т.:** а — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  351,22783 (AV6); б — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  337,21218 (M1); в — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  321,21727 (M2)

При анализе хроматограмм плазмы крови крыс (до и после внутрижелудочного введения AV6) установлено появление в плазме крови новых соединений и пиков на хроматограмме плазмы крови крысы через 1 ч

после введения (рис. 3), являющихся метаболитами AV6, структура которых приведена в таблице 6.

Наличие AV6 в плазме крови четко видно на рисунке 3а, также выявляли следовые количества

метаболита M1 (рис. 3б) и метаболита M2 (рис. 3в). Время выхода (RT) AV6 составляло 7,68 мин, метаболита M2 — 6,53 мин.

При сравнении хроматограмм плазмы крови крысы через 1 ч после внутрижелудочного введения AV6 (рис. 3) и спустя 10 ч после введения (рис. 4) видно, что через час после введения пик AV6 по интенсивности в 20 раз превосходил пик M2. Однако через 10 ч интенсивность пика AV6 уменьшилась, в то время как интенсивность пика метаболита M2 увеличилась.

Таким образом, метаболит M2 выявлялся по данным хроматографии в интервале от 1 до 10 ч после внутрижелудочного введения AV6. При этом доля M2 через 10 ч после введения препарата превышала AV6. Вероятно, M2 является более стабильным соединением, вместе с тем нельзя исключить, что эффекты AV6 обусловлены действием M2; метаболит M1 в плазме крови не обнаруживается.

#### Результаты определения AV6 и его метаболитов в образцах мочи

На масс-хроматограммах образцов мочи до введения AV6 (рис. 5) через 8 ч после введения (рис. 6) и 24 ч (рис. 7) после введения вещества видно, что в бланковом образце не обнаруживали пики AV6 и его метаболитов (рис. 5), при этом через 8 ч видны пики как AV6, так и пики обоих метаболитов, причем интенсивность (площадь пика) у AV6 ненамного больше площадей пиков метаболитов, что говорит о наличии в моче исходного AV6. AV6 в образцах мочи через 24 ч обнаруживали в следовых количествах, но метаболиты M1 и M2 присутствовали и четко детектировались (рис. 7б, 7в).

В фоновом образце искомые соединения отсутствуют.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное доклиническое исследование по оценке острой токсичности AV6, его метаболизма и фармакокинетики является одним из этапов для переноса полученных ранее данных о противоопухолевом потенциале этого производного природного феосферида А и дальнейшей реализации исследований *in vivo*. Исследованное производное природного феосферида А — AV6 можно отнести к 3-му классу опасности. Не выявлено статистически значимых изменений внутренних органов экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой.

В результате выполненного исследования разработана процедура количественного определения AV6 на основе ВЭЖХ-МС/МС анализа. Впервые получены данные о метаболитах, образующихся в организме крыс. Данные о фармакокинетике препарата AV6 при его внутрижелудочном применении в форме масляно-спиртовой эмульсии позволяют говорить о том, что формальное описание его фармакокинетики может быть выполнено с использованием бескомпартментной модели. По всей видимости, требуется дополнительный анализ его распределения в гидрофобные компартменты с учетом его физико-химических свойств. Сведения о метаболитах AV6, полученные в ходе фармакокинетического исследования на крысах, свидетельствуют о том, что скорость метаболизма вещества невысока и обусловлена главным образом химическими превращениями у атома азота лактамного цикла, в результате чего образуются

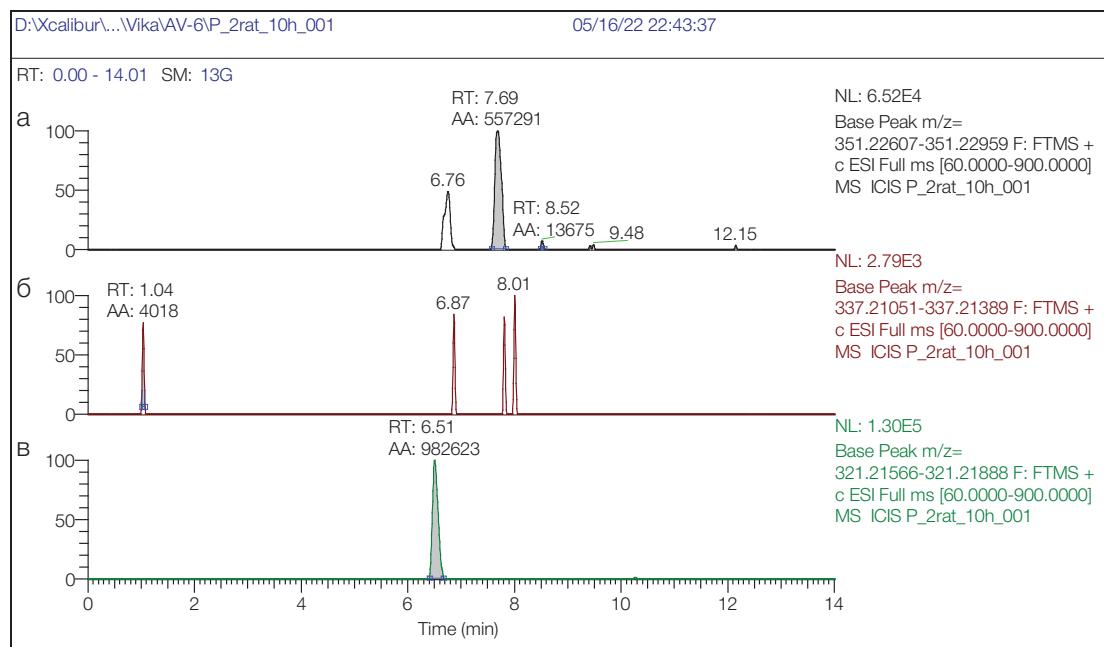


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 4. Хроматограмма плазмы крови крысы через 10 часов после однократного внутрижелудочного введения AV6 в дозе 25 мг/кг м.т.:** а — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  с  $m/z$  351,22783 (AV6); б — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  с  $m/z$  337,21218 (M1); в — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  с  $m/z$  321,21727 (M2)

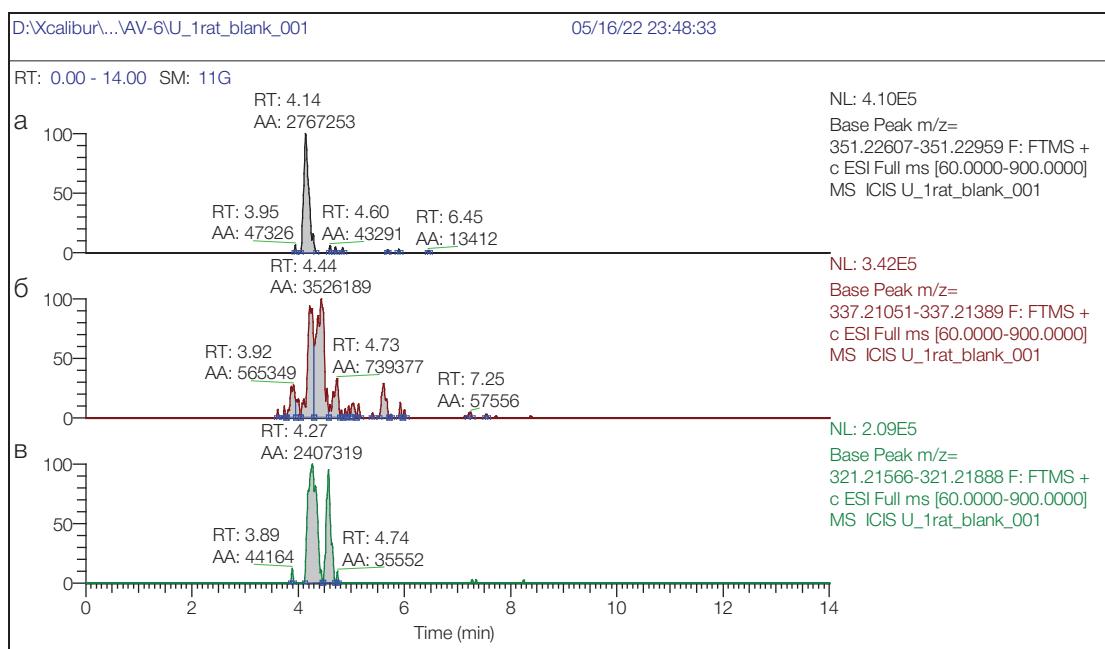


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 5. Хроматограмма фонового образца мочи крысы:** а — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  351,22783 (AV6); б — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  337,21218 (M1); в — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  321,21727 (M2)

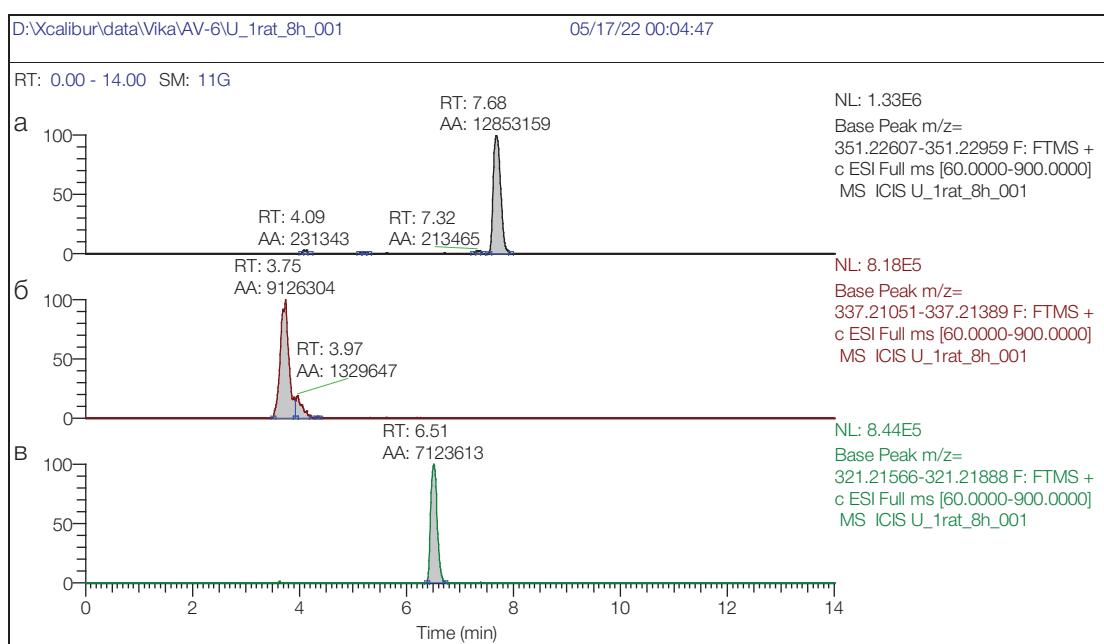


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 6. Хроматограмма образца мочи крысы через 8 часов после однократного внутривеночного введения AV6 в дозе 25 мг/кг м.т.:** а — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  351,22783 (AV6), RT = 7,68 мин; б — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  337,21218 (M1) RT = 3,75 мин; в — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+$  + с  $m/z$  321,21727 (M2) RT = 6,51 мин

метаболиты, которые могут выделяться в составе мочи. Наиболее вероятными механизмами таких

превращений являются окислительное деацетилирование и последующий гидролиз.

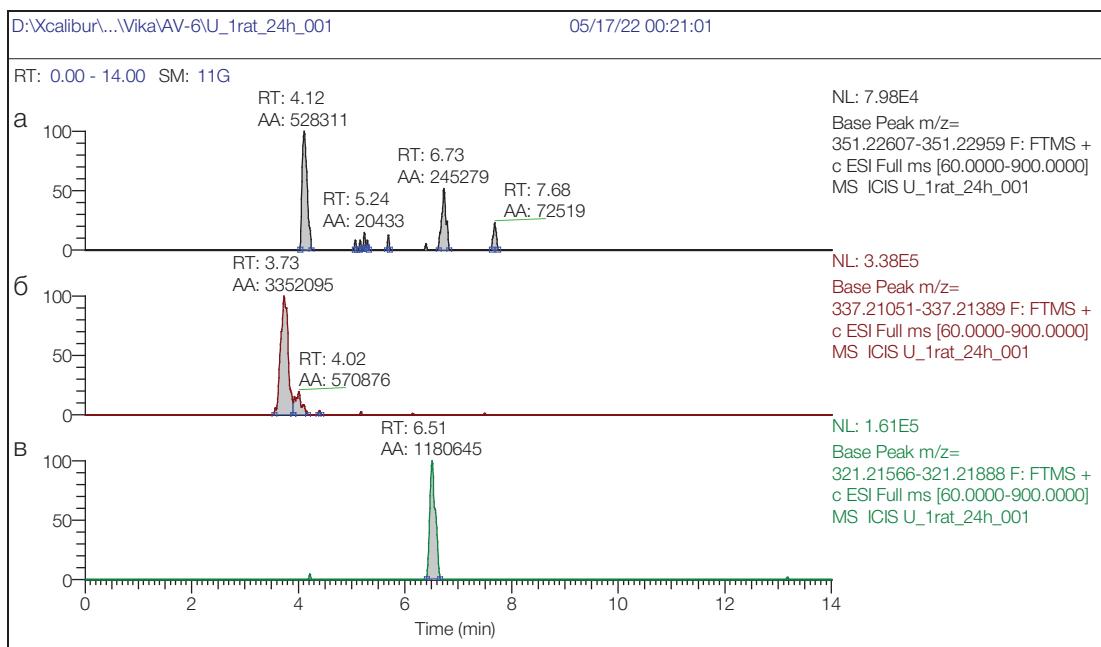


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 7. Хроматограмма образца мочи крысы через 24 часа после однократного внутривенного введения AV6 в дозе 25 мг/кг м.т.: а — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+ + cm/z 351,22783$  (AV6); б — хроматограмма, реконструированная поточной массе иона  $[M + H]^+ + cm/z 337,21218$  (M1); в — хроматограмма, реконструированная по точной массе иона  $[M + H]^+ + cm/z 321,21727$  (M2)**

## Литература / References

1. Moten A, Schafer D, Farmer P, Kim J, Ferrari M. Redefining global health priorities: Improving cancer care in developing settings. *Journal of Global Health*. 2014;4(1):010304. <https://doi.org/10.7189/jogh.04.010304>
2. Delahaye C, Figarol S, Pradines A, Favre G, Mazieres J, Calvayrac O. Early steps of resistance to target therapies in non-small-cell lung cancer. *Cancer*. 2022;14(11):2613. <https://doi.org/10.3390/cancers14112613>
3. Whitmire M, Ammerman J, de Lisi P, Killmer J, Kyle D, Mainstone E, et al. LC-MS/MS Bioanalysis Method Development, Validation, and Sample Analysis: Points to Consider When Conducting Nonclinical and Clinical Studies in Accordance with Current Regulatory Guidances. *Journal of Analytical and Bioanalytical Techniques*. 2011;1(1):S4–001. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.S4-001>
4. Maloney KN, Hao W, Xu J, Gibbons J, Hucul J, Roll D, et al. Phaeosphaeride A, an inhibitor of STAT3-dependent signaling isolated from an endophytic fungus. *Organic Letters*. 2006;8(18):4067–70. <https://doi.org/10.1021/o061556f>
5. Abzianidze VV, Efimova KP, Poluektova EK, Trishin YuG, Kuznetsov VA. Synthesis and characterization of natural phaeosphaeride A and semi-natural phaeosphaeride B derivatives. *Mendeleev Communications*. 2017;27(5):490–2. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.09.020>
6. Abzianidze VV, Zakharenkova S, Kuznetsov VA, Beltyukov P, Moiseeva N, Mejia J, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Phaeosphaeride A Derivatives as Antitumor Agents. *Molecules*. 2018;23(11):3043. <https://doi.org/10.3390/molecules23113043>
7. Abzianidze VV, Moiseeva NI, Suponina DS, Zakharenkova SA, Rogovskaya NYu, Laletina LA, et al. Natural Phaeosphaeride A Derivatives Overcome Drug Resistance of Tumor Cells and Modulate Signaling Pathways. *Pharmaceuticals*. 2022;15(4):395. <https://doi.org/10.3390/ph15040395>
8. Abzianidze VV, Kadochnikov VV, Suponina DS, Skvortsov NV, Beltyukov PP, et al. X-ray structure and in silico molecular docking of a natural phaeosphaeride A derivative for targets associated with kinase cascades. *Mendeleev Communications*. 2023;33:534–6. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.06.030>
9. Абзианидзе ВВ, Бельюков ПП, Захаренкова СА, Кузнецов ВА, Лукина ДС, Уколов АИ и др. Новые производные феосферида, обладающие противоопухолевой активностью, способ получения и применение этих соединений. Патент Российской Федерации № 2748533;2021. Abzianidze VV, Beltyukov PP, Zakharenkova SA, Kuznetsov VA, Lukina DS, Ukolov AI, et al. New phaeosphaeride derivatives with antitumor activity, method for obtaining and application of these compounds. Patent of Russian Federation No. 2748533;2021 (In Russ.). EDN: [HBRZRK](#)
10. Абзианидзе ВВ, Моисеева НИ, Бельюков ПП, Захаренкова СА, Кузнецов ВА, Супонина ДС и др. Новые производные феосферида, обладающие цитотоксической, противоопухолевой активностью и способностью преодолевать лекарственную устойчивость. Патент Российской Федерации № 2809986;2023. Abzianidze VV, Moiseeva NI, Beltyukov PP, Zakharenkova SA, Kuznetsov VA, Suponina DS, et al. New phaeosphaeride derivatives with cytotoxic, antitumor activity and the ability to overcome drug resistance. Patent of Russian Federation No. 2809986;2023 (In Russ.). EDN: [LVBHXR](#)
11. Bisterbosch MK, Duursma AM, Bouma JM, Gruber M. The plasma volume of the Wistar rat in relation to the body

- weight. *Experientia*. 1981;37(4):381–2.  
<https://doi.org/10.1007/BF01959874>
12. Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the adminis- tration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology*. 2001;21(1):15–23.  
<https://doi.org/10.1002/jat.727>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Абзианидзе — руководство исследованием, утверждение окончательного варианта рукописи; Н.В. Скворцов — работа с животными, оценка острой токсичности, первичный анализ, создание части рукописи в отношении острой токсичности и ее редактирование; Г.В. Каракашев — исследование фармакокинетики AV6 и выявление его метаболитов, создание части рукописи в отношении фармакокинетики и ее редактирование; П.П. Бельтюков — руководство работы с животными и редактирование данной части рукописи; Д.С. Супонина — работа с веществом AV6; В.О. Мусатова — материально-техническое обеспечение; А.С. Богаченков — концептуализация, анализ данных; Д.В. Криворотов — редактирование рукописи.

## ОБ АВТОРАХ

**Абзианидзе Виктория Вадимовна**, канд. хим. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-2432-0116>  
[vvaavv@mail.ru](mailto:vvaavv@mail.ru)

**Скворцов Никита Владиславович**  
<https://orcid.org/0000-0002-7953-7630>  
[aelu@yandex.ru](mailto:aelu@yandex.ru)

**Каракашев Георгий Васильевич**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-7702-8544>  
[Karakashev58@mail.ru](mailto:Karakashev58@mail.ru)

**Бельтюков Петр Петрович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-4050-6172>  
[biochem2005@rambler.ru](mailto:biochem2005@rambler.ru)

**Супонина Диана Сергеевна**  
<https://orcid.org/0009-0004-2746-9658>  
[dina.lykina.97@mail.ru](mailto:dina.lykina.97@mail.ru)

**Мусатова Валерия Олеговна**  
<https://orcid.org/0009-0007-6238-0925>  
[musatova@gpech.ru](mailto:musatova@gpech.ru)

**Богаченков Александр Сергеевич**, канд. хим. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-0797-3457>  
[alexterve@gmail.com](mailto:alexterve@gmail.com)

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

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-327>

УДК 616-099:615.099.08



## ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНЫХ АМИНОЭФИРОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ИНГИБИТОРОМ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

А.В. Бельская<sup>✉</sup>, А.С. Мелехова, В.Н. Зорина, А.Я. Беспалов, М.В. Мельникова, А.А. Бондаренко

Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Наиболее распространенной причиной острых интоксикаций, сопровождающихся развитием судорожного синдрома, являются ингибиторы холинэстераз в составе бытовой химии, агрохимикатов и ряда лекарственных средств. Отсроченное и повторное применение существующих антидотов малоэффективно. К соединениям, перспективным для разработки альтернативных средств терапии, относятся производные вальпроевой кислоты.

**Цель.** Оценка противосудорожной эффективности оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты при интоксикации ингибитором холинэстеразы — фенилкарбаматом.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на беспородных белых крысах-самцах возрастом 3 месяца и массой тела 200–240 г. При определении средних летальных доз новых соединений использовали табличный экспресс-метод по В.Б. Прозоровскому. Для моделирования судорожного синдрома внутрибрюшинно вводили крысам-самцам фенилкарбамат в дозе 1 мг/кг м.т. Оценивали противосудорожную активность аминоэфиров вальпроевой кислоты: N-метил-4-пиперидинольный (АВК), хинукидинольный (ХАВК) и тропиновый (ТАВК), вводимые в дозах 21,5 и 43 мг/кг м.т. после начала судорог. Исследование проведено на 4 опытных группах: фенилкарбамат «Ф» ( $n = 8$ ), Ф+АВК ( $n = 16$ ), Ф+ТАВК ( $n = 16$ ), Ф+ХАВК ( $n = 16$ ). Исследуемые субстанции растворяли в 0,9%-ном растворе хлорида натрия и вводили внутрибрюшинно, с учетом межвидового пересчета доз. Объем вводимого внутрибрюшинно раствора составлял 0,1 мл/100 г. Выраженность судорожного синдрома в эксперименте оценивали по шкале Racine. Учитывали показатели эффективности: латентный период, выраженность и продолжительность судорожного синдрома, летальность. Статистическую обработку результатов исследования производили с помощью пакета программы Statistica 13.0 (Statsoft, США).

**Результаты.** Установленные значения  $LD_{50}$  оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты соответствуют 3-му классу умеренно токсичных веществ. В дозе 21,5 мг/кг м.т. значимо уменьшалась доля крыс с выраженным судорогами во всех группах, наиболее быстрый противосудорожный эффект регистрировали в группе ХАВК (через 10 мин судороги отсутствовали). Эффективность АВК и ТАВК при использовании в дозе 43 мг/кг м.т. была сопоставима с дозой 21,5 мг/кг м.т., в группе ХАВК через 10 мин доля животных с судорогами оставалась высокой. Достоверное уменьшение продолжительности судорог выявлено в группе ХАВК в дозах 21,5 и 43 мг/кг м.т. Достоверное снижение интенсивности судорог выявлено в группах АВК и ХАВК в дозе 21,5 мг/кг м.т., группах АВК и ТАВК — в дозе 43 мг/кг м.т.

**Выводы.** Новые аминоэфиры вальпроевой кислоты проявляют противосудорожную активность при интоксикации обратимым ингибитором холинэстераз. В дозе 21,5 мг/кг м.т. наиболее эффективен ХАВК, однако в дозе 43 мг/кг м.т. наблюдаются проявления токсичности и более эффективен АВК. Несмотря на летальность животных, ТАВК также проявляет свою эффективность в дозе 43 мг/кг м.т.

**Ключевые слова:** аминоэфиры вальпроевой кислоты; судорожный синдром; ингибиторы холинэстераз; карбаматы; противосудорожная терапия

**Для цитирования:** Бельская А.В., Мелехова А.С., Зорина В.Н., Беспалов А.Я., Мельникова М.В., Бондаренко А.А. Противосудорожная активность оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты при интоксикации ингибитором холинэстераз. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):453–461. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-327>

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках государственного задания ФМБА по теме «Разработка оригинальных фармцевтических субстанций — антагонистов ингибиторов холинэстеразы» (шифр «Проводник» Рег. № 124022400179-8), а также в рамках государственного контракта «Разработка медикаментозного средства купирования судорожного синдрома безотносительно вызвавшего его химического фактора», шифр «Роса».

**Благодарности:** Верведе А.Б. за помощь в статистической обработке данных, Прокопенко Л.И. за синтез оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты.

**Соответствие принципам этики:** исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России (протокол № 1/22 от 22.02.2022).

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>✉</sup> Бельская Алиса Владимировна [belskayaalisa@gmail.com](mailto:belskayaalisa@gmail.com)

**Статья поступила:** 10.06.2025 **После доработки:** 04.08.2025 **Принята к публикации:** 22.09.2025 **Online first:** 17.10.2025

## ANTICONVULSANT ACTIVITY OF ORIGINAL VALPROIC ACID AMINOETHERS IN CHOLINESTERASE INHIBITOR POISONING

Alisa V. Belskaya<sup>✉</sup>, Aleksandra S. Melekhova, Veronika N. Zorina, Aleksandr Ya. Bespalov, Margarita V. Melnikova, Anastasiya A. Bondarenko

Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

© А.В. Бельская, А.С. Мелехова, В.Н. Зорина, А.Я. Беспалов, М.В. Мельникова, А.А. Бондаренко, 2025

**Introduction.** Cholinesterase inhibitors present in household chemicals, agrochemicals, and a number of medicinal products represent the most common cause of acute intoxications accompanied by the development of convulsive syndrome. Delayed and repeated administration of existing antidotes proves ineffective. Compounds that are promising for the development of alternative therapeutic agents include derivatives of valproic acid.

**Objective.** Evaluation of the anticonvulsant efficacy of original valproic acid aminoethers in intoxication with phenylcarbamate as a cholinesterase inhibitor.

**Materials and methods.** Experiments were conducted using outbred white male rats aged 3 months with a body weight of 200–240 g. The tabular express method by Prozorovsky was used to determine the median lethal doses of the new compounds. To model the convulsive syndrome, phenylcarbamate was administered intraperitoneally to male rats at a dose of 1 mg/kg bw. The anticonvulsant activity of valproic acid aminoethers — N-methyl-4-piperidinol (VAA), quinuclidinol (QVA), and tropolin (TVA) — was assessed. The preparations were administered at doses of 21.5 mg/kg bw and 43 mg/kg bw after the onset of convulsions. The study was conducted using four experimental groups: phenylcarbamate — P ( $n = 8$ ), P+VAA ( $n = 16$ ), P+TVA ( $n = 16$ ), and P+QVA ( $n = 16$ ). The test substances were dissolved in 0.9% sodium chloride solution and administered intraperitoneally, taking interspecies dose conversion into account. The volume of the intraperitoneally administered solution was 0.1 mL/100 g. The severity of the convulsive syndrome in the experiment was assessed using the Racine scale. The following efficacy indicators were taken into account: latent period, severity and duration of convulsive syndrome, and mortality. Statistical processing of the research results was performed using the Statistica 13.0 software package (Statsoft, USA).

**Results.** The established LD<sub>50</sub> values of the original valproic acid aminoethers under study correspond to class 3 of moderately toxic substances. At a dose of 21.5 mg/kg bw, the proportion of rats with severe convulsions significantly decreased in all groups; the fastest anticonvulsant effect was recorded in the QVA group (after 10 min, convulsions were absent). The efficacy of VAA and TVA at a dose of 43 mg/kg bw was comparable to the dose of 21.5 mg/kg bw; in the QVA group, the proportion of animals with convulsions remained high after 10 min. A significant reduction in the duration of convulsions was revealed in the QVA group at doses of 21.5 mg/kg bw and 43 mg/kg bw. A significant decrease in the intensity of convulsions was detected in the VAA and QVA groups at a dose of 21.5 mg/kg bw, and at a dose of 43 mg/kg bw in the VAA and TVA groups.

**Conclusions.** The new aminoethers of valproic acid exhibit anticonvulsant activity in intoxication with a reversible cholinesterase inhibitor. At a dose of 21.5 mg/kg bw, QVA is the most effective; however, at a dose of 43 mg/kg bw, manifestations of toxicity are observed and VAA is more effective. Despite animal mortality, TVA also demonstrates its efficacy at a dose of 43 mg/kg bw.

**Keywords:** valproic acid aminoethers; convulsive syndrome; cholinesterase inhibitors; carbamates; anticonvulsant therapy

**For citation:** Belskaya A.V., Melekhova A.S., Zorina V.N., Bespalov A.Ya., Melnikova M.V., Bondarenko A.A. Anticonvulsant activity of original valproic acid aminoethers in cholinesterase inhibitor poisoning. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):453–461. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-327>

**Funding:** The study was carried out within the framework of the state task of the FMBA on the topic "Development of original pharmaceutical substances — antagonists of cholinesterase inhibitors" (code "Provodnik" Reg. No. 124022400179-8), as well as within the framework of the state contract "Development of a medication for the relief of convulsive syndrome regardless of the chemical factor that caused it" code "Rosa".

**Acknowledgments:** the authors express their gratitude to Alexey B. Verveda for his assistance in statistical data processing and to Ljubov I. Prokopenko for the synthesis of the original valproic acid aminoethers.

**Compliance with the ethical principles:** The study was conducted in compliance with the bioethics rules approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the meeting of the Bioethics Committee of the Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology (Protocol No. 1/22 of 22.02.2022).

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

✉ Alisa V. Belskaya [beleskayaalisa@gmail.com](mailto:beleskayaalisa@gmail.com)

**Received:** 10 June 2025 **Revised:** 4 Aug. 2025 **Accepted:** 22 Sept. 2025 **Online first:** 17 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной развития генерализованного судорожного синдрома токсической этиологии по-прежнему являются отравления ингибиторами холинэстераз. К веществам данной группы относятся необратимые ингибиторы, в первую очередь фосфорорганические соединения (ФОС), и обратимые ингибиторы, преимущественно производные карбаминовой кислоты (карбаматы). Карбаматы и ФОС входят в состав агрохимии и бытовой химии (пестициды, инсектициды), используются при производстве пластикаторов и полимерных материалов. Карбаматы активно применяются и в фармацевтической промышленности в составе лекарственных средств [1, 2]. Количество пострадавших от отравления ингибиторами холинэстераз (бытовые отравления, отравления агрохимикатами, передозировка лекарственных средств, суициды) составляет в мире по несколько миллионов в год.

Токсическое воздействие ингибиторов холинэстераз на организм приводит к развитию миоза, бронхоспазма, гиперсекреции, рвоты, аритмии и дыхательной недостаточности, являющихся результатом усиленной мускариновой и никотиновой стимуляции на фоне ингибирования активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ), способствующей накоплению ацетилхолина в синапсах нейронов и развитию холинергического синдрома [3]; дополнительно ингибируются бутирилхолинэстераза, карбоксилэстераза и некоторые другие ферменты [1, 4, 5]. Проявления интоксикации со стороны центральной нервной системы включают генерализованные судорожные припадки, которые могут длиться более 30 мин и сопровождаться выраженным повреждением нейронов и представителей нейроглиального окружения головного мозга. Далее холинергические проявления дополняются глутаматергической экстоксичностью, прогрессией нейровоспаления и нейродегенерацией, у пострадавших могут длительно наблюдаться стойкие неврологические нарушения [6].

Очевидно, что в целях повышения выживаемости при остром отравлении ингибиторами холинэстераз, а также нейропротекции и предотвращения дисфункции центральной нервной системы в отдаленном постинтоксикационном периоде необходимо быстро и эффективно купировать судороги. Однако существующая антидотная терапия предназначена в большей степени для снижения степени тяжести и предотвращения летальных исходов на самых ранних этапах интоксикации (до развития судорог), эффективность ее применения на фоне активно развивающегося или развившегося судорожного синдрома значительно снижается. В частности, атропин [5] воздействует только на мускариновые, но не на никотиновые холинергические рецепторы [6] и наиболее эффективен при профилактическом введении в первые минуты после воздействия. Оксимины (пралидоксим и другие) рекомендованы как профилактические антидоты, и только при отравлении ФОС [4]. Из препаратов бензодиазепинового ряда, взаимодействующих с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), предпочтение отдается мидазоламу, быстрота действия которого определяется высокими пенетрантными свойствами в отношении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5]. Их эффективность может существенно снижаться на фоне значительного падения экспрессии субъединиц рецепторов и структурно связанных с ними белков и ферментов, способных взаимодействовать с данными веществами через 10–20 мин после воздействия [6], что значительно повышает процент рефрактерных (нечувствительных к действию антидота) судорог. Все вышеперечисленное определяет необходимость разработки новых эффективных средств купирования судорожного синдрома при отравлении ингибиторами холинэстераз.

Одним из перспективных направлений является разработка противосудорожных средств на основе производных вальпроевой кислоты. Известно, что вальпроевая кислота участвует в пре- и постсинаптической модуляции ГАМК-ergicической передачи сигналов, воздействует на натриевые, кальциевые и калиевые каналы, способна повышать внеклеточный уровень серотонина и дофамина в гиппокампе, модулировать нейрогенез и оказывать нейропротекторное действие [7]. Однако эффективная доза антиконвульсанта при генерализованном судорожном синдроме очень велика (более 150 мг/кг м.т.), что ограничивает его применение в качестве антидота, к тому же высокие дозы вальпроевой кислоты отличаются тератогенным эффектом [8].

Для уменьшения эффективной дозы проводятся разработки новых лекарственных средств на основе

вальпроевой кислоты. В частности, разработан вальпромид (VPM), действующий как «пролекарство» (вальпроевая кислота высвобождается в процессе гидролиза в желудке) [8, 9]. При этом VPM рекомендован к применению только при биполярных расстройствах (не как противосудорожное средство) и одобрен только во Франции и Италии (Depamide®) [9]. Разработан валноктамид (VCD) — изомер вальпромида, обладающий собственной терапевтической активностью (биотрансформация с выделением вальпроевой кислоты в организме минимальна). На данный момент VCD входит в состав седативных средств и как противосудорожное средство прошел только фазу IIb клинических испытаний [8]. Синтезирован секбутилпропилацетамид (SPD) — гомолог VCD, показавший в доклинических исследованиях высокую противосудорожную активность на различных экспериментальных моделях, в том числе и в случаях бензодиазепин-резистентных судорог [8]. Эффективность SPD обусловлена значительно большей скоростью проникновения через гематоэнцефалический барьер (в 12 раз быстрее, чем вальпроевая кислота), продемонстрировано, что SPD обеспечивал сохранение когнитивных функций и уменьшал повреждение нейронов [10]. Однако SPD и VCD малорастворимы в воде и применяются в виде эмульсии [11], что неудобно для применения в качестве антидота. Все вышеперечисленные производные вальпроевой кислоты не зарегистрированы в качестве средств купирования генерализованного судорожного синдрома.

Цель исследования — сравнительное изучение противосудорожной эффективности оригинальных субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты при отравлении ингибитором холинэстеразы — фенилкарбаматом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оригинальные производные вальпроевой кислоты были разработаны и синтезированы на базе лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России. Перечень и структурные формулы тестируемых субстанций представлены в таблице 1.

При проведении экспериментов в качестве тест-системы были использованы беспородные белые крысы-самцы возрастом 3 мес. и массой тела 200–240 г, поступившие из питомника НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Раполово», Ленинградская область. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами<sup>1</sup>.

**Таблица 1. Молекулярные характеристики аминоэфиров вальпроевой кислоты**

Название	Брутто-формула	Чистота (%)
(1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата гидрохлорид (АВК)	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> *HCl	98,27
1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-2-пропилпентаноат (ХАВК)	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> *HCl	98,03
8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окто-3-ил-2-пропилпента-ноат (ТАВК)	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> *HCl	98,09

Таблица составлена авторами

<sup>1</sup> СП 2.2.1.3218-14 от 28.09.2014 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

На первом этапе проводили оценку острой токсичности и определение средней летальной дозы ТАВК (тропиновый аминоэфир вальпроевой кислоты) и ХАВК (хинукилидинольный аминоэфир вальпроевой кислоты) с использованием экспресс-метода по В.Б. Прозоровскому [12]. Для исследования каждого из соединений экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 2 крысы в каждой; производили однократное внутрибрюшинное введение исследуемых растворов (субстанции растворяли в 0,9%-ном растворе хлорида натрия). При изучении острой токсичности для субстанций ТАВК и ХАВК были выбраны следующие дозы: ХАВК 63,1, 79,4, 100,0, 126,0 мг/кг; ТАВК 79,4, 100,0, 126,0, 158,0 мг/кг. В ранее проведенных работах была определена  $LD_{50}$  для АВК, равная  $170 \pm 1,2$  мг/кг м.т. [13].

На втором этапе изучали фармакологическую активность субстанций на модели судорог, вызванных обратимым ингибитором холинэстераз — гидрохлоридом замещенного 2[(диметиламино)метил] арилдиметилкарбамата (далее — фенилкарбамат) [14]. Фенилкарбамат вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг м.т. [15]. Формировали следующие опытные группы: группа с изолированным введением фенилкарбамата «Ф» как судорожного агента ( $n = 8$ ), 3 группы с введением «Ф» и последующим введением исследуемых средств коррекции: Ф+АВК ( $n = 16$ ), Ф+ТАВК ( $n = 16$ ), Ф+ХАВК ( $n = 16$ ). Противосудорожную эффективность субстанций АВК, ХАВК и ТАВК оценивали в двух дозах — 21,5 и 43,0 мг/кг м.т. (по 8 животных на каждую дозу исследуемых веществ).

При выборе эффективных доз исследуемых субстанций и режима введения исходили из принятых в клинической практике дозировок и схем применения у человека вальпроата натрия (Конвулекса®). В качестве основы для расчета эффективной дозы взята средняя дозировка — 7 мг/кг м.т. Межвидовой пересчет доз с человека на крыс производили с использованием стандартных рекомендаций А.Н. Миронова<sup>2</sup>. Расчет величин тестируемых доз осуществляли с использованием коэффициентов: величина терапевтической дозы для крысы составляла  $7,0 \times 39$  (коэффициент для человека массой 70 кг) / 6,5 (коэффициент для крысы массой 200 г)  $\approx 43,0$  мг/кг м.т.

Исследуемые субстанции растворяли в 0,9%-ном растворе хлорида натрия и вводили внутрибрюшинно, с учетом межвидового пересчета доз. Объем вводимого внутрибрюшинно раствора составлял 0,1 мл/100 г. Введение осуществляли в первые минуты после начала судорог 3–4-го уровня по шкале Racine [16], вызванных введением ингибитора холинэстераз.

Учитывали показатели эффективности: латентный период, выраженность и продолжительность судорожного синдрома, летальность. Наблюдение и регистрацию смертельных исходов проводили в течение суток. Летальность оценивали по доле погибших крыс от их общего количества в исследуемой группе после введения судорожного агента в течение суток наблюдения. Выраженность судорожного синдрома в эксперименте оценивали по шкале Racine. Судороги 4-го уровня и выше, эквивалентные генерализованным клонико-тоническим судорогам у человека, относили

к категории выраженных. Продолжительность судорожного синдрома измеряли в минутах. Для оценки значимости различий в частоте появления крыс с выраженными судорогами использовали точный критерий Фишера. Сравнительную оценку показателей судорожного синдрома у самцов крыс при отравлении фенилкарбаматом проводили с применением критерия Краскела — Уоллиса. Для выявления различий между отдельными группами, а также изучаемых субстанций с группой «Ф» использовали тест множественного сравнения Данна (post-hoc анализ). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программы Statistica 13.0 (Statsoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы по определению количественных значений характеристик острой токсичности при внутрибрюшинном введении ХАВК было установлено следующее распределение гибели крыс в каждой дозовой подгруппе: 0, 0, 2, 2 особи, что позволило определить величину  $LD_{50}$  для ХАВК на уровне  $89,8 \pm 7,1$  мг/кг; при внутрибрюшинном введении ТАВК — 0, 0, 2, 2 особи, что соответствовало  $LD_{50}$ , равной  $113,1 \pm 8,9$  мг/кг. Исходя из полученных значений  $LD_{50}$  оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты соединения можно отнести к 3-му классу умеренно токсичных веществ.

На экспериментальной модели судорог, вызванных обратимым ингибитором ацетилхолиэстеразы (фенилкарбаматом) [12, 13], установлено, что при введении АВК, ХАВК и ТАВК в двух дозах (21,5 и 43,0 мг/кг м.т.) доля погибших крыс статистически значимо не отличалась от группы животных, получавших судорожный агент, вне зависимости от дозы и регистрируемого временного промежутка. В ходе эксперимента была зарегистрирована гибель 1 животного в группе «Ф» на 30 мин наблюдения и гибель одной крысы при введении ТАВК в дозе 21,5 мг/кг м.т. на 10 мин наблюдения, а также гибель 3 крыс в группе ХАВК в дозе 43,0 мг/кг м.т. на 20 мин наблюдения.

После введения фенилкарбамата доля крыс с выраженными судорогами в группе «Ф» начинала снижаться с 30 мин наблюдения на 14%, и далее к 70 мин судороги у животных не регистрировали. Введение оригинальных аминоэфиров снижало количество животных с выраженностью судорог 4-го уровня и выше (шкала Racine), что соответствует генерализованному судорожному синдрому у человека (табл. 2).

При введении исследуемых субстанций в дозе 21,5 мг/кг м.т. статистически значимое уменьшение доли крыс с выраженными судорогами отмечали в период от 10 до 40 мин наблюдения (табл. 2). При этом в группе Ф+ХАВК животные с выраженными судорогами полностью отсутствовали начиная с 10 мин наблюдения, в то время как в двух других группах противосудорожный эффект наступил в более поздние сроки. Так, у животных в группе Ф+ТАВК на 10 мин выраженных судорог не наблюдали, однако в последующие 20 мин были зарегистрированы случаи клонико-тонических судорог, которые закончились к 40 мин,

<sup>2</sup> Миронов АН. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012.

**Таблица 2. Влияние исследуемых лекарственных средств на возникновение судорог у крыс при введении фенилкарбамата и субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты**

Группа	Временные промежутки, мин								
	0	5	10	20	30	40	50	60	70
Количество крыс (n/N) при введении субстанций в дозе 21,5 мг/кг м.т.									
Ф	8/8	8/8	8/8	8/8	6/7	5/7	3/7	1/7	0/7
Ф+АВК	8/8	8/8	3/8*	0/8*	0/8*	0/8*	0/8	0/8	0/8
Ф+ТАВК	8/8	8/8	0/7*	3/7*	1/7*	0/7*	0/7	0/7	0/7
Ф+ХАВК	8/8	8/8	0/8*	0/8*	0/8*	0/8*	0/8	0/8	0/8
Количество крыс (n/N) при введении субстанций в дозе 43,0 мг/кг м.т.									
Ф	8/8	8/8	8/8	8/8	6/7	5/7	3/7	1/7	0/7
Ф+АВК	8/8	8/8	2/8*	0/8*	0/8*	0/8*	0/8	0/8	0/8
Ф+ТАВК	8/8	8/8	1/8*	1/8*	0/8*	0/8*	0/7	0/7	0/7
Ф+ХАВК	8/8	8/8	8/8	0/8*	0/8*	0/8*	0/8	0/8	0/8

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечания:** Ф — фенилкарбамат; АВК — (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата гидрохлорид; ХАВК — 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-2-пропилпентаноат; ТАВК — 8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окто-3-ил-2-пропилпентаноат; n — количество крыс с выраженным судорогами; N — общее количество крыс в группе; \* — различия статистически значимы в сравнении с группой Ф ( $p \leq 0,05$ ).

а в группе Ф+АВК снижение уровня судорог произошло уже к 20 мин наблюдения. Не выявлено статистически значимых межгрупповых различий при сравнении животных, получавших различные субстанции в одинаковый временной промежуток.

В случае введения субстанций в дозе 43,0 мг/кг м.т. противосудорожная эффективность в группах Ф+АВК и Ф+ТАВК в целом совпадала с установленной при меньшей дозе. Однако в группе Ф+ХАВК через 10 мин после введения субстанции количество животных с выраженным судорогами не снизилось по сравнению с группой «Ф». В то же время к 10 мин в группах Ф+АВК и Ф+ТАВК количество животных с судорожным синдромом было статистически значимо ниже, чем в группе с изолированным введением фенилкарбамата.

При оценке общей продолжительности судорог с применением статистической обработки результатов с использованием критерия Краскела — Уоллиса выявлено наличие статистически значимых различий между всеми исследуемыми группами при введении субстанций в обеих дозах (табл. 3).

В ходе анализа при построении квадратичной матрицы апостериорных сравнений ( $p$ -значения) продолжительности судорог после внутрибрюшинного введения исследуемых субстанций и в группе фенилкарбамата с использованием post-hoc теста по Данну не выявлено статистически значимых межгрупповых различий.

Наряду с этим при сравнении продолжительности судорог в группе Ф+ХАВК (доза 21,5 мг/кг м.т.) со значениями в группе «Ф» обнаружено статистически значимое снижение  $M_e$  продолжительности судорог на 77% ( $p = 0,001$ ). Также зафиксирована меньшая  $M_e$

продолжительности судорог на 57% при сравнении показателя в группах Ф+ХАВК и Ф+АВК на уровне дозы 21,5 мг/кг м.т. ( $p = 0,041$ ).

При введении субстанций в дозе 43,0 мг/кг м.т. установлены различия во времени продолжительности судорог, сопоставимые с результатами, полученными при изучении эффектов введения меньшей дозы, а именно при сравнении показателя в группе Ф+ХАВК с группой фенилкарбамата ( $p = 0,001$ ) и межгруппового различия Ф+ХАВК и Ф+АВК ( $p = 0,039$ ).

Рассчитаны взвешенные по времени суммы баллов интенсивности судорог (AUC, площадь под кривой «судороги в баллах-время»). Погибшие особи из расчетов исключались. Продемонстрировано (табл. 4) наличие статистически значимых различий между показателями AUC при введении субстанций в дозах 21,5 мг/кг м.т. ( $p = 0,001$ ) и 43,0 мг/кг м.т. ( $p = 0,001$ ).

Установлено, что при введении субстанций в дозе 21,5 мг/кг м.т. взвешенные по времени суммы баллов интенсивности судорог в группе Ф+АВК были на 77% статистически значимо ниже, чем аналогичный показатель в группе фенилкарбамата ( $p = 0,041$ ), а в группе Ф+ХАВК — на 93% ( $p = 0,001$ ) по медиане соответственно. В группе Ф+ТАВК уровень AUC был ниже на 84%, однако не достигал уровня статистической значимости в сравнении с группой «Ф». Статистически значимое снижение показателя AUC зафиксировано также в группе Ф+ХАВК по сравнению с группой Ф+ТАВК, разница составила 78% ( $p = 0,026$ ).

При введении субстанций в дозе 43,0 мг/кг м.т. отмечено достоверное снижение  $M_e$  показателя AUC в группе Ф+АВК на 59% ( $p = 0,015$ ) и в группе Ф+ТАВК на 79% ( $p = 0,001$ ) по сравнению с животными, получавшими фенилкарбамат.

**Таблица 3.** Сравнительная оценка продолжительности судорог у крыс после внутрибрюшинного введения фенилкарбамата и субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты в дозах 21,5 и 43,0 мг/кг м.т.

Группа	Доза аминоэфиров вальпроевой кислоты	Количество животных	Продолжительность судорог, мин			<i>p</i> -значение межгрупповых различий <sup>1</sup>
			<i>N</i>	<i>M<sub>e</sub></i>	Min	
Ф	—	8	87,0	13,0	103,0	0,003
Ф+АВК	21,5 мг/кг м.т.	8	46,5	34,0	57,0	
Ф+ТАВК		8	40,0	8,0	44,0	
Ф+ХАВК		8	20,0	20,0	20,0	
Ф	—	8	87,0	13,0	103,0	0,002
Ф+АВК	43,0 мг/кг м.т.	8	70,0	31,0	81,0	
Ф+ТАВК		8	48,0	45,0	50,0	
Ф+ХАВК		8	30,0	12,0	32,0	

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** Ф — фенилкарбамат; АВК — (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата гидрохлорид; ХАВК — 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-2-пропилпентаноат; ТАВК — 8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окто-3-ил-2-пропилпентаноат; «—» — изолированное введение фенилкарбамата; <sup>1</sup> — *p*-значение в критерии Краскела — Уоллиса.

**Таблица 4.** Сравнительная оценка взвешенной по времени суммы баллов интенсивности судорог у крыс самцов после внутрибрюшинного введения субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты в дозах 21,5 и 43,0 мг/кг м.т.

Группа	Доза аминоэфиров вальпроевой кислоты	Количество животных	Взвешенные по времени суммы баллов интенсивности судорог, баллы/мин			<i>p</i> -значение межгрупповых различий <sup>1</sup>
			<i>M<sub>e</sub></i>	min	max	
Ф	—	7	270	210	310	0,001
Ф+АВК	21,5 мг/кг м.т.	8	61	53	98	
Ф+ТАВК		7	85	48	115	
Ф+ХАВК		8	19	18	20	
Ф	—	7	270	210	310	0,001
Ф+АВК	43,0 мг/кг м.т.	8	110	63	183	
Ф+ТАВК		8	66	65	165	
Ф+ХАВК		5	78	78	90	

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** Ф — фенилкарбамат; АВК — (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата гидрохлорид; ХАВК — 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-2-пропилпентаноат; ТАВК — 8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окто-3-ил-2-пропилпентаноат; «—» — изолированное введение фенилкарбамата; <sup>1</sup> — *p*-значение в критерии Краскела — Уоллиса.

На рисунках 1 и 2 представлена динамика медианных значений балльной оценки выраженности судорожного синдрома (от 0 до 6 баллов по шкале Racine) после введения исследуемых субстанций на протяжении 100 мин наблюдения. Введение субстанции ХАВК в дозе 21,5 мг/кг м.т. демонстрировало наиболее благоприятный график зависимости выраженности судорожного синдрома от времени, что соответствует большей противосудорожной эффективности данного соединения. В то время как при введении дозы

43,0 мг/кг м.т. более предпочтительные изменения наблюдали у животных, получивших АВК и ТАВК.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты в организм на фоне острой интоксикации ингибитором холинэстераз способствовало выраженному снижению продолжительности судорог в первые

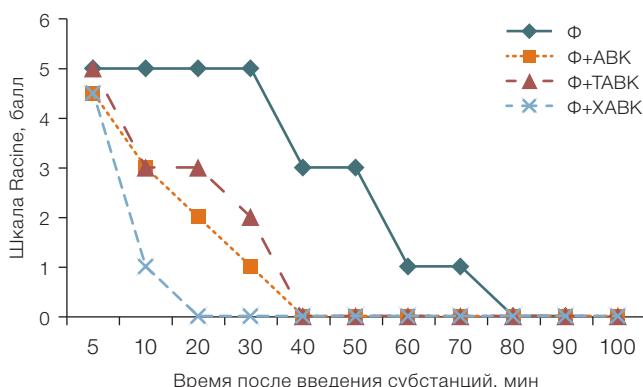


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 1. Обобщенные по медиане графики зависимости выраженнойности судорожного синдрома по шкале Racine в баллах от времени после введения самцам крыс субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты в дозе 21,5 мг/кг м.т.: Ф — фенилкарбамат; АВК — (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата гидрохлорид; ХАВК — 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-2-пропилпентаноат; ТАВК — 8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окто-3-ил-2-пропилпентаноат**

10–20 мин от начала воздействия. Наибольшую эффективность продемонстрировал ХАВК в дозе 21,5 мг/кг м.т.: через 10 мин судороги прекращались у 100% животных.

Стандартизированная по времени сумма баллов интенсивности судорог (AUC) в группах, получавших оригинальные аминоэфиры вальпроевой кислоты в обеих дозировках, была значительно ниже по сравнению с группой животных без терапии (только введение фенилкарбамата), что свидетельствует о хорошей эффективности исследуемых субстанций при снижении выраженности не только интенсивных, но и других видов судорог. В целом наименьшее значение медианного уровня AUC (соответственно, наибольшая эффективность) установлено для ХАВК (хинукилидинольный эфир вальпроевой кислоты) при введении в дозе 21,5 мг/кг м.т. Образцы АВК и ТАВК в изученных дозировках были сопоставимы друг с другом по эффективности.

Несмотря на то что статистически значимых различий между исследуемыми группами во всех временных промежутках при изучении летальности не обнаружено, выявленные случаи гибели трех животных на 20 мин эксперимента на фоне применения ХАВК в высокой дозе (43,0 мг/кг м.т.) требуют дальнейшего изучения. Очевидно, что эти случаи могут быть связаны как с токсичностью ХАВК, так и с индивидуальной реакцией отдельных особей на воздействие фенилкарбамата, вне зависимости от применения ХАВК. Кроме того, выраженная эффективность ХАВК в дозе 21,5 мг/кг м.т. позволяет предположить, что возможно дальнейшее снижение дозы без потери эффективности, а доза 43 мг/кг м.т. является избыточной. Ранее установлено, что противосудорожная эффективность вальпроамида в эксперименте на мышах в 3–5 раз выше,

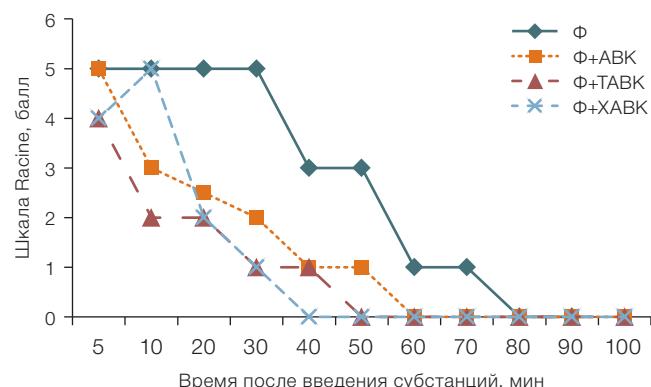


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 2. Обобщенные по медиане графики зависимости выраженнойности судорожного синдрома по шкале Racine в баллах от времени после введения самцам крыс субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты в дозе 43 мг/кг м.т.: Ф — фенилкарбамат; АВК — (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата гидрохлорид; ХАВК — 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-2-пропилпентаноат; ТАВК — 8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окто-3-ил-2-пропилпентаноат**

чем у вальпроевой кислоты [9], возможно, и в случае ХАВК оптимальная доза также будет значительно ниже и не будет связана с какими-либо проявлениями токсичности.

Поскольку ранее продемонстрировано, что введение АВК животным в эксперименте снижало продолжительность судорожного синдрома эффективнее, чем атропин, являющийся стандартным антидотом при интоксикации ингибиторами холинэстераз [17], разработанные оригинальные производные вальпроевой кислоты следует признать перспективными для дальнейшего изучения и разработки средств купирования судорожного синдрома ингибиторами холинэстераз, в том числе и необратимыми.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанные оригинальные производные вальпроевой кислоты (АВК, ХАВК и ТАВК) эффективны при купировании судорожного синдрома, развивающегося на фоне отравления ингибитором холинэстеразы, и могут быть использованы для дальнейшего изучения в качестве лекарственных средств.

2. По совокупности изученных параметров наибольшей противосудорожной эффективностью в дозе 21,5 мг/кг м.т. обладала субстанция ХАВК, однако при использовании дозы на уровне 43 мг/кг м.т. более эффективное купирование судорожного синдрома продемонстрировала субстанция АВК. Субстанция ТАВК проявляла свою противосудорожную эффективность при использовании повышенной дозы на уровне 43 мг/кг м.т.

3. Необходимо провести дополнительный подбор эффективной дозы и изучить проявления токсичности хинукилидинольного эфира вальпроевой кислоты (ХАВК).

## Литература / References

- King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2015;33(1):133–51. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.010>
- Matošević A, Bosak A. Carbamate group as structural motif in drugs: a review of carbamate derivatives used as therapeutic agents. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*. 2020;71(4):285–99. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3466>
- Reddy BS, Skaria TG, Polepalli S, Vidyasagar S, Rao M, Vijayanarayana K, et al. Factors associated with outcomes in organophosphate and carbamate poisoning: a retrospective study. *Toxicological Research*. 2020;36(3):257–66. <https://doi.org/10.1007/s43188-019-00029-x>
- Гладких ВД, Назаров ВБ. Реактиваторы холинэстеразы в терапии отравлений нейротропными физиологически активными веществами. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2014;1(47):54–6. Gladkikh VD, Nazarov VB. Cholinesterase reactivators in the therapy of intoxication with neurotropic physiologically active substances. *Extreme Medicine*. 2014;1(47):54–6 (In Russ.). EDN: [SAFQEY](#)
- Alozi M, Rawas-Qalaji M. Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. *Critical Reviews in Toxicology*. 2020;50(9):764–79. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1837069>
- Reddy DS. Mechanism-based novel antidotes for organophosphate neurotoxicity. *Current Opinion in Toxicology*. 2019;14:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.08.001>
- Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verotti A, et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current Neuropharmacology*. 2019;17(10):926–46. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227165722>
- Bialer M, Cross H, Hedrich UBS, Lagae L, Lerche H, Loddenkemper T. Novel treatment approaches and pediatric research networks in status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*. 2019;101(Pt B):106564. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106564>
- Delage C, Palayer M, Etain B, Hagenimana M, Blaise N, Smati J, et al. Valproate, divalproex, valpromide: Are the differences in indications justified? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;158:114051. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114051>
- Mawasi H, Bibi D, Shekh-Ahmad T, Shaul C, Blotnik S, Bialer M. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Correlation and Brain Penetration of sec-Butylpropylacetamide, a New CNS Drug Possessing Unique Activity against Status Epilepticus. *Molecular Pharmaceutics*. 2016;13(7):2492–6. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00221>
- Haines KM, Matson LM, Dunn EN, Ardinger CE, Lee-Stubbs R, Bibi D, et al. Comparative efficacy of valnoctamide and sec-butylpropylacetamide (SPD) in terminating nerve agent-induced seizures in pediatric rats. *Epilepsia*. 2019;60(2):315–21. <https://doi.org/10.1111/epi.14630>
- Прозоровский ВБ. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007;7(3–4):2090–120. Prozorovsky VB. Statistical processing of pharmacological research results. *Psychopharmacology & Biological Narcology*. 2007;7(3–4):2090–120 (In Russ.). EDN: [JWCBJ](#)
- Прокопенко ЛИ, Зайцева МА, Беспалов АЯ, Мелехова АС, Петров АН, Бельская АВ и др. Гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноат, обладающий холинолитической и противосудорожной активностью. Патент Российской Федерации № 2714135; 2020. Prokopenko LI, Zaitseva MA, Bespalov AYa, Melekhova AS, Petrov AN, Belskaya AV, et al. *Hydrochloride (1-methylpiperidin-4-yl)-2-propylpentanoate, which has anticholinergic and anticonvulsant activity*. Patent of the Russian Federation No. 2714135; 2020 (In Russ.).
- Беспалов АЯ, Прокопенко ЛИ, Горчакова ТЛ, Козлов ВК, Петров АН, Зайцева МА и др. Гидрохлориды замещенных 2-[(диметиламино)метил] арилдиметилкарбоматов, обладающие антихолинэстеразной активностью. Патент Российской Федерации № 2754133; 2021. Bespalov AYa, Prokopenko LI, Gorchakova TL, Kozlov VK, Petrov AN, Zaitseva MA, et al. *Hydrochlorides of substituted 2-[(dimethylamino)methyl] aryldimethyl carbomates with anticholinesterase activity*. Patent of the Russian Federation. No. 2754133; 2021 (In Russ.).
- Мелехова АС, Бельская АВ, Зорина ВН, Мельникова МВ, Кубарская ЛГ, Гайкова ОН. Новая экспериментальная модель судорожного синдрома на основе фенилкарбамата. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(4):38–48. Melekhova AS, Belskaya AV, Zorina VN, Melnikova MG, Kubarskaya LG, Gaikova ON. Experimental model of convulsive syndrome based on phenylcarbamate. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):38–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-38-48>
- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1972;32(3):281–94. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0)
- Мелехова АС, Петров АН, Беспалов АЯ, Бельская АВ, Мельникова МВ, Затепин ЭП и др. Экспериментальная фармакотерапия судорожного синдрома при моделировании тяжелого отравления карbamатом. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2019;20(2):294–306. Melekhova AS, Petrov AN, Bespalov AY, Belskaya AV, Melnikova MV, Zatsepin EP, et al. Experimental pharmacotherapy of convulsive syndrome in the simulation of severe carbamate poisoning. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal* 2019;20(2):294–306 (In Russ.). EDN: [JRVAPQ](#)

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Бельская — планирование экспериментов, статистическая обработка результатов, подготовка черновика рукописи; А.С. Мелехова — создание модели исследования острой токсичности и определение средней летальной дозы, расчет и выбор эффективных доз исследуемых субстанций и режимов введения; В.Н. Зорина — концептуализация, администрирование данных, поиск и анализ источников литературы, утверждение окончательного варианта рукописи; А.Я. Беспалов — разработка и синтез оригинальных аминоэфиров вальпроевой кислоты; М.В. Мельникова — работа с лабораторными животными, проведение экспериментов; А.А. Бондаренко — сбор и визуализация данных.

ОБ АВТОРАХ

**Бельская Алиса Владимировна**  
<https://orcid.org/0000-0002-9343-4144>  
[belskayaalisa@gmail.com](mailto:belskayaalisa@gmail.com)

**Мелехова Александра Сергеевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-1803-3815>  
[melehovaalexandra@gmail.com](mailto:melehovaalexandra@gmail.com)

**Зорина Вероника Николаевна**, д-р биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-9183-7663>  
[nilimmun@yandex.ru](mailto:nilimmun@yandex.ru)

**Беспалов Александр Яковлевич**, канд. хим. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-8118-8396>  
[albesp2011@yandex.ru](mailto:albesp2011@yandex.ru)

**Мельникова Маргарита Викторовна**  
<https://orcid.org/0000-0002-2996-5151>  
[margarita10108@mail.ru](mailto:margarita10108@mail.ru)

**Бондаренко Анастасия Александровна**  
<https://orcid.org/0000-0002-9754-1537>  
[bondarenko-nastua@yandex.ru](mailto:bondarenko-nastua@yandex.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-314>

УДК 615.9



## РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОТРАВЛЕНИЯМИ НЕЙРОТРОПНЫМИ ТОКСИКАНТАМИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

П.К. Потапов<sup>1,2✉</sup>, Е.Б. Шустов<sup>1</sup>, М.В. Мельникова<sup>1</sup>, А.В. Бельская<sup>1</sup>, В.Ф. Остров<sup>1</sup>, К.В. Мастерова<sup>1</sup>, В.А. Башарин<sup>2</sup>, И.В. Маркин<sup>3</sup>, Н.С. Носков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Военный инновационный технополис «ЭРА» Министерства обороны Российской Федерации, Анапа, Россия

**Введение.** Вопросы эпидемиологии и особенностей клинической картины отравлений нейротропными токсикантами, действие которых наносит серьезный вред здоровью пострадавших, являются актуальными и приоритетными. Картина острых и хронических отравлений может быть весьма разнообразна, однако есть ведущие синдромы, такие как астеновегетативный и психоорганический, которые наблюдаются у пострадавших независимо от вида нейротоксиканта. Данные синдромы могут развиваться как в токсикогенную фазу отравления, так и в соматогенную, проявляясь в периоде отдаленных последствий отравлений.

**Цель.** Научное обоснование рисков отравлений нейротоксикантами, представляющими серьезную угрозу для здоровья населения, связанную с их системным токсическим действием и формированием полиорганической патологии, в том числе на этапе отдаленных последствий отравлений.

**Обсуждение.** Отмечено, что в картине острых отравлений в Российской Федерации первое место занимают интоксикации веществами, вызывающими первичное поражение ЦНС. Показаны пути поступления нейротоксикантов в организм, описаны формы проявления нейротоксических процессов и патогенез токсического действия органических растворителей, солей тяжелых металлов, барбитуратов и карбаматов. Установлено, что токсичные нейротропные вещества могут оказывать негативное воздействие на нервную систему как напрямую, так и опосредованно, через повреждение других органов и систем. Представлены описания клинических случаев острых отравлений нейротоксикантами. Выявлено, что после отравления представителями группы нейротропных токсикантов через определенный период времени у пострадавшего развиваются отдаленные последствия и клиническая картина их может быть весьма разнообразна.

**Выводы.** Представленные сведения по отравлениям нейротоксикантами показывают клиническую и патогенетическую значимость их действия не только на ЦНС, но и на другие органы и ткани, развитие системных патологических процессов и полиорганической патологии. Выявленные особенности токсического действия необходимо учитывать при анализе рисков здоровью пострадавших от отравления нейротропными токсикантами, а наиболее значимые проявления действия на другие органы/ткани должны найти отражение в протоколах диагностики степени тяжести таких отравлений и их отдаленных последствий, а также в применении средств метаболического и цитопротекторного действия для их лечения.

**Ключевые слова:** нейротоксичность; нейротоксикант; отравление; метанол; барбитураты; тяжелые металлы; свинец; карбаматы; 1,4-бутандиол

**Для цитирования:** Потапов П.К., Шустов Е.Б., Мельникова М.В., Бельская А.В., Остров В.Ф., Мастерова К.В., Башарин В.А., Маркин И.В., Носков Н.С. Риски для здоровья населения, связанные с отравлениями нейротропными токсикантами (аналитический обзор). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):462–474. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-314>

**Финансирование:** работа проведена в рамках выполнения государственного задания ФМБА России № 388-00071-24-00 (код темы 64.004.24.800).

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Потапов Петр Кириллович [FORWARDspb@mail.ru](mailto:FORWARDspb@mail.ru)

**Статья поступила:** 25.04.2025 **После доработки:** 13.07.2025 **Принята к публикации:** 27.08.2025 **Online first:** 16.10.2025

## HEALTH RISKS TO THE POPULATION ASSOCIATED WITH POISONING BY NEUROTROPIC TOXICANTS (ANALYTICAL REVIEW)

Petr K. Potapov<sup>1,2✉</sup>, Evgeny B. Shustov<sup>1</sup>, Margarita V. Melnikova<sup>1</sup>, Alisa V. Belskaya<sup>1</sup>, Vladimir F. Ostrov<sup>1</sup>, Kristina V. Masterova<sup>1</sup>, Vadim A. Basharin<sup>2</sup>, Ilya V. Markin<sup>3</sup>, Nikita S. Noskov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Military Innovative Technopolis ERA, Anapa, Russia

**Introduction.** Issues related to the epidemiologic aspects and clinical manifestations of poisoning by neurotoxicants, whose effects cause serious harm to the health of victims, are highly relevant. Acute and chronic poisoning can be manifested through diverse patterns; however, regardless of the type of neurotoxicant, all victims experience asthenovегетативные and psychoorganic syndromes. These syndromes can develop during both toxicogenic and somatogenic phases of poisoning, manifesting in the period of its long-term consequences.

**Objective.** Scientific substantiation of the risks of poisoning by neurotoxicants, which pose a serious threat to public health due to their systemic toxic effects and the development of multiorgan pathology, including at the stage of long-term consequences of poisoning.

**Discussion.** In Russia, among various types of acute poisoning, intoxications by substances causing primary damage to the central nervous system rank first. The routes of entry of neurotoxicants into the body are indicated, and the forms of manifestation of neurotoxic processes

© П.К. Потапов, Е.Б. Шустов, М.В. Мельникова, А.В. Бельская, В.Ф. Остров, К.В. Мастерова, В.А. Башарин, И.В. Маркин, Н.С. Носков, 2025

are described. The pathogenesis of the toxic action of organic solvents, heavy metal salts, barbiturates, and carbamates is analyzed. Toxic neurotropic substances can adversely affect the nervous system both directly and indirectly, through damage to other organs and systems. Clinical cases of acute poisoning by neurotoxicants are described. After poisoning by representatives of the group of neurotropic toxicants, after a certain period of time, the victim develops long-term consequences with a highly varying clinical picture.

**Conclusions.** The presented data on poisoning exposures to neurotoxicants demonstrate the clinical and pathogenetic significance of their effects not only on the central nervous system but also on other organs and tissues, the development of systemic pathological processes and multiorgan pathologies. The identified features of the toxic action must be taken into account when analyzing the health risks to victims of poisoning with neurotropic toxicants. The most significant manifestations of the effects on other organs/tissues should be reflected in the protocols for diagnosing the severity of such poisoning accidents and their long-term consequences, as well as in the use of metabolic and cytoprotective agents for their treatment.

**Keywords:** neurotoxicity; neurotoxicant; poisoning; methanol; barbiturates; heavy metals; lead; carbamates; 1,4-butanediol

**For citation:** Potapov P.K., Shustov E.B., Melnikova M.V., Belskaya A.V., Ostrov V.F., Masterova K.V., Basharin V.A., Markin I.V., Noskov N.S. Health risks to the population associated with poisoning by neurotropic toxicants (Analytical review). *Extreme Medicine*. 2025;27(4):462–474. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-314>

**Funding:** the work was carried out within the framework of the state task of the FMBA of Russia No. 388-00071-24-00 (topic code 64.004.24.800).

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

✉ Petr K. Potapov [FORWARDspb@mail.ru](mailto:FORWARDspb@mail.ru)

**Received:** 25 Apr. 2025 **Revised:** 13 July 2025 **Accepted:** 27 Aug. 2025 **Online first:** 16 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире происходит стремительное развитие химической науки, изучаются основные закономерности химических процессов, разрабатываются с помощью целенаправленного синтеза химические соединения, создаются крупномасштабные химические производства, и таким образом происходит проникновение химии практически во все сферы жизни и деятельности человека: в промышленность, сельское хозяйство, военное дело и быт. Научно-технический прогресс, безусловно, повышает уровень комфорtnости жизни человека, но и увеличивает риски возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) и аварий, приводящих к несчастным случаям, а иногда и к техногенным катастрофам различного масштаба. Практически при всех видах ЧС возможно неблагоприятное влияние химических агентов на жизнь и здоровье населения, а также на окружающую среду. Частота аварий на химически опасных объектах (ХОО), приводящих к человеческим жертвам, в последние годы, к сожалению, не снижается [1].

В Российской Федерации на протяжении многих лет смертность от воздействия внешних причин, среди которых каждая четвертая вызвана острым отравлением химической этиологии, занимает третье место после онкологических заболеваний и болезней системы кровообращения. Острые отравления остаются серьезной медико-социальной проблемой, что подтверждается их регулярной встречаемостью и вызываемыми ими последствиями с высоким уровнем летальных исходов и инвалидизации пострадавших [2].

По статистике отравлений в Российской Федерации за период 2022–2024 гг. количество пострадавших от отравлений пищевыми продуктами снижалось, а в случае со всеми другими мониторируемыми токсикантами количество пострадавших не только не снижалось, но и увеличивалось (табл. 1).

В 2023 г. С.А. Солониным и соавт. проведено ретроспективное сплошное исследование по оценке результатов химико-токсикологического анализа

у пациентов, поступивших на лечение в отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств (ОО и СР) Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП) за период 2020–2021 гг.

Так, в период 2019–2021 гг. в ООО и СР НИИ СП за специализированной токсикологической помощью обратилось 9590 пациентов, что соответствовало примерно одному случаю отравления нейротропными токсикантами на 1000 человек населения [3].

В структуре острых отравлений в Российской Федерации первое место занимают интоксикации веществами, приводящими преимущественно к повреждениям нервной системы. Процент отравлений нейротропными токсикантами составлял порядка 65%, причем в более чем трети случаев регистрировали тяжелые и крайне тяжелые интоксикации [4, 5].

Нейротоксичность — это способность токсичного вещества воздействовать на центральную нервную систему (ЦНС), приводя к разрушению ее структуры и/или нарушению функционирования [6]. Токсический процесс может вызывать различные нарушения в организме, такие как изменение энергетического обмена, проблемы с передачей нервных импульсов, повреждения клеточных мембран и синапсов. Нейротоксичность может быть как прямой, то есть вызванной действием токсичного вещества непосредственно на нервную систему, так и опосредованной, когда токсичность возникает из-за повреждения других органов и систем организма [7].

Нейротоксические процессы могут проявляться как в виде нарушений моторных, сенсорных и когнитивных функций, так и изменениями эмоционального состояния [8]. В зависимости от условий действия, строения токсиканта, его нейротоксического потенциала развивающиеся процессы протекают остро или хронически [6].

Номенклатура веществ, которые могут вызвать хронический нейротоксический процесс, довольно обширна, среди наиболее распространенных можно выделить:

**Таблица 1. Распределение отравлений химической этиологии по основным мониторируемым группам в Российской Федерации за 2022–2024 гг.**

Группы токсикантов	Анализируемый период (год)					
	2022		2023		2024	
	всего (чел.)	из них с летальным исходом (чел.)	всего (чел.)	из них с летальным исходом (чел.)	всего (чел.)	из них с летальным исходом (чел.)
Спиртосодержащая продукция	30 917	9228	32 540	10 013	30 321	9313
Наркотические вещества	22 054	7077	25 188	7909	23 289	6546
Лекарственные препараты	20 940	662	23 748	710	24 610	761
Пищевые продукты	1549	27	1536	18	1174	15
Другие мониторируемые виды	25 579	5981	29 671	6197	30 259	6287
Всего	101 039	22 975	112 683	24 847	109 653	22 922

Таблица составлена авторами по данным интернет-источника<sup>1</sup>

- токсиканты, находящиеся во внешней среде (производные ртути, свинца, мышьяка и др.);
- лекарственные препараты (антидепрессанты, нейролептики, противоэпилептические средства, цитостатики, антибиотики, синтетические противомикробные препараты и др.);
- органические растворители (бензол, толуол, ацетон, спирты этиловый, метиловый, пропиловый и др.);
- промышленные химикаты и ядовитые соединения (фосфорорганические и хлорорганические пестициды, карbamаты, пиретриноиды, дефолианты и другие средства агрохимического действия, оксид углерода и др.) [9].

В результате отравлений нейротоксикантами могут возникать стойкие нарушения умственной и физической деятельности, эмоционального состояния, когнитивных процессов, чувствительности, а также очаговых неврологических расстройств. Анализ существующей литературы показывает, что хотя начальные этапы патогенеза и клиническое развитие острых отравлений достаточно изучены, недостаточно внимания уделяется отдаленным последствиям отравлений нейротоксикантами, и данные по статистике отсроченных нарушений нервной системы отсутствуют. Поражения центральной нервной системы, развивающиеся в отдаленном периоде после острой интоксикации, обычно не связываются с этими отравлениями<sup>2</sup>.

Цель исследования — научно обосновать риски отравлений нейротоксикантами, представляющими серьезную угрозу для здоровья населения, связанную с их системным токсическим действием и формированием полиорганной патологии, в том числе на этапе отдаленных последствий отравлений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществляли в электронных библиографических базах данных: Российской индекс научного цитирования (РИНЦ), Scopus, Web of Science (WoS), PubMed. Поисковые запросы включали ключевые слова: нейротоксичность, интоксикации нейротропными токсикантами, тяжелые отравления, отдаленные последствия. В обзор включены публикации с глубиной информационного поиска не старше 5 лет, а также литературные источники, имеющие статус фундаментальных трудов по обсуждаемой проблематике, независимо от года публикации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для реализации цели исследования следует подробно остановиться на представителях каждой из групп веществ, действие которых приводит к хроническому нейротоксическому процессу.

### Токсиканты, находящиеся во внешней среде (тяжелые металлы)

Термин «тяжелые металлы» (ТМ) характеризует широкую группу веществ, поступающих в окружающую среду в основном в результате активной деятельности человека [10, 11]. Источниками загрязнения ТМ являются промышленные и сельскохозяйственные производства, химические заводы, мусоросжигающие установки, а также котельные. Кроме того, существуют и неантропогенные источники загрязнения ТМ, к которым можно отнести, например, вулканические извержения [12]. Аккумуляция ТМ происходит в загрязненном воздухе, воде, почве и потребительских товарах (например, косметических средствах) [13].

<sup>1</sup> Сведения об острых отравлениях химической этиологии по субъектам РФ. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. <https://fcgie.ru/sgm.html> (дата обращения: 10.04.2025).

<sup>2</sup> Методические рекомендации МР ФМБА России 12.05-18. Клиника, диагностика, профилактика и лечение последствий поражений центральной нервной системы после тяжелых отравлений нейротоксикантами. М.; 2018.

Выделяют два наиболее приоритетных пути поступления тяжелых металлов в организм человека: пероральный и ингаляционный. При пероральном поступлении основным источником является растительная пища, с которой в организм попадает 40–80% тяжелых металлов; через атмосферный воздух и воду проникает 20–40% ТМ. Второй путь — проникновение ТМ через дыхательные пути, но он встречается реже [14].

Решением Европейской экономической комиссии ООН<sup>3</sup> в группу наиболее опасных (и, следовательно, приоритетных для целей наблюдения, контроля и регулирования) тяжелых металлов включены ртуть, свинец, кадмий, хром, марганец, никель, кобальт, ванадий, медь, железо, цинк, сурьма (а также мышьяк и селен) [15].

Отравление солями тяжелых металлов происходит при их попадании в пищеварительную систему, при вдыхании паров, через слизистые и кожные покровы. Поражаются многие системы и органы: ЦНС, почки, кишечник, печень, эндокринные органы, сердце и сосуды. Соли ТМ способны к кумуляции, поэтому они долгое время циркулируют в организме, постепенно выделяясь в кровь из своих депо, что приводит к хронизации процесса [16].

В целом механизмы токсичности ТМ достаточно изучены. Влияние солей ТМ на организм определяется множеством факторов, включая природу металла, тип соединения и его концентрацию. Ионы металлов являются частью коферментов. Один из основных механизмов токсичности ТМ — конкуренция с необходимыми для организма металлами за участки связывания в белках. Кроме того, многие белковые макромолекулы содержат свободные сульфидильные группы, которые могут взаимодействовать с ионами токсичных металлов, таких как кадмий, свинец, ртуть и др. В дальнейшем это приводит к потере функции белка и развитию токсических эффектов [11].

**Отравление свинцом (Pb).** Согласно оценкам, приведенным в обновленном выпуске публикации ВОЗ «Воздействие химических веществ на здоровье населения: известное и неизвестное за 2021 г.», почти половина из 2 млн случаев смерти, вызванных воздействием установленных химических веществ в 2019 г., произошла по причине воздействия свинца. Во всем мире долгосрочные последствия для здоровья, вызванные воздействием свинца при различных путях поступления в организм (пероральный, ингаляционный, транскутанный), приводят к утрате 21,7 млн лет жизни вследствие инвалидности и смерти (годы жизни, скорректированные по инвалидности, disability-adjusted life year (DALY)). На долю свинца как провоцирующего фактора развития заболеваний приходится до 30% от общего количества идиопатических интеллектуальных расстройств, 4,6% от сердечно-сосудистых заболеваний и около 3% от хронических заболеваний почек<sup>4</sup>.

При отравлении свинцом на фоне окислительно-стресса развиваются лейкоцитоз, лимфоцитоз, снижение содержания общего белка, альбуминов, глобулинов [17]. Экспериментально было показано

генотоксическое действие свинца: ацетат свинца в воде (Pb) вводили лабораторным животным в малых дозах внутрибрюшинно в течение 6 недель, при этом к концу периода наблюдения у животных развилась умеренная субхроническая интоксикация, имеющая признаки, характерные для эффектов свинца (вызванные повреждением образования гема и повышением синтеза цитохрома Р450 в печени) [18].

Было выявлено, что примерно 80% свинца, который попадает в организм, накапливается в костной ткани, оставшиеся 20% распределяются в жировой ткани, почках, печени и связываются с сульфидильными группами белков, образуя токсичные соединения [11, 19, 20]. Основными органами-мишениями при отравлении свинцом являются система кроветворения, ЦНС, а также почки. Отравления свинцом сопровождаются изменением актиоксидантного статуса, ионной мимикрией как механизмом молекулярной токсичности свинца, изменением структуры и функций внутриклеточных органелл нейрональных клеток, индукцией аутофагии путем воздействия на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, воздействием на рецепторный аппарат клетки, изменением синаптической пластичности, воздействием на генетический аппарат клетки [21]. В головном мозге наблюдается диффузный отек серого и белого вещества, а также дистрофические изменения кортикальных и ганглионарных нейронов и демиелинизация белого вещества [12].

Одним из механизмов ангиотоксического действия свинца является активация сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы, которая запускает каскад реакций синтеза провоспалительных белков, приводящий к увеличению сосудистого сопротивления и артериального давления [22].

**Отравление кадмием (Cd).** По данным ВОЗ, кадмий занимает пятое место среди самых опасных химических веществ, оказывающих влияние на организм человека. Обычно данный металл присутствует в окружающей среде в небольших количествах. Однако в результате деятельности человека уровень кадмия с каждым годом постепенно увеличивается [23]. Основная область потребления кадмия в России и мире — производство никель-кадмийевых аккумуляторных батарей. Другие области применения кадмия: антакоррозионные покрытия, пигменты, стабилизаторы поливинилхлорида и полупроводники для солнечных элементов [24].

В организм человека кадмий проникает ингаляционно: с сигаретным дымом (кадмий накапливается в табачных листьях); кадмий аккумулируется в воздухе на частицах дорожной пыли, в том числе образующейся при истирании шин и тормозных колодок; перорально кадмий поступает с пищей (накапливается в грибах, во многих растениях и организме сельскохозяйственных животных (коров, свиней)) [25]. Кроме того, Cd также может попадать в пищевой продукт из упаковки (характерно для консервов, особенно выполненных из запрещенных для контакта с пищевыми продуктами материалов) [26].

<sup>3</sup> Протокол по тяжелым металлам. ЕЭК ООН; 1998.

<sup>4</sup> Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health> (дата обращения: 05.04.2025).

Кадмий по химическим свойствам близок к цинку и способен замещать его в биохимических реакциях, выступая в роли псевдоиндуктора или псевдоингибитора содержащих цинк ферментов [27]. В патогенезе токсического действия ТМ на организм прослеживаются однотипные черты, характерные для многих видов повреждений: активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждающее действие на внутриклеточные белки [28]. Поскольку клетки печени не поглощают комплекс кадмия с белками, он транспортируется из желудочно-кишечного тракта непосредственно в почки [10].

Наиболее выраженный ингибирующий эффект Cd оказывает на антиоксидантную систему, что ведет к окислительному повреждению клеток [29].

Отравление кадмием сопровождается нарушениями синтеза белка и обмена нуклеиновых кислот. Кадмий также обладает канцерогенными и мутагенным свойствами; в экспериментах доказан и тератогенный эффект, что связано с повреждением клеток на ранних стадиях органогенеза [30].

Хроническая кадмиечная интоксикация приводит к развитию нарушений функционального состояния почек, что характеризуется наличием выраженных изменений скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды. Нефротоксическое действие кадмия приводит к изменению электролитного обмена, что характеризуется повышением экскреции натрия, кальция и снижением экскреции калия. При хроническом отравлении кадмием происходит нарушение концентрирующей функции почек [31].

**Отравление мышьяком (As).** Мышьяк является естественным компонентом более 200 природных минералов и входит в перечень ВОЗ из 10 химических элементов, представляющих значительные проблемы для общественного здравоохранения<sup>5</sup>.

Механизм действия трех- и пятивалентных соединений мышьяка различен. Действия трехвалентного мышьяка направлено на блокаду пируватдегидрогеназного комплекса, играющего важную роль в гликолитических процессах. Трехвалентный мышьяк снижает синтез АТФ и образование щавелевоуксусной кислоты из пирувата (нарушает пищевый глюконеогенез), что в конечном счете приводит к гипогликемии. Трехвалентный мышьяк блокирует также активность глутатионсигнатазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы, что приводит к развитию дефицита глутатиона в печени и к ухудшению процессов детоксикации мышьяка. Вследствие нарушения гликолиза нарушается также и синтез ацетилхолина, что является причиной развития периферической невропатии [32].

Поступая в организм человека перорально (с продуктами питания, водой) и ингаляционно (атмосферный воздух, пыль) в повышенных количествах, мышьяк в первую очередь может вызвать нарушение функций печени, аллергические реакции, изменения состояния кожи (гиперкератоз, дерматит), поражение сосудов (чаще нижних конечностей), снижение слуха, угнетение иммунитета, кроветворения,

выраженные неврологические нарушения (повышение возбудимости ЦНС, раздражительность, головные боли). Хронические интоксикации As приводят к поражению периферических нервных волокон, в которых резко выражены явления демиелинизации вплоть до деструкции осевых цилиндров. Дерматологические проявления характеризуются появлением темно-коричневых пигментаций в виде изолированных или сливающихся пятен на коже, возникновением гиперкератоза ладоней и стоп с последующим развитием в этих участках эпидерmoidных карцином [33].

Главными осложнениями острой интоксикации As являются развитие внутрисосудистого гемолиза, острой почечной, печеночной недостаточности, кардиогенного шока. Отдаленными последствиями острых отравлений у детей может быть значительное снижение остроты слуха. Поражение нервной системы проявляется в виде токсической энцефалопатии (нарушение речи, координации движений, эпилептиформных судорог, психозов) [12].

**Отравление таллием (Tl).** В общей структуре отравлений ТМ соединения таллия занимают незначительное место, однако тяжесть течения, сложная дифференциальная диагностика и трудности лечения этих интоксикаций заставляют обращать на них особое внимание<sup>6</sup>.

Большое значение в механизме токсического действия Tl играет блокирование сульфидильных групп, подавление активности тиолзависимых ферментов, регулирующих проницаемость митохондрий, что ведет к поступлению в них воды и набуханию. Установлено, что Tl нарушает обмен глутатиона, усиливает процессы перекисного окисления липидов, повреждая мембранный аппарат и вызывая гибель клеток [34, 35]. Таллий также задерживает синтез белка, воздействуя на рибосомы (особенно на 60S-единицу), что ведет к задержке кератинизации и алопеции. Интоксикация таллием ведет к нарушению обмена рибофлавина, с которым он образует нерастворимый комплекс, формированию рибофлавиновой недостаточности и нарушению энергообеспечения клеток [36, 37]. Определенные симптомы отравления Tl, такие как периферическая нейропатия, алопеция и дерматит, подтверждают недостаток рибофлавина (показано в условиях моделирования недостаточности рибофлавина на животных). Все это приводит к блокированию активного транспорта ионов щелочных металлов и вызывает нарушения в различных функциональных системах, что и определяет разнообразную клиническую картину [38].

Учитывая вышеизложенное, одним из сильнейших по действию и наиболее распространенным химическим загрязнением является загрязнение тяжелыми металлами [10]. Самым опасным для здоровья человека тяжелым металлом является свинец, что обусловлено его способностью замещать ионы металлов, необходимых для биохимических процессов, и нарушать биологические процессы в клетке [39]. Важно отметить, что кинетика ТМ, таких как свинец и кадмий, однотипна: они не имеют собственных

<sup>5</sup> Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health> (дата обращения: 05.04.2025).

<sup>6</sup> Ливанов ГА. Отравления соединениями таллия (клиника, диагностика и лечение). Пособие для врачей. СПб.; 2016.

переносчиков и попадают в клетки организма и кровь, используя транспортные системы, предназначенные для присутствующих в организме в норме металлов и микроэлементов. Однако, несмотря на то что негативное воздействие кадмия на здоровье человека не вызывает абсолютно никаких сомнений, отсутствует понимание четкого механизма взаимосвязи между уровнями доз поступившего в организм кадмия и детерминированными генотоксическими эффектами, что, по-видимому, продиктовано многофакторным характером действия, возникающим в результате связывания ионов кадмия многими клеточными мишениями. В связи с чем разработка подходов к снижению токсичности, вызванной кадмием, имеет одно из первостепенных значений в области токсикологических исследований [24].

### Отравление лекарственными нейротропными препаратами

По данным Всемирной ассоциации токсикологических центров (International Association of Forensic Toxicologists, TIAFT), острые отравления нейротропными препаратами занимают в структуре отравлений одно из первых мест [40]. Отравления барбитуратами составляют порядка 20–25% всех случаев острых отравлений, с которыми пациенты поступают в специализированные токсикологические стационары [41].

**Отравление барбитуратами.** В последнее время наблюдается снижение количества отравлений барбитуратами [42], что обусловлено как сокращением области применения и распространения производных барбитуровой кислоты, так и появлением более современных/безопасных препаратов, в т.ч. бензодиазепинового ряда. Несмотря на это, барбитураты входят в число 15 классов медикаментов, являющихся причиной смерти пациентов от приема лекарственных препаратов [43].

По данным отдела клинической токсикологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, в 2015 г. из 286 случаев отравлений барбитуратами 104 (36,3%) больных были старше 60 лет, из которых 11 (0,3%) скончались, в 2016 г. из 482 больных 123 (25,5%) были пожилого и старческого возраста, у 21 (4,3%) из которых наступил летальный исход. Чаще всего отравления производными барбитуровой кислоты спровоцированы употреблением комбинированных препаратов корвалол или Валокордин®, в состав которых, помимо фенобарбитала, входят этанол, этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты и масло листьев мяты перечной. Тяжесть состояния больных при этом определялась развитием токсической энцефалопатии, что клинически проявлялось нарушениями сознания различной степени тяжести: от легкого оглушения до атонической комы [44].

В исследовании Г.В. Есина и соавт. указано, что барбитураты наиболее часто используются при совершении суицида лицами старше 60 лет (27,6% всех отравлений с суицидальной целью в данной возрастной категории), тогда как у лиц в возрасте 18–59 лет суицидальные отравления барбитуратами составляют 11,8% [45].

Для человека смертельной дозой считается однократный прием внутрь около 10 разовых лечебных доз препарата. Летальная доза фентобарбитала находится в диапазоне от 2 до 10 г [46]. Барбитураты в высоких дозах оказывают угнетающее влияние на сенсорные зоны коры головного мозга, уменьшая тем самым моторную активность и подавляя церебральные функции [42].

Клинически выраженные симптомы токсического отравления барбитуратами могут проявиться лишь по истечении нескольких часов после приема препарата. При этом интоксикация проявляется в виде нистагма, атаксии, головокружения, головной боли, возрастающей психомоторной заторможенности, подавления или полной утраты рефлексов, выраженного возбуждения или сонливости, вплоть до угнетения дыхания, сужения зрачков (сменяющегося паралитическим расширением), учащения или урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с сохранением нормального ритма сердца, цианоза. Одним из осложненных симптомов интоксикации барбитуратами является отек легких и развитие комы [46].

Детальное исследование клинического течения барбитуратной интоксикации показано В.Н. Александровским и соавт., где выявлены основные синдромы у 385 обследованных пациентов: коматозное состояние и другие неврологические расстройства (сужение зрачков, нарушение чувствительности, повышение или снижение сухожильных и кожных рефлексов и пр.), нарушение дыхания и гемодинамики [47].

Одним из наиболее серьезных последствий отравления барбитуратами является постгипоксическое поражение головного мозга. Данное осложнение наблюдается у 35% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым отравлением и выражается в снижении когнитивных функций, параличах, парезах, нарушениях работы внутренних органов; в некоторых случаях развитие отека мозга может привести к летальному исходу или необратимому поражению ЦНС [22].

### Интоксикации органическими растворителями

**Отравление метанолом.** Метанол — метиловый или древесный спирт, органическое химическое соединение и простейший алифатический спирт с химической формулой  $\text{CH}_3\text{OH}$ , бесцветная ядовитая жидкость, широко применяемая в промышленном секторе в качестве растворителя, при синтезе органических соединений, в производстве смол, красителей, входит в состав стеклоомывающих жидкостей. В связи с активным поиском альтернативных источников энергоснабжения и рассмотрения спиртов в качестве замены углеводородного топлива просматривается перспектива все более широкого использования метанола [48].

Проблема отравлений метанолом стоит как нельзя остро: по данным Росстата, отравления спиртосодержащими средствами продолжают лидировать среди случайных химических отравлений с летальным исходом; наиболее яркий по своей трагичности случай массового отравления метанолом произошел в Иркутске (декабрь 2016 г.), когда скончались 77 человек с максимальным количеством погибших в возрастной шкале трудоспособного возраста [49].

Не менее резонансное массовое отравление метанолом в России произошло с 3 по 5 июня 2023 г. в результате потребления жителями нескольких регионов алкогольной продукции под маркой «Мистер Сидр»: скончалось 47 человек, а пострадало не менее 106 человек. Е.И. Лоскутниковой и соавт.; Т.А. Яковенко и соавт. также отмечена волнообразная динамика изменения показателей смертности от отравлений метанолом [50, 51].

Согласно статистическим данным, представленным в государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.», на территории Российской Федерации за период 2012–2021 гг. зарегистрировано 470 358 случаев острых отравлений спиртосодержащей продукцией, 124 813 из них — с летальным исходом (26,5%). Показатель острых отравлений спиртосодержащей продукцией в 2021 г. составил 21,19 случая на 100 тыс. населения<sup>7</sup>.

Так, при анализе статистических данных по отравлениям в Вологодской области установлено, что отравления метанолом прочно занимают второе место после отравления этиловым спиртом.

Острое отравление метанолом протекает в четыре стадии: начальная, скрытых проявлений или мнимого благополучия, стадия выраженных клинических проявлений и период последствий отравления<sup>8</sup>.

Для начальной стадии продолжительностью 1–12 часов характерны проявления обычного опьянения алкоголем, обусловленные наркотическим действием данного спирта на ЦНС, причем степень опьянения меньшая, чем при приеме сопоставимых доз этилового спирта<sup>9</sup>. Стадия мнимого благополучия наступает вслед за периодом опьянения [53].

Для стадии выраженных клинических проявлений характерно развитие токсического гастрита, токсической энцефалопатии с головными болями и головокружением, психомоторное возбуждение, оглушенность и спутанность сознания, потеря контакта. В кульминационной стадии развиваются симптомы тяжелой общей интоксикации в виде острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Одним из основных последствий отравления метанолом (у выживших пациентов) являются офтальмологические расстройства. Основными осложнениями при отравлении метанолом являются: токсическое поражение почек, острый токсический миокардит, в отдаленном периоде — психоневрологические расстройства в форме ослабления памяти, эмоциональной лабильности, расстройств по типу «нарушения схемы тела».

Характерной чертой интоксикации метанолом является то, что его метаболизм происходит по принципу «летального» синтеза, в результате которого образуются более ядовитые вещества: формальдегид, токсичность которого в 33 раза превышает токсичность самого метанола, и муравьиная кислота. Часть формальдегида взаимодействует с белками, а другая часть превращается в муравьиную кислоту. Метаболизм формальдегида происходит двумя основными способами: с помощью тетрагидрофолиевой кислоты и восстановленного глутатиона. Муравьиная кислота быстро образуется в ходе окисления формальдегида, а ее дальнейший метаболизм происходит медленно. Ткань печени обладает наибольшей способностью к окислению формальдегида, поэтому в ней происходят основные метаболические превращения. Однако они не являются единственным способом выведения

**Таблица 2. Количество отравлений алкогольной продукцией в 2020–2022 гг. (на 100 тыс. населения) в Вологодской области по данным местного территориального Центра гигиены и эпидемиологии**

Показатель	2020		2021		2022	
	Всего	из них с летальным исходом	Всего	из них с летальным исходом	Всего	из них с летальным исходом
Токсическое действие алкоголя (T51) — всего	6,4	3,7	4,7	1,8	4,5	1,4
Этанола (T51.0)	4,4	2,7	3,5	1,4	3,2	0,8
Метанола (T51.1)	0,1	0,1	0,1	0,0	0,4	0,4
2-пропанола (T51.2)	0,1	0,1	0,3	0,3	0,1	0,1
Сивушного масла (T51.3)	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Других спиртов (T51.8)	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
Спирта неуточненного (T51.9)	1,6	0,7	0,8	0,1	0,7	0,1

Таблица составлена авторами по данным источника [52]

<sup>7</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.

<sup>8</sup> Анализ острых отравлений химической этиологии, в том числе алкоголем со смертельным исходом за 2022 г. URL: <https://fbuz35.ru/files.aspx?id=4038db6b560c4057b9be4e4358af0412> (дата обращения: 10.04.2025).

<sup>9</sup> Клинические рекомендации «Токсическое действие метанола и этиленгликоля» (одобрены Минздравом России) <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-toksicheskoe-deistvie-metanola-i-etilenglikola-odobreny-minzdravom/?ysclid=mdfw17hjv1220621463> (дата обращения: 10.04.2025).

метанола из организма: значительная его часть выводится через легкие.

**Отравление диолами (1,4-бутандиол и родственные соединения).** В списке наиболее часто встречающихся отравлений органическими растворителями особое место занимает 1,4-бутандиол (1,4-БД) — двухатомный алифатический спирт, который широко применяется в различных отраслях промышленности в качестве растворителя, как промежуточный продукт в органическом синтезе и получении пластмасс<sup>10</sup>. В последнее время данное соединение все чаще нелегально используется в целях достижения особого эмоционального статуса (эйфории). Так, распространность употребления 1,4-бутандиола в качестве психоактивного вещества (ПАВ) среди наркозависимого контингента составляет 22,3–43,7%, при этом его часто употребляют совместно с другими ПАВ (этанолом, амфетамином и его производными и др.) [54, 55].

Особенностями токсикодинамики перорального употребления 1,4-БД являются быстрое всасывание в кровь из желудка и верхних отделов тонкой кишки, прохождение через гематоэнцефалический барьер; после окисления алкогольдегидрогеназой (АДГ) до гамма-гидроксибутиральдегида метаболизируется до ГОМК и ее карбоксильного метаболита (глюкуронида), в печени под влиянием АДГ — до альдегидных метаболитов [56]. Причем 1,4-бутандиол метаболизируется в ГОМК в среднем в течение 1 минуты [57], но при исследованиях на добровольцах показано, что существуют значительные индивидуальные отличия в скорости метаболизма 1,4-бутандиола до ГОМК, предположительно связанные с различной степенью активности алкогольдегидрогеназы [58]. Минимальная токсическая доза 1,4-БД для человека составляет 5–20 г (88–300 мг/кг) [59].

Клиническая картина острого отравления 1,4-бутандиолом проявляется поведенческими нарушениями в виде психомоторного возбуждения, сопровождающегося тревогой и агрессией, галлюцинациями, дезориентацией, бредом [59]. При отравлении 1,4-БД тяжелой степени наблюдаются утрата сознания до комы, неврологические расстройства, нарушения функции внешнего дыхания, деятельности сердечно-сосудистой системы и различные метаболические нарушения [55].

В некоторых работах представлены наиболее показательные клинические случаи острых пероральных отравлений 1,4-БД. Так, А.Г. Синченко и соавт. описан клинический случай острого отравления 1,4-БД в сочетании с этанолом у молодого мужчины, длительно употреблявшего данный ПАВ в небольших дозах с целью повышения сексуального возбуждения и физической выносливости. Острое отравление возникло после однократного приема превышенной дозы психоактивного вещества, повлекшее за собой возникновение судорожного синдрома, угнетение сознания до уровня комы II с развитием токсической энцефалопатии [55]. Г.А. Ливановым и соавт. описан клинический случай острого перорального отравления 1,4-бутандиолом тяжелой степени,

сопровождающегося токсико-гипоксической энцефалопатией, комой 3-й степени у девочки-подростка 12 лет при ошибочном приеме 1,4-БД [59].

В США и странах ЕС также остро стоит вопрос применения в наркотических целях гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) и ее прекурсоров (1,4-бутандиола и гамма-бутиrolактона) в связи с частым использованием данных веществ при совершении преступлений сексуального характера [57].

### Промышленные химикаты и ядовитые соединения

**Отравление карбаматами.** Карбаматы — производные карбаминовой кислоты, применяющиеся в сельском хозяйстве в форме инсектицидов, пестицидов, а также в фармакологии в виде лекарственных препаратов (транквилизаторов, миорелаксантов, антидотов и др.). Основными путями поступления карбаматов в организм человека являются органы дыхания и неповрежденная кожа, а также желудочно-кишечный тракт<sup>11</sup>.

Интоксикация карбаматами занимает высокую позицию в структуре отравлений, вызванных химическими веществами нейротропного типа действия. Эти соединения способны вызывать дисфункцию холинергической системы, активируя никотиновые и мускариновые рецепторы. Ряд производных карбаминовой кислоты относится к высокотоксичным соединениям, обратимым (в отличие от фосфорорганических соединений — ФОС) ингибиторам холинэстераз, приводящим к формированию так называемого «холинергического кризиса», сопряженного с развитием генерализованного судорожного синдрома, в тяжелых случаях заканчивающегося комой и летальным исходом. При действии карбаматов во время острой интоксикации за счет быстрого гидролиза связи С=О (декарбомилирования фермента) активность холинэстераз у выживших восстанавливается в течение нескольких часов, полное восстановление функции холинэстераз наблюдается через 24–48 ч [60].

Клиническая картина интоксикации карбаматами определяется аккумуляцией ацетилхолинэстеразы в нервных окончаниях; при этом симптомы интоксикации можно классифицировать по следующим группам [61]:

1. Мускариноподобные проявления: повышение бронхиальной секреции, обильное пото- и слюноотделение, слезотечение, сужение зрачков, бронхоспазм, абдоминальные спазмы (рвота и диарея), брадикардия.

2. Никотиноподобные проявления: фасцикулярные подергивания мелких мышц (в тяжелых случаях также дыхательных и диафрагмальных мышц), тахикардия.

3. Симптомы и признаки поражения ЦНС: головная боль, головокружение, беспокойство, потеря памяти, судороги, кома.

4. Угнетение деятельности дыхательного центра.

Все перечисленные симптомы проявляются в различных сочетаниях и могут варьировать в проявлении и последовательности в зависимости от вещества, дозы и пути воздействия. Продолжительность симптоматики обычно короче, чем при воздействии ФОС [62]. При тяжелых случаях отравления может быть летальный исход, вызванный асфиксиею из-за мышечного

<sup>10</sup> Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал. <https://bigenc.ru/c/1-4-butandiol-b997fe/?v=8031024> (дата обращения: 05.04.2025).

<sup>11</sup> Герунова Л, Бойко Т. Токсикология пестицидов. М.: ИД Научная библиотека; 2021.

спазма или острой сердечной недостаточности [63]. В отдаленных последствиях наблюдаются выраженные нарушения когнитивно-поведенческих способностей [61].

Проведя анализ социального статуса отравившихся карбаматами, B.S. Reddy и соавт. выявили неожиданные результаты: 23% пострадавших были фермерами, 27% — временными работниками, 21% — домохозяйками, 11% — постоянными сотрудниками и 8% — студентами [64]. Таким образом, помимо риска отравления на производстве с вредными условиями труда или при различных террористических инцидентах, достаточно широко распространены случайные или намеренные самоотравления, а также возникновение токсических эффектов при передозировке лекарственных средств [65]. По данным ВОЗ, за год в мире регистрируется около миллиона случаев не преднамеренных острых отравлений пестицидами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе обобщены характеристики основных представителей групп нейротропных токсикантов, влияющих на риски здоровью населения. Выявлено, что хотя основным органом-мишенью нейротропных токсикантов является ЦНС, токсический эффект негативно отражается на других органах. Этим и объясняется широкий спектр патологий, развивающихся

в результате действия этих ядов (нарушения функции внешнего дыхания, деятельности сердечно-сосудистой системы, различные метаболические нарушения вплоть до полиорганной патологии). Признаки токсического действия могут проявляться как непосредственно сразу после интоксикации, так и в периоде отдаленных последствий.

Риск для здоровья связан, во-первых, с тем фактом, что отравления нейротропными токсикантами могут возникать не только в производственных, но и в бытовых условиях. Во-вторых, с тем, что отравления нейротропными токсикантами приводят к развитию хронических патологических процессов в организме пострадавшего. Также при острых отравлениях некоторыми нейротропными токсикантами существует скрытый период, который составляет до нескольких суток, что затрудняет диагностику отравлений и препятствует своевременному началу лечения. В-третьих, несмотря на то что основные нарушения в остром периоде, проявляющиеся со стороны нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, могут быть купированы посредством медикаментозной терапии, существует риск развития отдаленных последствий.

Перспективными направлениями являются изучение механизмов формирования отдаленных последствий при интоксикации нейротропными токсикантами и поиск средств профилактики и терапии возникающих патологических состояний.

## Литература / References

- Григорьев ИМ, Воронко ЕА, Остапенко ЕН. Организация медицинской помощи при химических авариях и чрезвычайных ситуациях. *Экстренная Медицина*. 2013;4:27–41. Grigoriev IM, Voronko EA, Ostapenko EN. Organization of medical care in chemical accidents and emergencies. *Emergency Medicine*. 2013;4:27–41 (In Russ.). EDN: [RPEWUL](#)
- Кобякова ОС, Шибалков ИП, Соломатников ИА, Тимонин СА, Щур АЕ, Лагутин МД и др. Медико-демографическая ситуация в России: долгосрочные тенденции, прогнозы и резервы улучшения. *Анализ Риска Здоровью*. 2024;2:4–17. Kobyakova OS, Shibalov IP, Solomatnikov IA, Timonin SA, Shchur AE, Lagutin MD, et al. Medical and demographic situation in Russia: long-term trends, forecasts, and reserves for improvement. *Health Risk Analysis*. 2024;2:4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2024.2.01>
- Солонин СА, Белова МВ, Терешкина НЕ, Кашолкина ЕА, Тюрин ИА, Годков МА и др. Структура острых отравлений химической этиологии в мегаполисе на фоне пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2023;25(4):174–83. Solonin SA, Belova MV, Tereshkina NE, Kasholkina EA, Tyurin IA, Godkov MA, et al. The structure of acute poisoning of chemical etiology in a metropolis against the background of the COVID-19 pandemic in 2020–2021. *Extreme Medicine*. 2023;25(4):174–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.052>
- Васильев СА, Ливанов ГА, Батоцыренов БВ. Особенности организации оказания реаниматологической помощи больным в критическом состоянии с острыми отравлениями. *Медицинский Алфавит*. 2013;2(14):45–9. Vasiliev SA, Livanov GA, Batotsyrenov BV. Features of the organization of resuscitation care for patients in critical conditions with acute poisoning. *Medical Alphabet*. 2013;2(14):45–9 (In Russ.). EDN: [RMXMYL](#)
- Гольдфарб ЮС, Бадалян АВ, Герасименко МЮ, Щеткин ВА, Потхверия ММ. Программа реабилитации при острых отравлениях в токсикологическом стационаре. *Физиотерапия, Бальнеология и Реабилитация*. 2021;20(2):99–117. Goldfarb YuS, Badalyan AV, Gerasimenko MYu, Shchetkin VA, Potskhveriya MM. Rehabilitation program for acute poisoning in a toxicological hospital. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2021;20(2):99–117 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2021-20-2-2>
- Кутенко СА. Основы токсикологии. СПб.: Медицина; 2004. Kutsenko SA. *Fundamentals of Toxicology*. St. Petersburg: Medicine; 2004 (In Russ.). EDN: [QKMWIB](#)
- Белоногов ИА, Самохин ДА. Токсикология и медицинская защита. Минск: Вышэйшая школа; 2014. Belonogov IA, Samokhin DA. *Toxicology and medical protection*. Minsk: Higher School; 2014 (In Russ.). EDN: [VRRYIR](#)
- Великородная ЮИ, Мамулаишвили НИ, Почепцов АЯ. Нейротоксические эффекты в центральной нервной системе при хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями (экспериментальное исследование). *Вестник ВолГМУ*. 2013;3(47):56–61. Velikorodnaya YuI, Mamulaishvili NI, Pocheptsov AYa. Neurotoxic effects in the central nervous system in chronic organophosphorus intoxication (experimental study). *Journal of Volgograd State Medical University*. 2013;3(47):56–61 (In Russ.).
- Шустов ЕБ, Мельникова МВ, Зорина ВН, Мелехова АС, Бельская АВ, Бондаренко АА и др. Теоретические

- аспекты взаимодействия химического и физического неблагоприятного воздействия в условиях комбинированного экологического загрязнения. *Вестник Образования и Развития Науки Российской Академии Естественных Наук.* 2022;4:83–94.
- Shustov EB, Melnikova MV, Zorina VN, Melekhova AS, Belskaya AV, Bondarenko AA, et al. Theoretical aspects of the interaction of chemical and physical adverse effects in conditions of combined environmental pollution. *Bulletin of Education and Development of Science of the Russian Academy of Natural Sciences.* 2022;4:83–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.26163/RAEN.2022.50.76.011>
10. Ахполова ВО, Брин ВБ. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы). *Вестник Новых Медицинских Технологий.* 2020;27(1):55–61.
- Akhpolova VO, Brin VB. Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxicity (literature review). *Journal of New Medical Technologies.* 2020;27(1):55–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578>
11. Галенко МС, Гравель ИВ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. *Безопасность и Риск Фармакотерапии.* 2021;9(2):61–8.
- Galenko MS, Gravel IV, Velts NY, Alyautdin RN. Standardization of the content of heavy metals and arsenic as a safety factor in the use of herbal medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(2):61–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68>
12. Теплая ГА. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы). *Астраханский Вестник Экологического Образования.* 2013;1(23):182–92.
- Terplaya GA. Heavy metals as a factor of environmental pollution (literature review). *Astrakhan Bulletin of Environmental Education.* 2013;1(23):182–92 (In Russ.). EDN: [PXNTRR](#)
13. Елизарова ДИ, Иванушкина ТС. Оценка воздействия полигонов ТБО на окружающую среду. *Научный Журнал Молодых Ученых.* 2023;4(34):12–6.
- Elizarova DI, Ivanushkina TS. Assessment of the impact of solid waste landfills on the environment. *Scientific Journal of Young Scientists.* 2023;4(34):12–6 (In Russ.). EDN: [HSWBSY](#)
14. Кутлин НГ, Агиуллина КС, Сафина ГР, Абдулвалеев АМ. Мониторинг молока на содержание тяжелых металлов. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию Курганской области «Пути реализации Федеральной научно-технической программы развития сельского хозяйства на 2017–2025 годы». Лесники, 2018.
- Kutlin NG, Agiulilina KS, Safina GR, Abdulkaleev AM. Monitoring milk for heavy metal content. *Ways to implement the Federal Scientific and Technical Program for the Development of Agriculture for 2017–2025. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the 75th Anniversary of the Kurgan Region.* Lesniki, 2018 (In Russ.). EDN: [UOTXHG](#)
15. Цыплихин НО, Комарова ЕВ, Федорова МГ. Морфологические особенности щитовидной железы при воздействии соединений нитратов и тяжелых металлов: метаанализ экспериментальных исследований. *Вестник Пензенского Государственного Университета.* 2024;3(47):22–5.
- Tsyplikhin NO, Komarova EV, Fedorova MG. Morphological features of the thyroid gland under the influence of nitrate compounds and heavy metals: a meta-analysis of experimental studies. *Bulletin of Penza State University.* 2024;3(47):22–5 (In Russ.). EDN: [FBMQDO](#)
16. Тунакова ЮА, Новикова СВ, Валиев ВС, Файзуллин РИ. Способ количественной оценки накопления металлов в организме человека при полиметаллическом загрязнении компонентов урбозоэкосистемы. *Ученые Записки Казанского университета. Серия: Естественные Науки.* 2024;166 (2):266–82.
- Tunakova YuA, Novikova SV, Valiev VS, Fayzullin RI. Method for quantitative assessment of metal accumulation in the human body under polymetallic pollution of urban ecosystem components. *Scientific Notes of Kazan University. Natural Sciences Series.* 2024;166(2):266–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.2.266-282>
17. Abdelhamid FM, Mahgoub HA, Ateya AI. Ameliorative effect of curcumin against lead acetate-induced hematotoxicity, hepatotoxicity, and testicular oxidative damage in rats. *Environmental Science and Pollution Research.* 2020;1:10950–65.
- <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07718-3>
18. Minigaliева IA, Shtin TN, Makeyev OH, Panov VG, Privalova LI, Gurvic VB, et al. Some outcomes and a hypothetical mechanism of combined lead and benzo(a)pyrene intoxication, and its alleviation with a complex of bioprotectors. *Toxicology Reports.* 2020;7:986–94.
- <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.004>
19. Pratush A, Kumar A, Hu Z. Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies: a review. *International Microbiology.* 2018;21:97–106.
- <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0012-3>
20. Yang CM, Chien MY, Chao PC, Huang CM, Chen CH. Investigation of toxic heavy metals content and estimation of potential health risks in Chinese herbal medicine. *Journal of Hazardous Materials.* 2021;412:125–42.
- <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125142>
21. Сутункова МП, Никогосян КМ, Рябова ЮВ, Кескевич АА, Минигалиева ИА, Бутакова ИВ и др. Современное представление о механизмах токсического действия свинца на центральную нервную систему (обзор литературы). *Медицина Труда и Экология Человека.* 2023;4:196–215.
- Sutunkova MP, Nikogosyan KM, Ryabova YuV, Keskevich AA, Minigaliева IA, Butakova IV, et al. Current understanding of the mechanisms of lead toxic effects on the central nervous system (literature review). *Occupational Medicine and Human Ecology.* 2023;4:196–215 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-104115>
22. Дзугкоев СГ, Дзугкоева ФС, Маргиеva ОИ. Анализ механизмов токсичности свинца и их патогенетическая коррекция. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2022;108(5):626–35.
- Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Margieva OI. Analysis of the mechanisms of lead toxicity and their pathogenetic correction. *Sechenov' Russian Physiological Journal.* 2022;108(5):626–35 (In Russ.). EDN: [HKRPRI](#)
23. Ивуть АИ. Загрязнение окружающей среды кадмием как экологический риск здоровью. *Международный Студенческий Научный Вестник.* 2021;2:1–12.
- Ivut AI. Environmental pollution with cadmium as an ecological health risk. *International Student Scientific Bulletin.* 2021;2:1–12 (In Russ.). EDN: [ZMSAFX](#)
24. Фазлыева АС, Даукаев РА, Каримов ДО. Влияние кадмия на здоровье населения и способы профилактики его токсических эффектов. *Медицина Труда и Экология Человека.* 2022;1:220–35.
- Fazlieva AS, Daukaev RA, Karimov DO. Influence of cad-

- mium on population health and methods for preventing its toxic effects. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2022;1:220–35 (In Russ.).  
EDN: [GLPABT](#)
25. Гусарова МЛ, Баранович ЕС, Волкова НИ, Чельышева ОН, Зюзин ИЕ. Радиоэкологический анализ показателей безопасности животноводческой продукции. *Ветеринарный врач*. 2024;4:49–57.  
Gusarova ML, Baranovich ES, Volkova NI, Chelysheva ON, Zyuzin IE. Radioecological analysis of safety indicators of livestock products. *The Veterinarian*. 2024;4:49–57 (In Russ.).
26. Михович АП. Свинец и кадмий как опасные тяжелые металлы, их основные источники, пути миграции и влияние на организм человека. *Актуальные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии*. Сборник материалов I международной научно-практической интернет-конференции студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых. 2017.  
Mikhovich AP. Lead and cadmium as dangerous heavy metals, their main sources, migration routes and impact on the human body. *Current issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and radiation therapy*. Collection of materials of the 1st inter-university scientific and practical Internet conference of students, master's students, postgraduates and young scientists. 2017 (In Russ.).  
EDN: [YGQQNK](#)
27. Оберенс Д, Харланд Б, Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука; 2008.  
Oberens D, Harland B, Skalny A. *Biological role of macro- and microelements in humans and animals*. St. Petersburg: Nauka; 2008 (In Russ.).
28. Genchi G, Sinikropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;7(11):1–24.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
29. Rafati-Rahimzadeh M, Rafati-Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia A. Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2017;8(3):135–45.  
<https://doi.org/10.22088/cjim.8.3.135>
30. Кузьмин СВ, Русаков ВН, Сетко АГ, Синицына ОО. Токсиколого-гигиенические аспекты воздействия кадмия на организм человека при поступлении с продуктами питания (обзор литературы). *Здоровье населения и среды обитания* — ЗНиСО. 2024;32(7):49–57.  
Kuzmin SV, Rusakov VN, Setko AG, Sinityna OO. Toxicological and hygienic aspects of the dietary cadmium intake and its human effects: a literature review. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2024;32(7):49–57 (In Russ.).
31. Усманова ЭН, Фазлыева АС, Каримов ДО, Хуснудинова НЮ, Репина ЭФ, Даукаев РА. Динамика накопления кадмия в печени и почках крыс при острой интоксикации. *Медицина Труда и Экология Человека*. 2019;2(18):69–74.  
Usmanova EN, Fazlieva AS, Karimov DO, Khusnutdinova NYu, Repina EF, Daukaev RA. Dynamics of cadmium accumulation in the liver and kidney of rats with acute intoxication. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2019;2(18):69–74 (In Russ.).  
EDN: [EFDLLB](#)
32. Satapathy D, Dutta TK, Chatterjee A, Yadav SK, Dutta S, Das AM, et al. Ameliorating arsenic toxicity in young goats: assessing vitamin E and *Saccharomyces cerevisiae* on feed intake, carcass quality, mineral profiles in tissues and impending health risks to humans. *Environmental Geochemistry and Health*. 2025;47(5):1–31.  
<https://doi.org/10.1007/s10653-025-02439-3>
33. Баканов КБ, Бахарева АА, Фадеева ЮА, Гоностарева Да, Югова ТС. Токсикологические аспекты использования мышьяка в практике врача. *Молодежь, Наука, Медицина*. Материалы 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. 2018.  
Bakanov KB, Bakhareva AA, Fadeeva YuA, Gonostareva DA, Yugova TS. Toxicological aspects of arsenic use in medical practice. *Youth, Science, Medicine*. Proceedings of the 64th All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with International Participation. 2018 (In Russ.).  
EDN: [YRHPUD](#)
34. Завалий ЛБ, Симонова АЮ, Потхверия ММ, Остапенко ЮН, Гаджиева МГ, Петриков СС. Диагностика и лечение отравления таллием. *Токсикологический вестник*. 2018;5:9–15.  
Zavaliv LB, Simonova AYu, Potskhveria MM, Ostapenko YuN, Gadzhieva MG, Petrikov SS. Diagnosis and treatment of poisoning with thallium. *Toxicological Review*. 2018;5:9–15 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-5-9-15>
35. Xu H, Luo Y, Wang P, Zhu J, Yang Z, Liu Z. Removal of thallium in water/wastewater: A review. *Water Research*. 2019;165:149–81.  
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.114981>
36. Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A. Thallium use, toxicity, and detoxification therapy: an overview. *Applied Sciences*. 2021;11(18):1–15.  
<https://doi.org/10.3390/app11188322>
37. Molina CP, Verstraeten SV. Thallium (III)-mediated changes in membrane physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2008;1778(10):2157–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.04.013>
38. Baj J, Forma A, Kobak J, Tyczyńska M, Dudek I, Maani A, et al. Toxic and Nutritional Optic Neuropathies — An Updated Mini-Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):3092.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph19053092>
39. Титов АФ, Казнина НМ, Карапетян ТА, Доршакова НВ. Влияние свинца на живые организмы. *Журнал Общей Биологии*. 2020;81(2):147–60.  
Titov AF, Kaznina NM, Karapetyan TA, Dorshakova NV. Lead as a contaminant for living things. *Journal of General Biology*. 2020;81(2):147–60 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31857/S0044459620020086>
40. Бебякина ЕЕ, Ячинюк ББ, Ахмедова ЕГ, Волкова НА. Особенности эпидемиологии и течения клинических проявлений острых отравлений нейротропными лекарственными препаратами (по данным БУ «Окружная клиническая больница»). *Здравоохранение Югры: Опыт и Инновации*. 2024;4(41):70–87.  
Bebjakina EE, Yatsinyuk BB, Akhmedova EG, Volkova NA. Peculiarities of the epidemiology and course of clinical manifestations of acute poisoning with neurotropic drugs (according to the data of the BUKh «District Clinical Hospital»). *Healthcare of Yugra: Experience and Innovations*. 2024;4(41):70–87 (In Russ.).
41. Тропская НС, Кислякова ЕА, Вилкова ИГ, Гурман ЮВ, Кислицына ОС, Жеребцов АВ и др. Нарушения функционального состояния ЦНС, перистальтики кишечника и микробиоценоза при отравлении барбитуратами в эксперименте. *Биомедицина*. 2022;18(3):45–9.  
Tropskaya NS, Kislyakova EA, Vilkova IG, Gurman YuV, Kislytsyna OS, Zherebtsov AV, et al. Disturbances in the functional state of the central nervous system, intestinal peristalsis, and microbiocenosis in experimental barbiturate poisoning. *Journal Biomed*. 2022;18(3):45–9 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-45-49>

42. Dimitrova S, Dragomanova S, Kehayova G. Intravenous lipid emulsions in anticonvulsants' toxicity. *Scientia Pharmaceutica*. 2024;92(3):31–7.  
<https://doi.org/10.20944/preprints202404.1698.v1>
43. Greene SC, Wyatt K, Cates AL, Weiss S. Anticonvulsant fatalities reported to the American Association of Poison Control Centers 2000–2019. *Seizure*. 2023;106:1–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.01.010>
44. Ливанов ГА, Лодягин АН, Коваленко АЛ, Батоцыренов БВ, Глушкин СИ, Прокопович ГА и др. Особенности клинической картины острых отравлений производными барбитуровой кислоты и их терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Успехи Геронтологии*. 2018;31(2):239–45. Livanov GA, Lodygin AN, Kovalenko AL, Batotsyrenov BV, Glushkov SI, Prokopovich GA, et al. Peculiarities of the clinical picture of acute poisoning with barbituric acid derivatives and their therapy in elderly and senile patients. *Advances in Gerontology*. 2018;31(2):239–45 (In Russ.).
45. Есин ГВ, Ливанов ПА, Солдатова ВЮ, Ливанов АС, Пиковский ВЮ. Токсические эффекты барбитуратов. *Медицинский Алфавит*. 2015;1(3):25–30. Esin GV, Livanov PA, Soldatova VYu, Livanov AS, Picovskiy VYu. Toxic effects of barbiturates. *Medical Alphabet*. 2015;1(3):25–30 (In Russ.).  
EDN: [UNDPEJ](#)
46. Crellin SJ, Katz KD. Pentobarbital toxicity after self-administration of Euthasol veterinary euthanasia medication. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2016;1–4.  
<https://doi.org/10.1155/2016/6270491>
47. Александровский ВН, Карева МВ, Рожков ПГ. Острые отравления производными барбитуровой кислоты. Барбитуровая кома. *Токсикологический вестник*. 2022;30(6):359–69. Aleksandrovsky VN, Kareva MV, Rozhkov PG. Acute poisoning with barbituric acid derivatives. Barbituric coma. *Toxicological Review*. 2022;30(6):359–69 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369>
48. Холикова СД, Исматуллаев ХМ, Исмаилова ЛА. Перспективные пути применения метанола. *Universum: Химия и Биология*. 2021;5(83):22–6. Kholikova SD, Ismatullaev HM, Ismailova LA. Prospective ways of application of methanol. *Universum: Chemistry and Biology*. 2021;5(83):22–6 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.32743/UniChem.2021.83.5.11632>
49. Зимина ЛА, Жоголев ПВ, Семенов АВ, Лелюх ТД, Луненок СВ, Маслаускайте ЛС и др. Анализ летальных случаев массового отравления метиловым спиртом в г. Иркутск. *Sciences of Europe*. 2018;32:28–35. Zimina LA, Zhogolev PV, Semyonov AV, Lelyuh TD, Lunyonok SV, Maslauskaite LS, et al. Analysis of lethal cases of mass methyl alcohol poisoning in Irkutsk. *Sciences of Europe*. 2018;32:28–35 (In Russ.).
50. Лоскутникова ЕИ, Гиль АЮ, Алехин ИН, Хальфин РА. Анализ заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области за период с 2010 по 2017 год. *Сеченовский Вестник*. 2019;10(2):36–44. Loskutnikova EI, Gil AYu, Alekhin IN, Khalfin RA. Analysis of morbidity with poisonings with ethanol and surrogate alcohols in irkutsk region between 2010 and 2017. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(2):36–44 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.47093/22187332.2019.2.36-44>
51. Яковенко ТА, Онан ОЯ, Долума АМ, Тарасов АЮ. Острые отравления метанолом: обзор литературы. *Вестник магистратуры*. 2022;12–1(135):4–8. Yakovenko TA, Onan OYa, Doluma AM, Tarasov AYu. Acute methanol poisoning: a literature review. *Magister Journal*. 2022;12–1(135):4–8 (In Russ.).  
EDN: [JGDQPM](#)
52. Попова ЕА, Любченко АА, Шиврина ТГ, Рахманова ЕА, Хабарова ОИ, Большакова МА и др. Клинико-лабораторные показатели, особенности и результаты лечения пациентов с отравлением метиловым спиртом. *Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова*. 2017;19:126–9. Popova EA, Lyubchenko AA, Shivrina TG, Rakhmanova EA, Khabarova OI, Bolshakova MA, et al. Clinical and laboratory parameters, characteristics and results of treatment of patients with methyl alcohol poisoning. *Bulletin of Khakass State University named after N.F. Katanov*. 2017;19:126–9 (In Russ.).  
EDN: [ZVKVZR](#)
53. Кузнеццов ОА, Федоров АВ. Острое отравление метанолом с благоприятным исходом (серия клинических наблюдений). *Наркология*. 2019;4:64–7. Kuznetsov OA, Fedorov AV. Acute methanol poisoning with a favorable outcome (series of clinical observations). *Narcology*. 2019;4:64–7 (In Russ.).  
EDN: [ZIOPTE](#)
54. Синченко АГ, Батоцыренов ЧБ, Лодягин АН, Синченко ГИ, Коваленко АЛ. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2021;17(6):42–8. Sinchenko AG, Batotsyrenov ChB, Lodygin AN, Sinchenko GI, Kovalenko AL. Delirium in acute poisoning with 1,4-butanediol and its correction. *General Reanimatology*. 2021;17(6):42–8 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-42-48>
55. Miró Ò, Galicia M, Dargan P, Dines AM, Giraudon I, Heyerdahl F, et al. Intoxication by gamma hydroxybutyrate and related analogues: Clinical characteristics and comparison between pure intoxication and that combined with other substances of abuse. *Toxicology Letters*. 2017;277:84–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.030>
56. Синченко АГ, Лодягин АН, Савелло ВЕ, Батоцыренов БВ, Антонова АМ, Шумакова ТА. Острое тяжелое пероральное отравление 1,4-бутандиолом и этанолом с развитием коматозного состояния. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(3):77–81. Sinchenko AG, Lodygin AN, Batotsyrenov BV, Savello VE, Antonova AM. Acute severe oral poisoning with 1,4-butanediol and ethanol with the development of a coma. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3):77–81 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/inevro202012003177>
57. Busardo FP, Jones AW. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Current neuropharmacology*. 2015;13(1):47–70.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210215423>
58. Ливанов ГА, Лодягин АН, Казиахмедов ВА, Почкиньяева ЛМ, Глушкин СИ, Батоцыренов БВ и др. Клинический случай острого тяжелого отравления 1,4-бутандиолом девочки-подростка. *Анестезиология и Реаниматология*. 2017;62(4):297–300. Livanov GA, Lodygin AN, Kaziakhmedov VA, Pochinyaeva LM, Glushkov SI, Batotsyrenov BV, et al. Clinical case of acute severe poisoning with 1,4-butanediol in a teenage girl. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(4):297–300 (In Russ.).  
EDN: [ZFBXJL](#)
59. Dufayet L, Bargel S, Bonnet A, Boukerma AK, Chevallier C, Evrard M, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB), 1,4-butanediol (1,4BD), and gamma-butyrolactone (GBL) intoxication: A state-of-the-art review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2023;142:105–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105435>

60. Мелехова АС, Бельская АВ, Зорина ВН, Мельникова МВ, Кубарская ЛГ, Гайкова ОН. Экспериментальная модель судорожного синдрома на основе фенилкарбамата. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2024;26(4):38–48.  
Melekhova AS, Belskaya AV, Zorina VN, Melnikova MV, Kubarskaya LG, Gaikova ON. Experimental model of convulsive syndrome based on phenylcarbamate. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):38–48 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-38-48>
61. Курдиль НВ, Иващенко ОВ, Струк ВФ, Богомол АГ. Особенности острых отравлений пестицидами в условиях города: карbamаты, пиретроиды, неоникотиноиды. *Медицина Неотложных Состояний*. 2015;4(67):51–7.  
Kurdil NV, Ivaschenko OV, Struk VF, Bogomol AG. Features of acute pesticide poisonings in urban area: carbamates, pyrethroids, neonicotinoids. *Emergency Medicine*. 2015;4(67):51–7 (In Russ.).
62. Зорина ВН, Беспалов АЯ, Краснов КА, Мелехова АС, Рейнюк ВЛ. Перспективы разработки новых пролонгированных форм производных вальпроевой кислоты для купирования судорожного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):14–9.  
Zorina VN, Bespalov AY, Krasnov KA, Melekhova AS, Reinuk VL. Prospects for the development of new prolonged forms of valproic acid derivatives for the relief of convulsive syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):14–9 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/nevro202212207114>
63. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pastić TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*. 2013;13(3):315–35.  
<https://doi.org/10.2174/1570159x11311030006>
64. Reddy BS, Skaria TG, Polepalli S, Vidyasagar S, Rao M, Kunhikatta V, et al. Factors associated with outcomes in organophosphate and carbamate poisoning: a retrospective study. *Toxicological Research*. 2020;36:257–66.  
<https://doi.org/10.1007/s43188-019-00029-x>
65. Зорина ВН, Евдокимова ЕА, Рейнюк ВЛ. Методы профилактики и терапии судорожного синдрома при отравлении конвульсантами холинергического ряда. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2022;24(2):14–21.  
Zorina VN, Evdokimova EA, Rejnuk VL. Methods for prevention and treatment of convulsive disorders associated with cholinergic convulsant intoxication. *Extreme Medicine*. 2022;24(2):14–21 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.47183/mes.2022.019>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.К. Потапов — написание первоначального черновика статьи; Е.Б. Шустов — утверждение окончательного варианта статьи; М.В. Мельникова — сбор данных из отечественных источников; А.В. Бельская — сбор данных из иностранных источников; В.Ф. Остров — составление критического обзора на статью; К.В. Мастерова — ответственная за целостность всех частей статьи; В.А. Башарин — определение идеи, формулирование цели и задач обзора; И.В. Маркин — редактирование статьи; Н.С. Носков — анализ источников литературы.

## ОБ АВТОРАХ

**Потапов Петр Кириллович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-4602-4468>  
[forwardspb@mail.ru](mailto:forwardspb@mail.ru)

**Шустов Евгений Борисович**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>  
[shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Мельникова Маргарита Викторовна**  
<https://orcid.org/0000-0002-2996-5151>  
[melnikova.m.v@toxicology.ru](mailto:melnikova.m.v@toxicology.ru)

**Бельская Алиса Владимировна**  
<https://orcid.org/0000-0002-9343-4144>  
[belskaya.a.v@toxicology.ru](mailto:belskaya.a.v@toxicology.ru)

**Остров Владимир Федорович**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0009-0008-1410-806X>  
[ostrov.v.f@toxicology.ru](mailto:ostrov.v.f@toxicology.ru)

**Мастерова Кристина Вячеславовна**  
<https://orcid.org/0000-0002-5731-8146>  
[masterova.k.v@toxicology.ru](mailto:masterova.k.v@toxicology.ru)

**Башарин Вадим Александрович**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>  
[basharin1@mail.ru](mailto:basharin1@mail.ru)

**Маркин Илья Владимирович**, канд. техн. наук  
<https://orcid.org/0009-0006-2874-4177>  
[ilya.markin.92@bk.ru](mailto:ilya.markin.92@bk.ru)

**Носков Никита Сергеевич**  
<https://orcid.org/0009-0005-3691-1150>  
[eraotd6@mil.ru](mailto:eraotd6@mil.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>

УДК 615.9



## ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ПЕРЕГРЕВАНИЯ И МЕСТНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФЕНТАНИЛА КРЫСАМИ

Ю.Ю. Ивницкий<sup>✉</sup>, О.А. Вакуненкова, А.И. Головко, Н.В. Лапина, В.Л. Рейнюк

Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Токсичность многих ксенобиотиков возрастает с температурой воздуха, но неизвестно, относится ли это к наркотическим анальгетикам и как на эту зависимость влияют меры помощи, рекомендуемые при тепловом ударе.

**Цель.** Оценка влияния повышенной температуры воздуха и местного охлаждения на острую токсичность фентанила.

**Материалы и методы.** Проведены три серии экспериментов: в первой изучено влияние повышенной температуры воздуха на дозовую зависимость летального и наркотического действия фентанила. Формировали 11 групп по 20 крыс, которым внутривенно (в/в) вводили фентанил в дозах 50, 100, 200, 300 или 400 мкг/кг и группу ( $n = 14$ ) без введения препарата. После введения фентанила часть крыс ( $n = 100$ ) содержали в течение суток при температуре воздуха 22 °C; вторую часть ( $n = 100$ ) — 40 мин в термокамере при 40 °C и далее в течение суток при 22 °C; не получивших фентанил наблюдали в термокамере до первого случая гибели, затем — в течение суток при 22 °C. Во второй серии изучено влияние охлаждения головы на летальность, латентное время пробуждения, ректальную температуру крыс ( $n = 49$ ) через 40 мин после в/в введения фентанила в дозе 300 мкг/кг ( $LD_50$ ). Формировали 4 группы животных, которых после введения фентанила содержали 40 мин при 22 или 40 °C с местным охлаждением *neurocranium* или без него и последующим наблюдением в течение суток при 22 °C. В третьей серии по такой же схеме изучено влияние охлаждения средней трети вентральной поверхности туловища на летальность, латентное время пробуждения и ректальную температуру крыс ( $n = 48$ ) через 40 мин после введения фентанила в той же дозе. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения OriginPro.

**Результаты.** Сорокаминутное пребывание интактных крыс при 40 °C было нелетальным. После введения фентанила в дозах 100–400 мкг/кг летальность составила 0–5% при 22 °C и 60–95% при 40 °C. Гипертермия при 40 °C на фоне введения фентанила в дозе 300 мкг/кг замедлялась при охлаждении головы и предотвращалась при охлаждении вентральной поверхности туловища. Охлаждение вентральной поверхности туловища, но не головы, снижало летальность со 100 до 8%. При 22 °C оба варианта местного охлаждения углубляли вызванную фентанилом гипотермию, существенно не влияя на летальность и продолжительность наркоза.

**Выводы.** Общее перегревание потенцирует летальное и наркотическое действие фентанила на крыс. Охлаждение в этих условиях вентральной поверхности туловища — эффективная мера предупреждения гипертермии и летальности, а охлаждение головы малоэффективно. При комнатной температуре оба варианта местного охлаждения углубляют вызванную фентанилом гипотермию, существенно не влияя на летальность. Требует оценки эффективность охлаждения вентральной поверхности туловища не только при комбинированном, но и при изолированном перегревании организма.

**Ключевые слова:** летальность; местное охлаждение; общее перегревание; острые интоксикации; температура тела; фентанил

**Для цитирования:** Ивницкий Ю.Ю., Вакуненкова О.А., Головко А.И., Лапина Н.В., Рейнюк В.Л. Влияние общего перегревания и местного охлаждения на переносимость фентанила крысами. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):475–482. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>

**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. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России (протокол № 16/24 от 22.10.2024).

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

<sup>✉</sup> Ивницкий Юрий Юрьевич [neugierig@mail.ru](mailto:neugierig@mail.ru)

**Статья поступила:** 08.04.2025 **После доработки:** 30.06.2025 **Принята к публикации:** 26.08.2025 **Online first:** 07.10.2025

## EFFECT OF GENERAL HYPERHERMIA AND LOCAL COOLING ON FENTANYL TOLERANCE IN RATS

Jury Ju. Ivnitsky<sup>✉</sup>, Olga A. Vakunenkova, Alexandr I. Golovko, Nataliya V. Lapina, Vladimir L. Rejniuk

Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** The toxicity of a number of xenobiotics increases with air temperature. However, it remains unknown whether this applies to narcotic analgesics and whether this dependence can be corrected by first aid measures recommended for heat stroke.

**Objective.** Evaluation of the effect of elevated air temperatures and local cooling on the acute toxicity of fentanyl.

**Materials and methods.** Three series of experiments were conducted. In the first series, the effect of elevated air temperatures on the dose dependence of the lethal and narcotic effects of fentanyl was studied. In total, 11 groups of 20 rats each were formed, which were intravenously administered fentanyl at doses of 50, 100, 200, 300, or 400 µg/kg, and one group ( $n = 14$ ) without drug administration. Following fentanyl administration, one subset of rats ( $n = 100$ ) was kept for 24 h at an air temperature of 22 °C; the second subset ( $n = 100$ ) was kept for 40 min in a thermal chamber at 40 °C and then for 24 h at 22 °C. Those not receiving fentanyl were observed in a thermal chamber until the first

© Ю.Ю. Ивницкий, О.А. Вакуненкова, А.И. Головко, Н.В. Лапина, В.Л. Рейнюк, 2025

case of death, then for 24 h at 22 °C. In the second series of experiments, the effect of head cooling on lethality, latent awakening time, and rectal temperature of rats ( $n = 49$ ) 40 min after intravenous administration of fentanyl at a dose of 300 µg/kg (LD<sub>50</sub>) was studied. Four groups of animals were formed, which were kept after fentanyl administration for 40 min at 22 or 40 °C with or without local cooling of the neurocranium, followed by observation for 24 h at 22 °C. In the third series of experiments, following the same scheme, the effect of cooling the middle third of the ventral surface of the torso on lethality, latent awakening time, and rectal temperature of rats ( $n = 48$ ) 40 min after fentanyl administration at the same dose was studied. Statistical analysis was performed using the OriginPro software.

**Results.** A 40-min exposure at 40 °C was non-lethal for intact rats. After administration of fentanyl at doses of 100–400 µg/kg, lethality reached 0–5% and 60–95% at 22 °C and 40 °C, respectively. Hyperthermia induced by 40 °C exposure under fentanyl administration at a dose of 300 µg/kg was mitigated by head cooling and prevented by cooling the ventral surface of the torso. Cooling the ventral surface of the torso, rather than the head, reduced lethality from 100% to 8%. At 22 °C, both local cooling methods deepened fentanyl-induced hypothermia without significantly affecting lethality or anesthesia duration.

**Conclusions.** The general overheating potentiates the lethal and narcotic effects of fentanyl in rats. Under these conditions, cooling the ventral surface of the torso is an effective measure to prevent hyperthermia and lethality, while head cooling is ineffective. At room temperature, both local cooling methods deepen fentanyl-induced hypothermia without significantly affecting lethality. The efficacy of cooling the ventral surface of the torso requires evaluation not only during combined overheating but also during isolated overheating of the organism.

**Keywords:** lethality; local cooling; general overheating; acute intoxication; body temperature; fentanyl

**For citation:** Ivnitsky Ju.Ju., Vakunenkova O.A., Golovko A.I., Lapina N.V., Rejniuk V.L. The effect of general hyperthermia and local cooling on fentanyl tolerance in rats. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):475–482. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with ethical principles:** the study was conducted in compliance with the bioethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology (Protocol No. 16/24 of 22.10.2024).

**Potential conflict of interest:** Vladimir L. Rejniuk is a member of the Editorial Board of the Extreme Medicine journal. Other authors declare no conflict of interest.

✉ Jury Ju. Ivnitsky [neugierig@mail.ru](mailto:neugierig@mail.ru)

**Received:** 8 Apr. 2025 **Revised:** 30 June 2025 **Accepted:** 26 Aug. 2025 **Online first:** 7 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Перегревание организма — повышение температуры тела в условиях, когда сумма тепловой энергии, освободившейся в процессах метаболизма и поступившей извне, превышает тепловую энергию, потерянную излучением, конвекцией и теплопроведением. Климатические условия, способствующие перегреванию организма, нередки на территории нашей страны. Один из аспектов проблемы — увеличение при нем токсичности ряда ксенобиотиков для пойкилотермных [1] и гомойотермных животных [2]. В связи с этим представляется интерес влияние условий, способствующих перегреванию организма, на выраженность побочных эффектов наркотических анальгетиков. Их передозировка не исключена в ходе медицинской эвакуации раненых; актуальна она и в силу стремительного распространения дериватов фентанила на нелегальном рынке наркотических средств и психотропных веществ [3]. Однако данные, позволяющие прогнозировать влияние перегревания организма на токсичность опиоидов, неполны. Для восполнения этого пробела необходимо изучение их токсичности при передозировке в контролируемых климатических условиях. Передозировку опиоидов удобно моделировать введением животным фентанила, сочетающего кратковременность действия с принадлежностью к классу чрезвычайно токсичных веществ [4]. Представляет интерес и применимость на фоне опиоидной анальгезии терапевтических мер, рекомендуемых при изолированном перегревании организма в форме теплового удара. «Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом

и солнечном ударе»<sup>1</sup> в качестве такой меры предписывает «применение пузыря со льдом», однако не указывает место наложения этого пузыря. В учебно-методических источниках таким местом наиболее часто оказывается лоб<sup>2</sup>. Упоминаются также затылок, шея, виски, ключицы, внутренние сгибы локтевого и коленного суставов, икроножные мышцы, паховая и крестцовая области [5], однако ощущается недостаток объективных данных, характеризующих обоснованность подобных рекомендаций.

Цель исследования — оценка влияния повышенной температуры воздуха и местного охлаждения на острую токсичность фентанила.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ноябре 2024 г. на самцах беспородных крыс-альбиносов с массой тела 191–210 г из Филиала НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Раполово». Выполнены 3 серии экспериментов.

В первой серии экспериментов изучали влияние повышенной температуры воздуха на дозовую зависимость летального и наркотического действия фентанила. Формировали 11 рандомизированных групп. Животным десяти групп ( $n = 200$ ) в латеральную вену хвоста вводили раствор фентанила 50 мкг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», серия 30212) в дозах 50, 100, 200, 300, 400 мкг/кг; в одной группе ( $n = 14$ ) препарат не вводили.

Получивших фентанил особей ( $n = 100$ ) оставляли на сутки при комнатной температуре воздуха 22 °C

<sup>1</sup> Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1115н «Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом и солнечном ударе».

<sup>2</sup> Быков ИЮ, Раков АЕ, Сосюкин АЕ, ред. Военно-полевая терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

(группа контроль); вторую часть животных ( $n = 100$ ) на 40 мин помещали в открытые вольеры, установленные в термокамере при  $40^{\circ}\text{C}$ , и далее в течение суток наблюдали при температуре воздуха  $22^{\circ}\text{C}$ .

Крыс, не получивших фентанил (доза 0 мг/кг, объем 0 мл/кг), помещали в рострейнера и удерживали в термокамере до первого случая гибели. После извлечения из термокамеры наблюдение продолжали в течение суток при  $22^{\circ}\text{C}$ ; в это время регистрировали пробуждение (в момент первой побежки при перкуссии хвоста) или гибель. Схема исследования представлена в таблице.

Во второй серии экспериментов на других крысах ( $n = 49$ ) изучали влияние общего перегревания и (или) местного охлаждения головы на ректальную температуру, летальность и латентное время пробуждения через 40 мин после введения официального препарата фентанила в дозе 300 мкг/кг; эта доза была предварительно идентифицирована как  $\text{LD}_5$  для особей, пребывающих при комнатной температуре. Формировали 4 рандомизированные группы:

1-я группа ( $n = 14$ ) — животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг и далее находившиеся 24 ч при температуре  $22^{\circ}\text{C}$  без местного охлаждения;

2-я группа ( $n = 12$ ) — животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг, после чего оставленные на 40 мин при  $22^{\circ}\text{C}$  с местным охлаждением и далее 24 ч при  $22^{\circ}\text{C}$  без местного охлаждения;

3-я группа ( $n = 12$ ) — животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг, пребывавшие 40 мин при  $40^{\circ}\text{C}$  без местного охлаждения и далее 24 ч при  $22^{\circ}\text{C}$ ;

4-я группа ( $n = 11$ ) — животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг, пребывавшие 40 мин при  $40^{\circ}\text{C}$  с местным охлаждением и далее 24 ч при  $22^{\circ}\text{C}$ .

Для охлаждения головы на поверхности *neurocranium* в течение 40 мин после введения фентанила удерживали пластмассовые емкости, содержащие 70 г тающего льда, после чего местное охлаждение прекращали и у животных измеряли температуру тела. В течение суток регистрировали исход интоксикации: гибель или пробуждение.

По такой же схеме в третьей серии экспериментов на 4 группах численностью по 12 крыс изучали влияние сорокаминутного пребывания в термокамере при  $40^{\circ}\text{C}$  и (или) охлаждения средней трети вентральной поверхности туловища на острую интоксикацию фентанилом. Условия местного охлаждения тела иллюстрирует рисунок 1.

Климатические условия, способствующие перегреванию организма, моделировали в термокамере BMT Stericell SC 111 ECO емкостью 111 л (Чехия), в которой поддерживали температуру воздуха  $40 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , относительную влажность 48% и кратность воздухообмена 45 объемов камеры в час. Температуру тела измеряли электрическим термометром с датчиком для крыс RET-2 (WPI, KHP), наконечник которого вводили в *rectum* на глубину 3 см. Инструментальная офтальмоскопия крысам не проводилась; о цвете глазного дна косвенно судили по цвету глаз, которые у крыс-альбиносов лишенны иных пигментов, кроме гемоглобина сосудов.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения OriginPro. Результаты представлены в виде среднего значения и его ошибки ( $M \pm m$ ). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Влияние применяющихся воздействий на параметрические показатели оценивали с помощью дисперсионного анализа. В случаях значимости полученных моделей

**Таблица.** Схема изучения влияния условий, способствующих перегреванию организма, на дозовую зависимость летального и наркотического действия фентанила

Число крыс	Фармакологическое воздействие		Климатическое воздействие
	Доза фентанила, мкг/кг	Объем препарата, мл/кг	
20	50	1	22 °C в течение суток после введения фентанила
20	100	2	
20	200	4	
20	300	6	
20	400	8	
14	0	0	
20	50	1	40 °C до первого случая гибели и далее в течение суток при 22 °C
20	100	2	
20	200	4	
20	300	6	
20	400	8	

Таблица составлена авторами

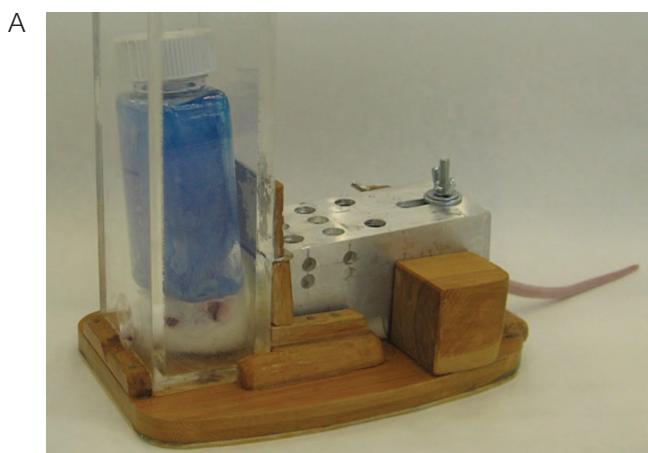


Рисунок подготовлен авторами

**Рис. 1. Местное охлаждение тела крыс после введения фентанила:** А — емкость с тающим льдом контактирует с *neurocranium*; Б — емкость с тающим льдом контактирует со средней третью вентральной поверхности туловища

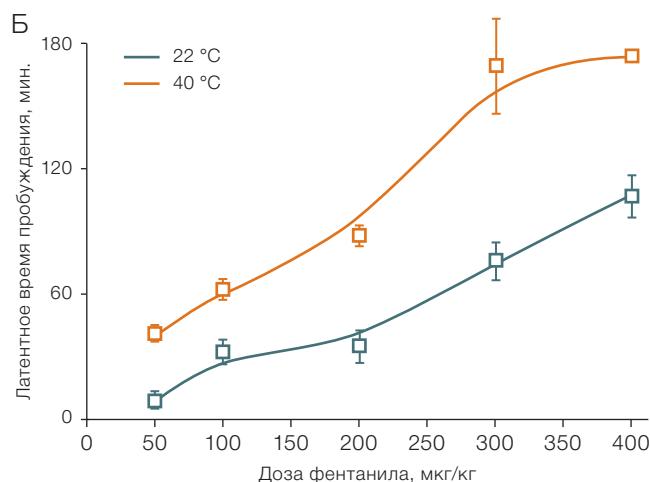
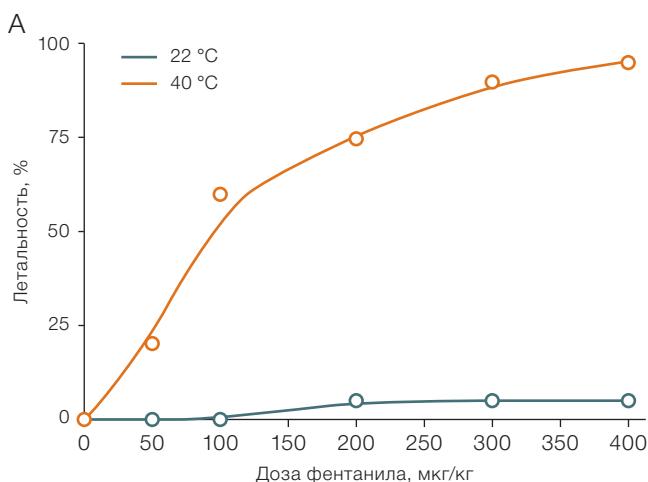


Рисунок подготовлен авторами

**Рис. 2. Летальность (А) и латентное время пробуждения (Б) у крыс после введения фентанила с последующим пребыванием 40 мин при температуре воздуха 22 °C или 40 °C**

межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста честной значимой разницы Тьюки. Значения  $LD_{50}$  рассчитывали пробит-методом. Межгрупповые различия функций дожития оценивали с использованием критерия Гехана – Вилкоксона, частоты встречаемости альтернативных признаков — точным методом Фишера. Критический уровень значимости  $\alpha$  приняли равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой серии экспериментов при изучении дозовой зависимости летального и наркотического действия фентанила через 10–15 с после его введения наблюдали у крыс опистотонус, экстензию хвоста и кратковременное апноэ с последующим редким поверхностным дыханием; глазное дно приобретало фиолетовый цвет. Все случаи гибели отмечены в ближайшие 2 ч, а пробуждения — в ближайшие 3,4 ч. Для особей, остававшихся при комнатной температуре, дозы фентанила

50 и 100 мкг/кг были сублетальными, а при дозах 200, 300 или 400 мкг/кг летальность составляла 5%. Таким образом, при комнатной температуре воздуха значение  $LD_{50}$  фентанила внутривенным введением его официального раствора в допустимом для крыс объеме  $\leq 2$  мл не достигалось.

У животных, после введения фентанила помещенных на 40 мин в термокамеру,  $LD_{50}$  составила  $113 \pm 16$  мкг/кг (рис. 2А). Термовое воздействие на фоне введения фентанила увеличивало латентное время пробуждения в 1,6–4,0 раза (с 10–110 до 40–176 мин, рис. 2Б); у таких животных после пробуждения наблюдали преходящую атаксию, которая отсутствовала в контроле. Для крыс, не получавших фентанил, сорокаминутное термовое воздействие было нелетальным; первый случай гибели отмечен лишь через 90 мин после помещения в термокамеру.

На рисунке 2 различие с животными, оставленными при комнатной температуре, значимо в интервале доз 100–400 мкг/кг для летальности и в интервале доз

50–400 мкг/кг — для латентного времени пробуждения,  $p < 0,05$ .

Во второй и третьей сериях экспериментов, при изучении теплового состояния организма, исходное значение ректальной температуры составило  $38,1 \pm 0,1$  °С ( $n = 96$ ). Через 40 мин после введения фентанила ректальная температура выживших особей группы 1, оставленных при комнатной температуре без местного охлаждения тела, была снижена до  $34,5 \pm 0,2$  °С ( $n = 25$ ), а у остававшихся живыми к этому времени крыс группы 3 ( $n = 5$ ) — повышенна до  $44,5 \pm 0,4$  °С. При охлаждении головы температура тела составляла в это время у крыс, оставленных при комнатной температуре,  $33,7 \pm 0,3$  °С группа 2, ( $n = 10$ ), а у шести, остававшихся живыми в момент извлечения из термокамеры особей группы 4, —  $39,8 \pm 0,6$  °С (рис. 3А). Охлаждение вентральной поверхности туловища снижало, в сравнении с не получавшими местного охлаждения, температуру тела у животных, после введения фентанила находившихся как при комнатной, так и при повышенной температуре воздуха: до  $29,7 \pm 0,3$  °С ( $n = 9$ ) и  $33,0 \pm 0,5$  °С ( $n = 11$ ) за 40 мин соответственно. За 40 мин разность среднегрупповых значений температуры тела у выживших пребывание в термокамере крыс, не получавших и получавших местное охлаждение вентральной поверхности туловища, достигала 11,4 °С (рис. 3Б).

У крыс, после введения фентанила оставленных при комнатной температуре, летальность составляла 7–8%, а у помещенных на 40 мин в термокамеру — 100% ( $p < 0,05$ ). Влияние охлаждения головы на летальность было представлено тенденцией к повышению на 10% для оставленных при комнатной температуре и к понижению на 27% — для помещенных в термокамеру (рис. 4А).

Охлаждение вентральной поверхности туловища полностью предотвращало отягощающее влияние повышенной температуры воздуха на острую интоксикацию: летальность снижалась на 92% и была такой же,

как и у крыс, оставленных при комнатной температуре без местного охлаждения (рис. 4Б). У животных, после введения фентанила оставленных при комнатной температуре, при охлаждении вентральной поверхности туловища наблюдалась тенденция к повышению летальности на 17% в сравнении с лишенными местного охлаждения. Крысы, после введения фентанила подвергшиеся тепловому воздействию без местного охлаждения тела, гибли, не пробуждаясь. Существенных межгрупповых различий латентного времени пробуждения остальных животных не выявлено, атаксия у них не возникала.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интервал доз фентанила, использованных в настоящей работе, 50–400 мкг/кг, включал в себя ED<sub>100</sub> по анальгетической активности для крыс: 75 мкг/кг [6]. При расчете на площадь поверхности тела примененные дозы биоэквивалентны 8–67 мкг/кг для человека. Это в 1–8 раз больше доз, применяемых для нейролептанальгезии, в 2–16 раз больше доз при операциях со спонтанным внешнем дыханием<sup>3</sup> и моделирует передозировку наркотического анальгетика опиоидного ряда. Будучи маловероятной в условиях стационара, она возможна при нарушении преемственности оказания помощи раненым на этапах медицинской эвакуации, в том числе и в условиях, способствующих перегреванию организма. У человека, выполняющего легкую физическую работу, перегревание возникает при превышении температуры воздуха 31 °С, измеренной «влажным» термометром [7], что при относительной влажности 48% соответствует 40 °С на «сухом» термометре. Как следует из полученных данных, сорокаминутное пребывание в таких условиях легко переносилось интактными крысами, но резко отягощало токсическое действие на них опиоидов в дозах, нелетальных при тепловом комфорте. Такие данные

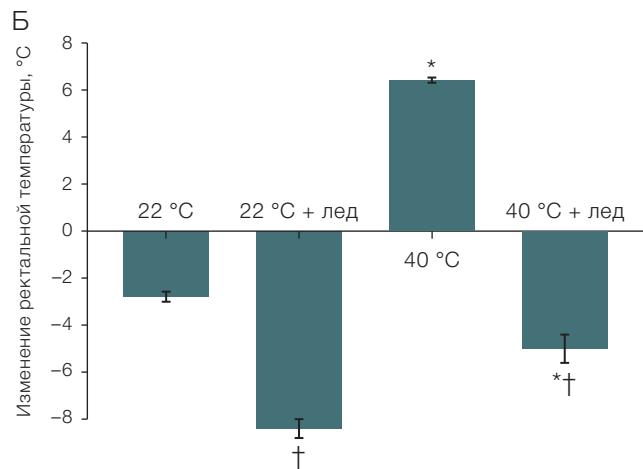
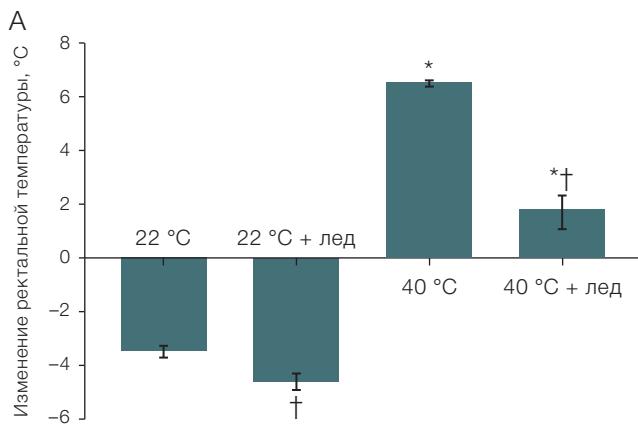


Рисунок подготовлен авторами

**Рис. 3. Изменение ректальной температуры крыс после введения фентанила в дозе 300 мкг/кг и сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 °С или 40 °С с охлаждением льдом головы (А) или вентральной поверхности туловища (Б)**

**Примечание:** статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ): \* — с соответствующей группой крыс, после введения фентанила оставленных при комнатной температуре; † — с соответствующей группой крыс без местного охлаждения.

<sup>3</sup> Машковский МД. Лекарственные средства. М.: Новая Волна; 2021.

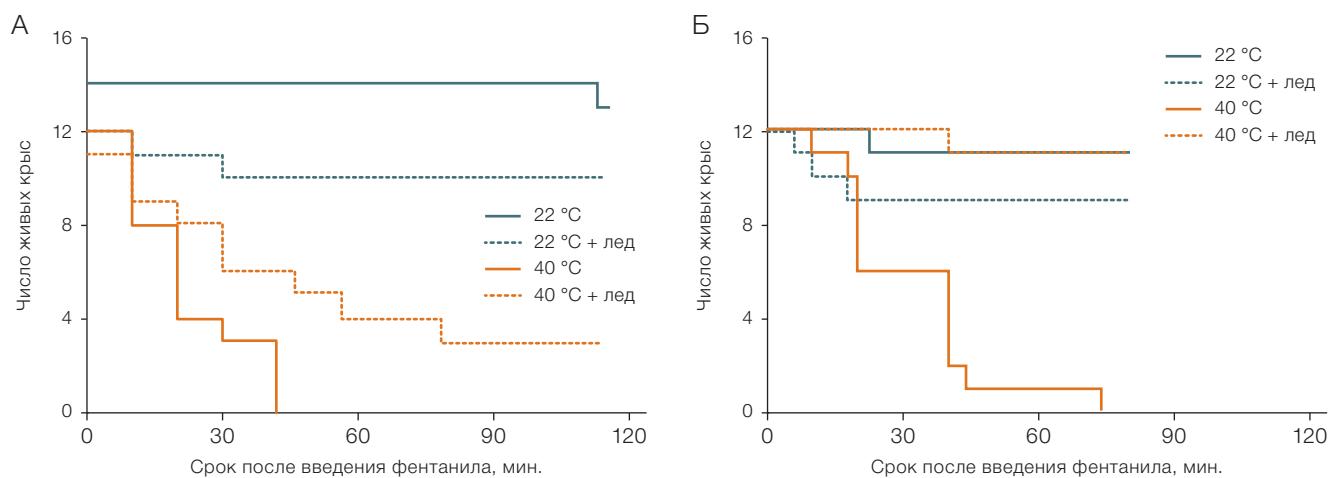


Рисунок подготовлен авторами

**Рис. 4. Выживаемость крыс после введения фентанила в дозе 300 мкг/кг и сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 °C или 40 °C с охлаждением льдом головы (А) или вентральной поверхности туловища (Б)**

**Примечание:** статистически значимое влияние ( $p < 0,05$ ): общего перегревания без местного охлаждения (А, Б); местного охлаждения при общем перегревании (Б).

характеризуют тип взаимодействия нежелательных побочных эффектов опиоида и условий, способствующих перегреванию организма, как потенцирование.

Перегревание животных, помещенных в термокамеру после введения фентанила, возникало вопреки его гипотермическому эффекту, наблюдавшемуся при комнатной температуре [8]. На фоне воздействия фентанила перегреванию организма могло способствовать нарушение теплоотдачи испарением влаги с поверхности тела, которое у крыс гипотетически обеспечивается нанесением на шерстный покров слюны [9]. Наркотизация лишала животных этого терморегуляторного механизма, аналогичного испарению пота у человека. В снижение теплоотдачи могло быть вовлечено и уменьшение испарения влаги с поверхности дыхательных путей вследствие угнетения внешнего дыхания.

Пребывание в термокамере повышало ректальную температуру наркотизированных крыс до уровня 44,5 °C, на 1,5 °C превышавшего порог необратимого тканевого повреждения: 43 °C [10]. Это было достаточным условием их гибели, поскольку без теплового воздействия введение фентанила в равной дозе для большинства животных не было летальным. Обратимые нарушения, такие как повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и влагосодержания головного мозга, возможны и при более низкой температуре тела: 42 °C [10]; с ними могла быть связана атаксия у пробудившихся крыс, после введения фентанила побывавших в термокамере. Таким образом, при отсутствии местного охлаждения тела фактором, исключавшим выживание при температуре воздуха 40 °C на фоне острой интоксикации фентанилом, была гиперпирексия.

При охлаждении вентральной поверхности туловища или головы температура тела 42 °C за время пребывания животных в термокамере не достигалась. Несмотря на то что охлаждение головы предотвращало

гиперпирексию во время их пребывания в термокамере, существенного влияния на летальность это не оказалось. Вероятные механизмы танатогенеза у таких крыс включали в себя отек и набухание головного мозга, описанные как при тяжелых интоксикациях опиоидами [11], так и при тепловом ударе [12]. Увеличение объема головного мозга в пространстве, ограниченном костями черепа, ведет к повышению внутричерепного давления и уменьшению скорости мозгового кровотока. Этим могла быть обусловлена более низкая охлаждающая эффективность аппликации льда на голову, чем на вентральную поверхность туловища. Такие данные кажутся противоречащими сведениям о высокой скорости кровотока в головном мозгу<sup>4</sup>, высокой плотности теплового потока с поверхности головы [13] и рекомендациям охлаждать ее при перегревании организма [5, 14]. Объяснение этого противоречия возможно в рамках гипотезы о низкой скорости мозгового кровотока, затрудняющей перенос тепла из теплового «ядра» тела к охлаждаемой поверхности *neurocranium* при острой интоксикации фентанилом на фоне перегревания организма.

Охлаждение средней трети вентральной поверхности туловища оказалось высокоэффективной мерой профилактики перегревания организма вопреки повышенной температуре воздуха и уменьшенной теплоотдаче испарением. Это указывает на объемную скорость кровотока в висцеральной зоне как на достаточную для конвективного переноса к охлаждавшейся поверхности не только избыточного тепла, поступавшего в организм извне, но и высвобождавшегося в ходе метаболических процессов. С учетом этого целесообразно оценить эффективность местного охлаждения живота не только на фоне воздействия опиоидов, но и при изолированном перегревании организма, с внесением при необходимости уточнений в действующий «Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом и солнечном ударе». Вместе с тем полученные

<sup>4</sup> Осипов АП, Ибишов ДФ, Растиоргueva СЛ. Физиология кровообращения и лимфообращения. Учебное пособие. Пермь: ИПЦ «Прокрость»; 2022.

данные свидетельствуют о нецелесообразности местного охлаждения тела при острой опиоидной интоксикации в комфортных климатических условиях. Вероятно, снижение температуры тела при местном охлаждении на фоне вызываемой фентанилом периферической вазодилатации [15] и его прямого угнетающего действия на потребление кислорода митохондриями [16] угнетало дыхательный центр и углубляло гипоксемию, на которую указывал цианоз глазного дна животных.

Полученные данные позволяют сформулировать гипотезу о механизмах влияния перегревания организма и охлаждения на его фоне висцеральной поверхности тулowiща на токсическое действие фентанила. Как опиоиды, так и тепловой стресс тормозят пропульсивную функцию желудочно-кишечного тракта, что способствует избыточному росту в нем термофильной микрофлоры и продукции ю токсичных веществ, в том числе аммиака и низших аминов [17]. Образованию этих веществ способствует и сопряженное с активацией фентанилом  $\mu$ -опиоидных рецепторов накопление жидкости в просвете кишечника, стимулирующее бактериальный рост [18]. Поступление аммиака и низших аминов из желудочно-кишечного химуса в кровь облегчается опосредованным активацией Toll-подобных рецепторов повышением проницаемости кишечного эпителия агонистами  $\mu$ -опиоидных рецепторов [18]. Дальнейшему переносу аммиака и низших аминов из крови в головной мозг может способствовать метаболический ацидоз, обусловленный перегреванием организма и острой дыхательной недостаточностью. При характерном для него увеличении градиента pH между плазмой крови и цитоплазмой поступление из крови в астроглию аммиака и низших аминов по градиенту концентрации их нейтральных газообразных форм интенсифицируется

[19], что должно вести к накоплению в головном мозге свободных аминокислот [20] и его набуханию. Ввиду обратной зависимости между температурой воды и растворимостью в ней газов (в том числе аммиака и низших аминов) такое набухание не может купироваться местным охлаждением головы. Напротив, охлаждение желудочно-кишечного химусов на величину, равную наблюдавшемуся в настоящей работе падению на 11,4 °C температуры тела при аппликации льда на вентральную поверхность тулowiща, должно снижать метаболическую активность термофильной желудочно-кишечной микрофлоры не менее чем в 2,2 раза, таким образом блокируя механизмы танатогенеза, опосредованные острой кишечной эндотоксемией. Проверка этой гипотезы в ходе дальнейших исследований открывает перспективу новых подходов к патогенетической терапии как острой опиоидной интоксикации, так и теплового удара.

## ВЫВОДЫ

1. Перегревание организма потенцирует летальное и наркотическое действие фентанила на крыс. Охлаждение в этих условиях вентральной поверхности тулowiща — эффективная мера предупреждения гипертермии и снижения летальности, а охлаждение головы малоэффективно.
2. При комнатной температуре воздуха местное охлаждение как головы, так и вентральной поверхности тулowiща углубляет вызванную фентанилом гипотермию, существенно не влияя на летальность крыс.
3. Полученные данные требуют учета при дальнейшей оценке влияния климатических факторов на переносимость наркотических анальгетиков крупными лабораторными животными и человеком.

## Литература / References

1. Acs A, Schmidt J, Németh Z, Fodor I, Farkas A. Elevated temperature increases the susceptibility of *D. magna* to environmental mixtures of carbamazepine, tramadol and citalopram. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*. 2025;287:110052. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2024.110052>
2. Gordon CJ, Johnstone AFM, Aydin C. Thermal stress and toxicity. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(3):995–1016. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130046>
3. Головко АИ, Ивницкий ЮЮ, Рейнюк ВЛ, Шефер ТВ. Изменения на нелегальном рынке синтетических опиоидов. *Наркология*. 2024;23(2):54–9. Golovko AI, Ivnitsky JuJu, Rejniuk VL, Schäfer TV. Changes in the illegal synthetic opioids market. *Narcology*. 2024;23(2):54–9 (In Russ.). EDN: [SEMZIT](#)
4. Березовская ИВ. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический Вестник*. 2010;(5):17–22. Berezovskaya IV. Prediction of drug safety in preclinical toxicological studies. *Toxicological Bulletin*. 2010;(5):17–22 (In Russ.). EDN: [TQUNAB](#)
5. Шабалов НП, ред. *Педиатрия*. СПб.: СпецЛит; 2003. Shabalov NP, ed. *Pediatrics*. SPb.: SpecLit; 2003 (In Russ.). EDN: [QLFJWL](#)
6. Getsy PM, May WJ, Young AP, Baby SM, Coffee GA, Bates JN, et al. Tropine exacerbates the ventilator depressant actions of fentanyl in freely-moving rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;24:1405461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1405461>
7. Wolf ST, Bernard TE, Kenney WL. Heat exposure limits for young unacclimatized males and females at low and high humidity. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2022;19(7):415–24. <https://doi.org/10.1080/15459624.2022.2076859>
8. Canfield JR, Sprague JE. Influence of carbon side chain length on the in vivo pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of illicitly manufactured fentanyls. *Drug Testing and Analyses*. 2024;16(10):1113–21. <https://doi.org/10.1002/dta.3636>
9. Attah AT, Negrón-Moreno PN, Amigo-Duran M, Zhang L, Kenngott M, Brecht M, et al. Sensory cues, behavior and fur-based drying in the rat wetness response. *Scientific Reports*. 2024;14(1):24550. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74900-9>
10. Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti L, et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *International Journal of Hyperthermia*. 2011;27(4):320–43. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.534527>

11. Puszkei A, Malissin I, Cisternino S, Pallet N, Declèves X, Mégarbane B. Massive tramadol ingestion resulting in fatal injury — a pharmacokinetic study with discussion on the involved mechanisms of toxicity. *Clinical Toxicology*. 2022;60(9):1059–62.  
<https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2071286>
12. Lee S, Lee SH. Exertional heat stroke with reversible severe cerebral edema. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2021;8(3):242–5.  
<https://doi.org/10.15441/ceem.19.085>
13. Alali Z, Eckels SJ. 3D numerical simulations of mixed convective heat transfer and correlation development for a thermal manikin head. *Helijon*. 2024;10(9):e30161.
14. Wang J, Jiang C, Kang J, Yu S, Bai G. Head-neck local ventilation mode for long-narrow mine working face. *Scientific Reports*. 2024;14(1):19663.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-70739-2>
15. Solis E, Cameron-Burr KT, Shaham Y, Kiyatkin EA. Fentanyl-induced brain hypoxia triggers brain hyperglycemia and biphasic changes in brain temperature. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(4):810–9.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.181>
16. Zamparelli M, Eaton S, Quant PA, McEwan A, Spitz L, Pierro A. Analgesic doses of fentanyl impair oxidative metabolism of neonatal hepatocytes. *Journal of Pediatric Surgery*. 1999;34(2):260–3.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90186-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90186-0)
17. Ивницкий ЮЮ, Рейнюк ВЛ, Шефер ТВ, Вакуненкова ОА. Острый кишечный эндотоксикоз в медицине экстремальных ситуаций. *Кремлевская Медицина. Клинический Вестник*. 2024;1:81–6.  
Ivnitsky JuJu, Rejniuk VL, Schäfer TV, Vakunenkova OA. Acute intestinal endotoxicosis in disaster medicine. *Kremlin Medicine Journal*. 2024;1:81–6 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.48612/cgma/1e9k-utr-7h6a>
18. Lacy BE, Cangemi DJ. Opioids and the gastrointestinal tract: the role of peripherally active  $\mu$ -opioid receptor antagonists in modulating intestinal permeability. *American Journal of Gastroenterology*. 2024;119(10):1970–8.  
<https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000002887>
19. Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metabolic Brain Disease*. 2014;29(4):901–11.  
<https://doi.org/10.1007/s11011-014-9494-7>
20. Zielinska M, Albrecht J, Popek M. Disregulation of astrocytic glutamine transport in acute hyperammonemic brain edema. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16:875750.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.874750>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Ю. Ивницкий — научный замысел, разработка плана исследования, семантика, трактовка данных; О.А. Вакуненкова — руководство экспериментальной частью работы; А.И. Головко — анализ данных о состоянии нелегального рынка опиоидов; Н.В. Лапина — разработка экспериментальной модели теплового стресса; В.Л. Рейнюк — разработка экспериментальной модели передозировки наркотического анальгетика. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи статьи.

## ОБ АВТОРАХ

**Ивницкий Юрий Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-1057-5356>  
[neugierig@mail.ru](mailto:neugierig@mail.ru)

**Вакуненкова Ольга Александровна**  
<https://orcid.org/0009-0005-9665-9866>  
[volga-2303@yandex.ru](mailto:volga-2303@yandex.ru)

**Головко Александр Иванович**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-2751-3637>  
[prgolovko@inbox.ru](mailto:prgolovko@inbox.ru)

**Лапина Наталья Вадимовна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-3418-1095>  
[lapina2005@inbox.ru](mailto:lapina2005@inbox.ru)

**Рейнюк Владимир Леонидович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-4472-6546>  
[email@yandex.ru](mailto:email@yandex.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-382>

УДК 614.8



## К ВОПРОСУ О НОРМАТИВНОМ РЕГУЛИРОВАНИИ И МЕТОДИЧЕСКОМ СОПРОВОЖДЕНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СВОДНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОТРЯДА ФМБА РОССИИ

М.А. Ратманов<sup>1✉</sup>, А.Я. Фисун<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

<sup>2</sup> Филиал Военно-медицинской академии, Москва, Россия

**Введение.** Современные вызовы национальной безопасности требуют совершенствования системы медико-санитарного обеспечения, в том числе медицинских сил и средств Федерального медико-биологического агентства (далее — ФМБА России, Агентство) в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС), террористических актов и вооруженных конфликтов. Особую значимость приобретает повышение оперативности, эффективности и организованности оказания специализированной медицинской помощи и проведения медицинской эвакуации пострадавших, раненых и больных, что подтверждается имеющимся опытом участия сводных медицинских отрядов (СМО) ФМБА России в ликвидации последствий крупных ЧС и проводимой специальной военной операции (СВО).

**Цель.** Разработка предложений по совершенствованию нормативно-правовой базы и методического обеспечения создания, подготовки, применения и функционирования СМО ФМБА России.

**Материалы и методы.** В исследовании использованы нормативные и методические документы Агентства, отчетные материалы окружных медицинских центров (ОМЦ) и данные анкетного опроса 192 медицинских специалистов, вовлеченных в деятельность сводных медицинских отрядов в период 02.2022–06.2025, включая опыт участия в специальной военной операции. При выполнении исследования применялись следующие методы: формально-юридический и контент-анализ, экспертная оценка, статистическая обработка данных, а также методы логического и информационного моделирования. Исследование охватывало правовые, организационные и методические аспекты функционирования СМО в условиях чрезвычайных ситуаций различного характера. Анализ проводился с учетом обширного опыта ликвидации медико-санитарных последствий ЧС и участия СМО в осуществлении медицинской эвакуации, оказании медицинской помощи пострадавшим, раненым и больным военнослужащим.

**Результаты.** Выявлены пробелы в нормативно-методическом обеспечении деятельности СМО ФМБА России, несмотря на их достаточно высокую оперативность реагирования и эффективность функционирования по предназначению, подтвержденные опытом участия в медицинском обеспечении специальной военной операции. Экспертная оценка 192 медицинских специалистов, большая часть которых (60,4%) имела реальный практический опыт работы в составе СМО, показала низкий уровень удовлетворенности действующей нормативно-методической базой, не обеспечивающей в полной мере четкого регулирования порядка создания, подготовки, применения, функционирования и выполнения медицинской эвакуации СМО. На основании полученных данных обоснована необходимость комплексного совершенствования правовых и методических основ деятельности СМО, заключающаяся в разработке и утверждении единого Типового положения о сводном медицинском отряде, внесении дополнений в приказ ФМБА России от 25.04.2022 № 126 с учетом задач по медицинской эвакуации, закреплению за ОМЦ функции по формированию, подготовке и управлению СМО, а также разработке детализированных методических рекомендаций, стандартизирующих организационную структуру, оснащение и критерии готовности СМО. Реализация результатов исследования обеспечит создание условий для разрешения многих проблемных вопросов, имеющих высокую практическую значимость для СМО.

**Выводы.** Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии недочетов в нормативно-методической базе, определяющей порядок деятельности СМО, которые препятствуют созданию четких механизмов регулирования формирования, применения и функционирования СМО при организации и оказании медицинской помощи пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, террористических актов и военных конфликтов. Реализация предложенных мер позволит повысить оперативность и эффективность применения СМО в системе медико-санитарного обеспечения в интересах национальной безопасности.

**Ключевые слова:** сводный медицинский отряд; ФМБА России; нормативно-методическое обеспечение; чрезвычайная ситуация; специальная военная операция; медицинская эвакуация; окружной медицинский центр; национальная безопасность

**Для цитирования:** Ратманов М.А., Фисун А.Я. К вопросу о нормативном регулировании и методическом сопровождении деятельности сводного медицинского отряда ФМБА России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):483–489. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-382>

**Финансирование:** работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные анкет социологического обследования проблемных организационных вопросов здравоохранения.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ратманов Михаил Александрович [Ratmanovma@fmba.gov.ru](mailto:Ratmanovma@fmba.gov.ru)

**Статья поступила:** 27.08.2025 **После доработки:** 23.09.2025 **Принята к публикации:** 29.09.2025 **Online first:** 16.10.2025

## ON THE ISSUE OF LEGAL REGULATION AND METHODOLOGICAL SUPPORT FOR THE ACTIVITIES OF JOINT MEDICAL TEAMS OF FMBA OF RUSSIA

Michail A. Ratmanov<sup>1✉</sup>, Aleksandr Ya. Fisun<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Moscow Branch, Russia

© М.А. Ратманов, А.Я. Фисун, 2025

**Introduction.** Modern challenges to the national security of Russia necessitate improvements in the medical and sanitary support system, including the medical personnel and resources of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) of Russia during emergency situations, terrorist attacks, and armed conflicts. Special emphasis is placed on enhancing the promptness, effectiveness, and organization of providing specialized medical assistance and carrying out medical evacuations for victims, injured persons, and patients. This need is underscored by the existing experience of Joint Medical Teams (JMTs) of the FMBA of Russia participating in the elimination of large-scale emergency consequences and ongoing Special Military Operation (SMO).

**Objective.** Development of proposals for improving the regulatory framework and methodological support for the creation, preparation, use, and operation of FMBA JMTs.

**Materials and methods.** The study utilized normative and methodological documents of the Agency, reports from district medical centers (DMCs), and data from a survey questionnaire involving 192 medical specialists engaged in the activities of JMTs over the period from February 2022 to June 2025, including their involvement in the SMO. The following methods were employed in conducting this research: formal legal analysis, content analysis, expert evaluation, statistical processing of data, as well as logical and information modeling techniques. The study encompassed legal, organizational, and methodological aspects related to the functioning of JMTs in various types of emergency situations. The analysis took into account extensive experience in mitigating health-related consequences of emergencies and the role of such teams in facilitating medical evacuation, delivering medical aid to affected individuals, wounded soldiers, and ill servicemen.

**Results.** Gaps in the normative and methodological support for the activities of FMBA JMTs were established, despite their relatively high response efficiency and functional effectiveness, confirmed by their participation in providing medical support during the SMO. The expert assessments among 192 medical professionals, most of whom (60.4%) had practical experience of working within JMTs, showed dissatisfaction with the current normative and methodological basis. According to the experts, the current framework does not provide for sufficient clarity or regulation for establishing, preparing, utilizing, maintaining, and implementing medical evacuation processes by JMTs. The collected data indicate a pressing need for a comprehensive improvement of the legal and methodological basis for JMT activities. These improvements include drafting and adopting a single Standardized Regulation for JMTs, supplementing FMBA Order No. 126 dated 25.04.2022, taking into account specific tasks related to medical evacuation, entrusting DMCs with responsibilities for forming, training, and managing JMTs, and elaborating detailed methodological recommendations aimed at standardizing the organizational structure, equipping standards, and preparedness criteria for JMTs. The results obtained form a basis for resolving numerous problematic issues impeding effective functioning of JMTs.

**Conclusions.** The results obtained indicate gaps in the normative and methodological framework regulating the activities of FMBA JMTs, which hinder the development of clear mechanisms for their formation, application, and functioning when organizing and providing medical assistance to victims of emergencies, terrorist acts, and military conflicts. Implementation of the proposed measures will enhance the efficiency and effectiveness of JMTs within the healthcare system, contributing significantly to national security interests.

**Keywords:** joint medical team; FMBA of Russia; normative and methodological support; emergency situation; special military operation; medical evacuation; regional medical center; national security

**For citation:** Ratmanov M.A., Fisun A.Ya. On the issue of legal regulation and methodological support for the activities of joint medical teams of FMBA of Russia. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):483–489. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-382>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with the ethical principles:** the authors state that no ethical approval was necessary for this research since it was based solely on anonymized questionnaire data addressing organizational challenges in healthcare.

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

✉ Michail A. Ratmanov [Ratmanovma@fmbo.gov.ru](mailto:Ratmanovma@fmbo.gov.ru)

**Received:** 27 Aug. 2025 **Revised:** 23 Sept. 2025 **Accepted:** 29 Sept. 2025 **Online first:** 16 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Реализация Стратегии национальной безопасности Российской Федерации предполагает разработку, корректировку и выполнение комплекса разноплановых государственных программ, направленных на обеспечение безопасности и устойчивого развития страны<sup>1</sup>. Это в полной мере относится к развитию и совершенствованию медицинских сил и средств Федерального медико-биологического агентства<sup>2</sup>, повышению качества медико-санитарного обеспечения работников отраслей с особо опасными условиями труда, а также населения, проживающего на обслуживаемых территориях. Особое внимание уделяется сбережению и укреплению здоровья граждан, увеличению продолжительности

их профессиональной деятельности и жизни в целом.

Особую значимость приобретает повышение уровня оперативного реагирования, а также эффективности и результативности мероприятий по предупреждению, локализации и ликвидации медико-санитарных последствий инцидентов, аварий, катастроф, стихийных бедствий и других чрезвычайных ситуаций (ЧС) различного характера<sup>3</sup>.

Современные вызовы требуют постоянного совершенствования потенциала медицинских подразделений ФМБА России в контексте обеспечения национальной безопасности [1–4]. Ключевыми направлениями остаются повышение качества оказываемой медицинской помощи, а также обеспечение готовности к эффективному реагированию на террористические акты,

<sup>1</sup> Указ Президента Российской Федерации № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» от 02.07.2021.

<sup>2</sup> Указ Президента Российской Федерации № 568 «Вопросы Федерального медико-биологического агентства» от 02.07.2024.

<sup>3</sup> Приказ ФМБА России № 144 «Об утверждении положения о функциональной подсистеме медико-санитарной помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях в организациях (на объектах), находящихся в ведении ФМБА России, а также в организациях и на территориях, обслуживаемых ФМБА России» от 20.05.2022.

вооруженные конфликты и крупные чрезвычайные происшествия<sup>4,5,6,7</sup>.

Вероятность возникновения террористических атак и вооруженных конфликтов, сопровождающихся значительным числом пострадавших, по-прежнему остается высокой. Пострадавшие относятся к различным категориям населения и нуждаются в своевременной специализированной медицинской помощи и организованной медицинской эвакуации, которая должна осуществляться в профильные стационарные лечебные медицинские организации с использованием различных видов транспорта [5–10].

В ликвидации медико-санитарных последствий масштабных чрезвычайных ситуаций и вооруженных конфликтов важная роль принадлежит мобильным медицинским формированиям, в частности сводным медицинским отрядам<sup>8</sup>. Они обеспечивают оказание преимущественно экстренной медицинской помощи и выполнение медицинской эвакуации пострадавших, раненых и больных с соблюдением принципов маршрутизации [5–11]. Практика подтвердила эффективность СМО, однако выявила необходимость совершенствования их нормативно-методического обеспечения.

Оптимизация системы управления подведомственными организациями ФМБА и налаживание эффективного взаимодействия с органами государственной власти требуют совершенствования нормативно-правовой базы, регулирующей деятельность СМО. В этой связи исследование текущего состояния нормативного регулирования и методического сопровождения их деятельности приобретает особую актуальность. Кроме того, анализ существующих подходов способствует развитию и модернизации системы управления медицинской помощью в чрезвычайных ситуациях в целом [12–16].

Цель исследования — разработка предложений по совершенствованию нормативно-правовой базы и методического обеспечения создания, подготовки, применения и функционирования сводных медицинских отрядов Федерального медико-биологического агентства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования использованы нормативные и методические документы Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России, регулирующие деятельность сводных медицинских отрядов, включая приказы ФМБА России от 28.02.2022 № 60, от 29.02.2024 № 35, от 25.04.2022 № 1263, а также проект Положения о порядке организации деятельности и координации сводных медицинских отрядов ФМБА России (2023 г.), разработанный Центром стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками для здоровья. Дополнительно

проанализированы отчетные материалы окружных медицинских центров (ОМЦ) ФМБА России, касающиеся формирования, применения и функционирования СМО в период с февраля 2022 по июнь 2025 г. в ходе специальной военной операции. В исследование включены также данные анкетного опроса — карты обследования состояния формирования и функционирования СМО, заполненные медицинскими специалистами, непосредственно участвовавшими в деятельности отрядов, в том числе в ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, террористических актов и военных конфликтов.

Для достижения поставленных целей применен комплекс методов: формально-юридический анализ нормативных документов, контент-анализ текстов с выявлением пробелов и противоречий, экспертная оценка с привлечением 192 медицинских специалистов, разделенных на две группы: первая ( $n = 116$ ) включает лиц с практическим опытом работы в СМО, вторая ( $n = 76$ ) — специалистов, привлекаемых к формированию отрядов, но не участвовавших в реальных чрезвычайных ситуациях. Статистические данные исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка данных позволила выявить закономерности в оценках состояния нормативного регулирования и методического обеспечения СМО.

Для разработки предложений по совершенствованию использованы методы логического и информационного моделирования, а также аналитический метод, обеспечивающий системное обобщение полученных результатов. Исследование охватывает как правовые аспекты регулирования деятельности сводных медицинских отрядов, так и организационно-методические вопросы подготовки, функционирования и управления СМО в условиях чрезвычайных ситуаций различного характера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования была проведена оценка удовлетворенности состоянием нормативного регулирования и методического сопровождения деятельности СМО медицинских специалистов, имеющих служебно-профессиональное отношение к изучаемому вопросу. Результаты экспертных оценок свидетельствуют, что с позиций современных требований к безопасности и условиям деятельности СМО уровень удовлетворенности соответствующих медицинских специалистов состоянием действующей нормативной и методической базы, регламентирующей порядок создания, подготовки к работе, применения и функционирования СМО, недостаточно оптимальный (табл.).

<sup>4</sup> Приказ ФМБА России № 144 «Об утверждении положения о функциональной подсистеме медико-санитарной помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях в организациях (на объектах), находящихся в ведении ФМБА России, а также в организациях и на территориях, обслуживаемых ФМБА России» от 20.05.2022.

<sup>5</sup> Приказ ФМБА России № 60 «О формировании сводных медицинских отрядов ФМБА России и повышении готовности медицинских организаций ФМБА России для работы в чрезвычайных ситуациях» от 28.02.2022.

<sup>6</sup> Приказ ФМБА России № 35 «О внесении изменений в приказ ФМБА России от 28.02.2022 № 60 «О формировании сводных медицинских отрядов ФМБА России для работы в чрезвычайных ситуациях» от 29.02.2024.

<sup>7</sup> Положение по организации деятельности и координации сводных медицинских отрядов Федерального медико-биологического агентства (проект). Москва, 2023. Машинопись, 7 л.

<sup>8</sup> Приказ ФМБА России № 126 «Об утверждении случаев и порядка организации оказания медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи медицинскими работниками медицинских организаций, подведомственных ФМБА России, вне таких медицинских организаций» от 25.04.2022.

**Таблица. Распределение мнений экспертов об оценке состояния нормативного регулирования и методического сопровождения деятельности сводного медицинского отряда ФМБА России**

Оценка нормативного и методического сопровождения	Доля экспертов от их общего числа, определивших данную оценку, % (n = 192)	В том числе оценка данной группы экспертов, %	
		первая (n = 116)	вторая (n = 76)
Обеспечивают деятельность в полном объеме	24,0	13,8	39,5
Ограниченно обеспечивают	31,2	34,5	26,3
Частично обеспечивают	35,4	44,8	21,0
Затрудняюсь ответить	9,4	6,9	13,2
Итого:	100,0	100,0	100,0

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

**Примечание:** n — количество экспертов.

Только 24,0% экспертов оценили действующую базу как полностью обеспечивающую деятельность СМО. Более 66,6% респондентов (31,2% из первой группы и 35,4% из второй группы) указали на ограниченное или частичное соответствие документов современным требованиям. Особенно показательно мнение лиц из первой группы, имеющих практический опыт работы в СМО: 79,3% опрошенных (44,8% респондентов дали ответ «частично обеспечивают» и 34,5% — «ограниченно обеспечивают») считают, что действующие нормативные и методические положения не в полной мере отвечают потребностям отрядов. В то же время 47,3% экспертов второй группы оценили нормативное и методическое сопровождение положительно, что подтверждает влияние практического опыта на объективность оценки.

Затруднения в оценке, отмеченные у 6,9–13,2% респондентов, объясняются недостатком практического опыта работы в СМО до начала СВО. До этого СМО привлекались к ликвидации последствий ЧС эпизодически и в небольшом объеме, что не позволило большинству специалистов получить достаточный и объективный опыт работы в условиях ЧС.

Совершенно иные условия для проверки качества нормативных и методических документов сложились в ходе проведения СВО. Масштабное, продолжительное и многогранное применение СМО в зоне боевых действий позволило большому числу медицинских работников получить предметный опыт, включая практическую верификацию положений регулирующих документов. Именно этот опыт стал надежным критерием оценки их полноты, четкости и применимости.

Опыт работы СМО в условиях СВО выявил проблемы в действующих документах. Так, лишь 15 (12,8%) экспертов, участвовавших в формировании отрядов для СВО, отметили наличие полных и четких нормативных положений по структуре, задачам, порядку создания и функционирования; 59 (51,3%) экспертов указали

на частичное обеспечение, 24 (20,5%) — на отсутствие необходимых документов, 18 (15,4%) затруднились ответить. При этом 164 (85,4%) эксперта высказались о необходимости разработки и утверждения всесторонне обоснованного положения о деятельности СМО. В то же время 13 (6,8%) не видели такой необходимости, а 15 (7,8%) затруднились с оценкой. Аналогично 143 (74,5%) эксперта поддержали внесение дополнений в приказ ФМБА России от 25.04.2022 № 126<sup>9</sup>, касающихся порядка создания, применения и функционирования СМО при ликвидации последствий ЧС, террористических актов и вооруженных конфликтов, включая участие в общей системе лечебно-эвакуационного обеспечения пострадавших, раненых и больных военнослужащих, против — 29 (15,1%); 20 (10,4%) человек затруднились ответить.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод о том, что деятельность СМО ФМБА России приобретает все большее значение в системе медико-санитарного обеспечения при ликвидации последствий ЧС, террористических актов и вооруженных конфликтов.

Согласно информации, озвученной руководителем ФМБА России В.И. Скворцовой, за все время участия в СВО (02.2022–04.2025) медицинскими отрядами агентства оказана помощь 143 тыс. пострадавших военнослужащих, при этом 12 тыс. человек были прооперированы<sup>10</sup>. Эти цифры не только подчеркивают масштаб вовлеченности медицинских формирований ФМБА России, но и свидетельствуют о качественном изменении характера оказываемой медицинской помощи. Как отметила В.И. Скворцова, «изменилась также структура помощи — на первый план вышла хирургическая помощь»<sup>11</sup>.

<sup>9</sup> Приказ ФМБА России № 126 «Об утверждении случаев и порядка организации оказания медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи медицинскими работниками медицинских организаций, подведомственных ФМБА России, вне таких медицинских организаций» от 25.04.2022.

<sup>10</sup> Отряды ФМБА оказали медпомощь в зоне СВО 143 тыс. военнослужащих. Коммерсантъ; 2024. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/7693365> (дата обращения: 08.08.2025).

<sup>11</sup> Там же.

В 2024 г. объем медицинской помощи, оказанной медицинскими специалистами Агентства, вырос на 65%, а число операций — более чем в три раза по сравнению с предыдущим периодом<sup>12</sup>. Такая динамика свидетельствует как о значительной нагрузке на медицинские силы и средства ФМБА России, так и о повышении их оперативной готовности и функциональной устойчивости. Важно отметить, что медицинский «спецназ» Агентства, по словам В.И. Скворцовой, принял участие в ликвидации последствий почти всех крупных ЧС, произошедших в России в 2024 г., что подтверждает расширение функций СМО и их интеграцию в общую систему национального реагирования на ЧС<sup>13</sup>.

Масштабное и продолжительное применение СМО в условиях СВО выявило недостатки в нормативно-методическом обеспечении их деятельности. Как показали результаты экспертной оценки, большинство экспертов из числа имевших практический опыт работы в составе СМО оценили нормативную базу как нуждающуюся в развитии и совершенствовании. Серьезную озабоченность вызывает отсутствие в действующих нормативных актах четких положений, определяющих порядок создания и структуру подготовки к действиям, функционированию, оснащению и управлению СМО.

Особую значимость показали окружные медицинские центры (ОМЦ) ФМБА России, на базе которых, как свидетельствует практика, формируются СМО. Однако в приказе ФМБА России от 30.07.2020 № 208, определяющем их функции, роль ОМЦ в формировании, подготовке и управлении СМО не закреплена официально<sup>14</sup>. Это создает организационно-правовую неопределенность и снижает ответственность за готовность к применению отрядов. Стоит отметить, что 80,7% экспертов высказались за закрепление за ОМЦ таких функций, как организация создания и подготовка к применению СМО, методическое сопровождение его деятельности, контроль готовности и обеспечение функционирования в ЧС.

Еще одним существенным пробелом оказалось правовое регулирование медицинской эвакуации. Приказ Агентства от 25.04.2022 № 126<sup>15</sup> предусматривает формирование мобильных медицинских отрядов для оказания медицинской помощи вне подведомственных территорий, но не регламентирует порядок медицинской эвакуации. По данным С.В. Маркова, только специалисты ФГБУ «ГНЦ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России к началу 2025 г. эвакуировали более 32 тыс. пациентов, включая свыше 7 тыс. — авиационным транспортом [6].

На основании полученных при применении СМО в условиях СВО и ЧС данных может быть предложен ряд практических шагов:

- установление типовых организационно-штатных структур СМО с учетом профиля ЧС (химических, радиационных, биологических, террористических, военных);

- определение состава и стандартов оснащения медицинских бригад;
- разработка порядка функционирования, включая организацию помощи и медицинской эвакуации по принципам маршрутизации;
- закрепление технологий подготовки и профессионального слаживания;
- уточнение регламента создания, пополнения и хранения резерва медицинского и иного имущества;
- интеграция в работу СМО информационных технологий и телемедицины;
- формализация системы учета, отчетности и донесений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает значимость СМО ФМБА России как одного из важных компонентов общей системы медицинского обеспечения в условиях чрезвычайных ситуаций, террористических актов и вооруженных конфликтов. Практика их применения, особенно в ходе СВО, продемонстрировала не только их способность к оперативному реагированию и эффективной работе по оказанию медицинской помощи и выполнению медицинской эвакуации пострадавших, раненых и больных, но и необходимость системного совершенствования нормативного регулирования и методического сопровождения их деятельности.

Анализ нормативно-методической базы СМО выявил ее определенные несоответствия современным требованиям: отсутствие четкого регулирования порядка создания, подготовки к работе и применения, функционирования отрядов; неопределенность в распределении задач и функций ОМЦ в отношении СМО и практически отсутствие нормативного обеспечения медицинской эвакуации — одного из ключевых элементов работы СМО. На основании полученных данных обоснована необходимость комплексного совершенствования правовой и методической основы деятельности СМО, заключающаяся в разработке и утверждении единого Типового положения о сводном медицинском отряде, внесении дополнений в приказ ФМБА России от 25.04.2022 № 126 с учетом задач по медицинской эвакуации, закрепления за ОМЦ функции по формированию, подготовке и управлению СМО, а также разработке детализированных методических рекомендаций, стандартизирующих организационную структуру, оснащение и критерии готовности СМО.

Реализация этих предложений позволит повысить оперативность, эффективность и устойчивость системы медицинского обеспечения пострадавших, раненых и больных, создать условия для более адаптированной и результативной деятельности СМО в единой современной системе противодействия угрозам безопасности Российской Федерации.

<sup>12</sup> Отряды ФМБА оказали медпомощь в зоне СВО 143 тыс. военнослужащих. *Коммерсантъ*; 2024. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/7693365> (дата обращения: 08.08.2025).

<sup>13</sup> Там же.

<sup>14</sup> Приказ ФМБА России № 208 «О формировании сети окружных медицинских центров ФМБА России» от 30.07.2020.

<sup>15</sup> Приказ ФМБА России № 126 «Об утверждении случаев и порядка организации оказания медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи медицинскими работниками медицинских организаций, подведомственных ФМБА России, вне таких медицинских организаций» от 25.04.2022.

## Литература / References

- Гончаров СФ, Акиньшин АВ, Бобий БВ. Организация оказания медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях в лечебных медицинских организациях Федерального медико-биологического агентства. Сообщение 1. *Медицина катастроф*. 2022;4:5–12.  
Goncharov SF, Akinshin AV, Bobiy BV. Organization of Medical Care for Victims of Emergencies in Medical Treatment Organizations of the Federal Medical and Biological Agency. Message 1. *Disaster Medicine*. 2022;4:5–12 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2022-4-5-12>
- Гончаров СФ, Акиньшин АВ, Марков СВ, Бобий БВ, Баранова НН. Организация оказания медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях в лечебных медицинских организациях Федерального медико-биологического агентства. Сообщение 2. *Медицина катастроф*. 2023;3:5–12.  
Goncharov SF, Akinshin AV, Markov SV, Bobiy BV, Baranova NN. Organization of Medical Care for Victims of Emergencies in Medical Organizations of the Federal Medical and Biological Agency. Message 2. *Disaster Medicine*. 2023;3:5–12 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2023-3-5-12>
- Гончаров СФ, Акиньшин АВ, Титов ИГ, Бобий БВ. К вопросу о создании службы медицины катастроф ФМБА России. *Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. 2022;2:17–25.  
Goncharov SF, Akin'shin AV, Titov IG, Bobij BV. On the Issue of Creating the Disaster Medicine Service of the FMBA of Russia. *A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin*. 2022;2:17–25 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2782-6430-2022-2-17-25>
- Акиньшин АВ, Бобий БВ. К вопросу о нормативно-правовом регулировании и методическом сопровождении деятельности Функциональной подсистемы Федерального медико-биологического агентства. *Медицина катастроф*. 2023;2:5–11.  
Akinshin AV, Bobiy BV. Regulation and Methodological Support of Activities of Functional Subsystem of Federal Medical and Biological Agency. *Disaster Medicine*. 2023;2:5–11 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2023-2-5-11>
- Гончаров СФ, Марков СВ, Чепляев АА, Деменко ВВ, Минок МН, Баранова НН и др. Центр лечебно-эвакуационного обеспечения ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства: состояние и перспективы развития. *Медицина катастроф*. 2024;2:21–33.  
Goncharov SF, Markov SV, Cheplyaev AA, Demenko VV, Minok MN, Baranova NN, et al. Center for Medical and Evacuation Support of State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency: Status and Development Prospects. *Disaster Medicine*. 2024;2:21–33 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2024-1>
- Марков СВ. Опыт работы полевого многопрофильного госпиталя как этапа медицинской эвакуации в системе лечебно-эвакуационного обеспечения вооруженного конфликта. *Медицина катастроф*. 2025;1:5–11.  
Markov SV. The experience of a multi-specialty field hospital as a stage of medical evacuation in the system of medical evacuation support for an armed conflict. *Disaster Medicine*. 2025;1:5–11 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-1>
- Агапов ВК, Павлов НБ, Шутов АА. Медицинская помощь — важнейший элемент в ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в мирное время. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2015;53(3):8–12.  
Agarov VK, Pavlov NB, Shutov AA. Medical care — the major element in emergency relief operations in peacetime. *Extreme Medicine*. 2015;53(3):8–12 (In Russ.).
- Ахметова АИ, Кухарева АР, Антонов СИ. Мероприятия по ликвидации наводнения в Дальневосточном федеральном округе в 2013 году. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сборник материалов 6-й Международной (76-й Всероссийской) научно-практической конференции. Екатеринбург; 2021. Akhmetova AI, Kukhareva AR, Antonov SI. Flood management measures in Russian far East Federal District. *Current issues of modern medicine and healthcare*. Collection of materials of the 6th International (76th Russian) scientific and practical conference. Yekaterinburg; 2021 (In Russ.).  
EDN: [TIUHCG](https://doi.org/10.33266/2070-1004-2023-3-5-12)
- Мельников ГЯ. Участие КБ № 51 ФМБА России в ликвидации последствий аварии на Саяно-Шушенской ГЭС. *Вестник клинической больницы № 51*. 2009;51:6–7.  
Melnikov GYa. Participation of Clinical Hospital No. 51 FMBA of Russia in the Elimination of the Consequences of the Accident at Sayano-Shushenskaya HPP. *Bulletin of Clinical Hospital No. 51*. 2009;51:6–7 (In Russ.).
- Гулин АН, Гребенюк БВ. Ликвидация медико-санитарных последствий наводнения в Краснодарском крае. *Медицина катастроф*. 2012;3(79):14–5.  
Gulin AN, Grebenyuk BV. Liquidation of medical and sanitary consequences of flood in Krasnodar territory. *Disaster Medicine*. 2012;3(79):14–5 (In Russ.).
- Овчаренко АП, Лемешкин РН, Толстощеев ВН, Лучшев АВ. Анализ работы по ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций у специалистов нештатных формирований службы медицины катастроф Минздрава России и Федерального медико-биологического агентства. *Медицина катастроф*. 2023;1:9–13.  
Ovcharenko AP, Lemeshkin RN, Tolstosheev VN, Luchshev AV. Analysis of the Experience of Work to Elimination of Medical-Sanitary Consequences of Emergency Situations Provided by Specialists of Unregular Formers of Service of Disaster Medicine of the Ministry of Health of Russia and Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Disaster Medicine*. 2023;1:9–13 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2023-1-9-13>
- Медик ВА. Пути совершенствования организационно-методической деятельности в медицинских организациях на современном этапе реформирования здравоохранения. ОРГЗД РАБ: новости, мнения, обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2021;7(4):40–50.  
Medik VA. Ways to improve organizational and methodological activities in medical organizations at the present stage of healthcare system reform. *Bulletin of VSHOUZ*. 2021;7(4):40–50 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-4-40-50>
- Бобий БВ. Нормативное правовое регулирование и организационно-методическое сопровождение функционирования службы медицины катастроф Минздрава России: состояние и некоторые направления совершенствования. *Медицина катастроф*. 2024;4:59–69.  
Bobiy BV. Normative Legal Regulation and Organizational and Methodological Support for the Functioning of the Disaster Medicine Service of the Ministry of Health of Russia: Status and Some Ways to Improve Them. *Disaster Medicine*. 2024;4:59–69 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2024-4>

14. Гончаров СФ, Быстров МВ, Баранова НН, Гусева ОИ, Попов ВП, Романов ВВ и др. Мобильные медицинские формирования службы медицины катастроф Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Медицина катастроф*. 2019;3:5–11.  
Goncharov SF, Bystrov MV, Baranova NN, Guseva OI, Popov VP, Romanov VV, et al. Mobile medical formations of service for disaster medicine of Ministry of Health of Russian Federation. *Disaster Medicine*. 2019;3:5–11 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2019-3>
15. Сбоев АО. Мобильный медицинский отряд как рациональная модель современного подвижного медицинского формирования, действующего в мегаполисе в чрезвычайных ситуациях. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(1):83–95.  
Sboev AO. Mobile medical unit as a rational model of modern mobile medical formation operating in the metropolis in emergency situations. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):83–95 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-9>
16. Алексанин СС, Рыбников ВЮ, Евдокимов ВИ, Гудзь ЮА, Башинский ОА. Методические аспекты создания мобильных медицинских бригад МЧС России для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. *Экология человека*. 2017;24(11):3–9.  
Aleksanin SS, Rybnikov VY, Evdokimov VI, Gudz YV, Bashinskii OA. Methodological aspects of creating mobile medical teams at Russian EMERCOM for Mitigating consequences of emergency situations. *Human Ecology*. 2017;24(11):3–9 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-11-3-9>

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. М.А. Ратманов — выполнение исследования, анализ результатов, написание черновика рукописи, редактирование рукописи; А.Я. Фисун — разработка плана, научное руководство исследованием.

### ОБ АВТОРАХ

**Ратманов Михаил Александрович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0009-0003-8914-9871>  
[Ratmanovma@fmba.gov.ru](mailto:Ratmanovma@fmba.gov.ru)

**Фисун Александр Яковлевич**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН  
SPIN-код: 9692-8019  
[a\\_fisun@list.ru](mailto:a_fisun@list.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-337>

УДК 616.36-089



## ПРИМЕНЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПАКЕТИРОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

А.К. Воронцов<sup>1✉</sup>, Ю.А. Пархисенко<sup>2</sup>, Е.Ф. Чередников<sup>2</sup>, С.В. Баранников<sup>2</sup>, А.А. Безалтынных<sup>1</sup><sup>1</sup> Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

**Введение.** Травматические повреждения печени представляют собой серьезную проблему современной ургентной хирургии. Разработка новых методов хирургического гемостаза травматических повреждений печени является крайне актуальной задачей неотложной хирургии.

**Цель.** Разработка и апробация хирургического гемостаза при травматических повреждениях печени путем применения модифицированного пакетирования.

**Материалы и методы.** На кадаверном материале разработан новый метод хирургического гемостаза при травматических повреждениях печени. В клиническом исследовании приняли участие 27 пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями печени (IV степень по AAST). Пациенты были разделены на две группы: основную ( $n = 14$ ) и контрольную ( $n = 13$ ). В лечении пациентов основной группы применен новый способ хирургического гемостаза травматических повреждений печени, заключающийся в тампонировании ран печени гемостатической марлей «Сургитамп», пропитанной гранулированным сорбентом «Молселект G-50», с последующим модифицированным пакетированием печени полосками полипропиленового сетчатого импланта; в контрольной группе хирургический гемостаз выполняли путем тампонирования раны печени гемостатическими губками с последующим ушиванием раны. Эффективность применения методики оценивали по следующим показателям: окончательный гемостаз, количество повторных кровотечений, количество повторных операций, летальность, длительность стационарного лечения, длительность пребывания в ОРИТ. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 10.

**Результаты.** Применение модифицированного пакетирования в комплексном лечении пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями печени позволило повысить надежность окончательного гемостаза с 46,2 до 92,8% ( $p = 0,0391$ ), снизить количество повторных кровотечений и операций с 38,4 до 7,1% ( $p = 0,0391$ ) и уменьшить уровень летальности с 38,4 до 14,2% ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Применение нового комбинированного метода хирургического гемостаза позволило улучшить результаты лечения пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями печени за счет повышения надежности окончательного гемостаза, уменьшения повторных кровотечений и операций, снижения летальности.

**Ключевые слова:** абдоминальная травма; повреждения печени; внутрибрюшное кровотечение; хирургический гемостаз; Сургитамп; Молселект G-50; модифицированное пакетирование

**Для цитирования:** Воронцов А.К., Пархисенко Ю.А., Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Безалтынных А.А. Применение модифицированного пакетирования в комплексном лечении обширных травматических повреждений печени. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):490–499. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-337>

**Финансирование:** исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** исследование проведено с соблюдением требований и норм Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол № 2 от 05.04.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на лечение, а также использование обезличенных медицинских данных и фотографий. Кадаверный материал предоставлен бюджетным учреждением здравоохранения Воронежской области «Воронежское областное патолого-анатомическое бюро». Разрешение на предоставление кадаверного материала соответствовало положениям действующего законодательства.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Воронцов Алексей Константинович [ale92112855@yandex.ru](mailto:ale92112855@yandex.ru)

Статья поступила: 27.06.2025 После доработки: 14.09.2025 Принята к публикации: 06.10.2025 Online first: 29.10.2025

## APPLICATION OF MODIFIED PACKING IN THE COMBINATION TREATMENT OF EXTENSIVE TRAUMATIC LIVER INJURIES

Aleksey K. Vorontsov<sup>1✉</sup>, Yurij A. Parhisenko<sup>2</sup>, Evgeniy F. Cherednikov<sup>2</sup>, Sergey V. Barannikov<sup>2</sup>, Aleksandr A. Bezaltnyykh<sup>1</sup><sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia<sup>2</sup> Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

**Introduction.** Traumatic liver injuries are a significant challenge in modern emergency surgery. Developing new methods for surgical hemostasis of traumatic liver injuries is an extremely relevant task in urgent surgery.

**Objective.** Development and testing of surgical hemostasis for traumatic liver injuries using a modified packing technique.

**Materials and methods.** A new method of surgical hemostasis for traumatic liver injuries was developed using cadaveric material. The clinical trial included 27 patients with severe traumatic liver injuries (AAST Grade IV). Patients were divided into the main ( $n = 14$ ) and control ( $n = 13$ ) groups. Patients in the main group were treated using a new method of surgical hemostasis for traumatic liver injuries, involving tamponade of the liver wounds with Surgitamp hemostatic gauze impregnated with Molsellect G-50 granular sorbent, followed by modified liver packing

© А.К. Воронцов, Ю.А. Пархисенко, Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.А. Безалтынных, 2025

with strips of polypropylene mesh implant. In the control group, surgical hemostasis was performed by tamponading the liver wound with hemostatic sponges followed by suturing. The effectiveness of the proposed method was evaluated based on the following parameters: definitive hemostasis, number of recurrent hemorrhages, number of recurrent operations, mortality, hospital stay duration, intensive care unit stay duration. Statistical analysis of the study results was performed using the Statistica 10 software.

**Results.** The application of modified packing in the combination treatment of patients with severe traumatic liver injuries increased the reliability of definitive hemostasis from 46.2% to 92.8% ( $p = 0.0391$ ), reduced the number of re-bleeding episodes and re-operations from 38.4% to 7.1% ( $p = 0.0391$ ), and decreased the mortality rate from 38.4% to 14.2% ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** The application of the new combined method of surgical hemostasis improved the treatment outcomes for patients with severe traumatic liver injuries by increasing the reliability of definitive hemostasis, reducing re-bleeding and re-operations, and lowering mortality.

**Keywords:** abdominal trauma; liver injuries; intra-abdominal bleeding; surgical hemostasis; Surgitamp; Molselect G-50; modified packing

**For citation:** Vorontsov A.K., Parhisenko Yu.A., Cherednikov E.F., Barannikov S.V., Bezaltynnykh A.A. Application of modified packing in the combination treatment of extensive traumatic liver injuries. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):490–499. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-337>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with the ethical principles:** the study was conducted in compliance with the requirements and norms of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethics Committee of the Voronezh State Medical University (Protocol No. 2 of 05.04.2022). All patients signed an informed consent for treatment, as well as for the use of anonymized medical data and photographs. The cadaveric material was provided by the Voronezh Regional Pathological Bureau. The permission for the provision of cadaveric material complied with the provisions of the current legislation.

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

✉ Aleksey K. Vorontsov [ale92112855@yandex.ru](mailto:ale92112855@yandex.ru)

**Received:** 27 June 2025 **Revised:** 14 Sep. 2025 **Accepted:** 6 Oct. 2025 **Online first:** 29 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения органов брюшной полости представляют собой серьезную проблему современной ургентной хирургии. По статистике травмы живота составляют от 1,5 до 36,5% из числа всех травматических повреждений. Однако частота летальных исходов при повреждениях органов брюшной полости достигает крайне высоких цифр — порядка 60%. При этом большая часть пострадавших находится в молодом и трудоспособном возрасте, что определяет большую медико-социальную значимость проблемы травматических повреждений органов брюшной полости [1, 2].

Особую группу повреждений при абдоминальной травме составляют повреждения паренхиматозных органов. Наиболее часто в клинической практике встречаются повреждения селезенки. Травмы печени в структуре повреждений паренхиматозных органов брюшной полости находятся на втором месте, однако представляют собой крайне сложную проблему для мировой хирургии. Тяжелые повреждения печени зачастую сопровождаются развитием трудноконтролируемого внутрибрюшного кровотечения и развитием печеночно-клеточной недостаточности в послеоперационном периоде при массивном размозжении печени, что является основными причинами неудовлетворительных результатов лечения пострадавших с травмой печени и высоких показателей летальности (до 50% и более) при данных повреждениях [3–5].

Большинство исследований последнего времени, касающихся проблем травматических повреждений печени, направлены на совершенствование тактических подходов лечения травмы печени, применение технологий эндоваскулярного гемостаза и улучшение методов хирургического гемостаза повреждений печени [6].

Среди тактических подходов лечения тяжелых сочетанных повреждений все большее распространение получает стратегия этапного хирургического лечения «damage control surgery», направленная на сокращение

первой фазы оперативного лечения с последующей стабилизацией состояния больного и проведением основного этапа хирургического лечения в более благоприятных условиях. Применение стратегии «damage control surgery» в настоящее время показывает хорошие результаты, однако не решает все проблемы хирургического лечения тяжелых травматических повреждений печени из-за развития ранних рецидивных кровотечений у пациентов с массивным повреждением печеночной паренхимы [7–9].

Важным современным достижением в лечении абдоминальной травмы, и прежде всего внутрибрюшных кровотечений, стало применение тактики консервативного лечения (Non-Operative Management, NOM) [10, 11]. Тактика NOM подразумевает проведение строгого отбора пациентов, оснащение стационаров рентген-эндоваскулярными операционными с обязательной системой динамического мониторинга за состоянием пациентов [12]. Однако большинство российских стационаров, оказывающих экстренную помощь пациентам с абдоминальной травмой, не имеют соответствующего оснащения, что ограничивает возможность применения тактики NOM в лечении пациентов с повреждениями печени [13].

На сегодняшний день основным методом лечения тяжелых травматических повреждений печени у пациентов с нестабильной гемодинамикой является экстренное оперативное вмешательство — срединная лапаротомия, главной задачей которой является надежная остановка внутрибрюшного кровотечения [14, 15]. Разработаны и применяются в клинической практике множество способов гемостаза повреждений печени, как временных, так и окончательных, но ни один из них в настоящее время в полной мере не удовлетворяет хирургов из-за высокой частоты повторных кровотечений в послеоперационном периоде [16, 17]. Разработка новых методов хирургического гемостаза травматических повреждений печени является крайне актуальной задачей современной ургентной хирургии [18].

Цель исследования — разработка и апробация хирургического гемостаза при травматических повреждениях печени путем применения модифицированного пакетирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

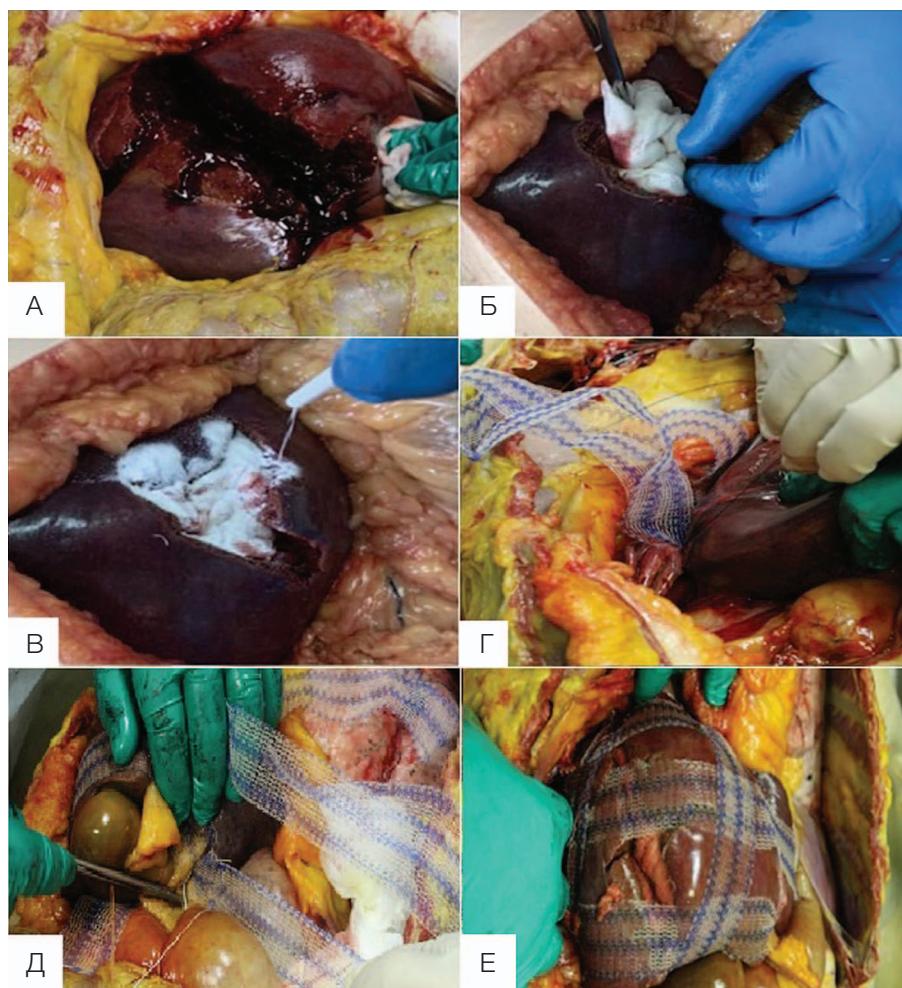
Предварительно нами были проведены экспериментальные исследования по изучению возможности применения технологии хирургического гемостаза модифицированным пакетированием у лабораторных животных [19].

Также предварительно выполнены исследования на кадаверном материале с целью разработки методики оперативного вмешательства по применению модифицированного пакетирования. Исследования проведены на 7 нефиксированных трупах мужчин в возрасте  $34,5 \pm 3,2$  года, умерших от причин, не связанных с травматическими повреждениями и заболеваниями органов брюшной полости, предоставленных бюджетным

учреждением здравоохранения Воронежской области «Воронежское областное патологоанатомическое бюро». Разрешение на предоставление кадаверного материала соответствовало положениям действующего законодательства<sup>1</sup>. Временной промежуток от момента смерти до проведения исследования составил не более 24 ч.

На каждом объекте исследования моделировали травматическое повреждение печени. Для этого после проведения тотальной лапаротомии в рану выводили правую долю печени, которую помещали на подставку-столик.

На расстоянии 40 см от поверхности печени с помощью нити к лабораторному штативу крепили стальной груз массой 250 г. По готовности нить, фиксирующая груз, пережигалась пламенем газовой горелки, груз падал в вертикальном направлении и ударялся о диафрагмальную поверхность правой доли печени, что приводило к формированию раны печени (рис. 1A). Моделированную рану печени тую тампонировали



Фотографии предоставлены авторами

**Рис. 1. Этапы модифицированного пакетирования печени на кадаверном материале:** А — модифицированная ушибленная рана правой доли печени; Б — тампонирование раны печени гемостатическим материалом «Сургитамп»; В — нанесение гранулированного сорбента «Молселект Г-50»; Г — фиксация полосок полипропиленового сетчатого импланта к диафрагме; Д — фиксация полосок сетчатого импланта по висцеральной поверхности печени; Е — окончательный вид печени после модифицированного пакетирования

<sup>1</sup> Постановление Правительства Российской Федерации № 750 «Об утверждении Правил передачи невостребованного тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, а также использования невостребованного тела, органов и тканей умершего человека в указанных целях» (с изменениями и дополнениями) от 21.07.2012.

гемостатической марлей «Сургитамп» (рис. 1Б), пропитанной гранулированным сорбентом «Молселект G-50» (рис. 1В), затем сдавливали правую долю печени марлевыми салфетками.

С целью проведения модифицированного пакетирования проводили мобилизацию правой доли печени. Для этого ножницами пересекали правую треугольную, венечную, серповидную и круглую связки печени, после чего правую долю печени выводили в рану. Затем полоску (шириной 4,0 см и длиной 30,0 см) из сетчатого полипропиленового импланта, используемого для пластики грыж, фиксировали в сагиттальной плоскости. Для этого край полоски сетчатого импланта подшивали к диафрагме тремя отдельными узловыми швами полипропиленовой мононитью (рис. 1Г). Далее обертывали диафрагмальную поверхность печени с переходом на висцеральную поверхность, сетчатый имплант натягивали для обеспечения компрессии и его нижний край фиксировали узловыми швами к краю начала полоски, создавая компрессию и натяжение. Важно проводить модифицированное пакетирование, отступив от краев желчного пузыря на 1,0–1,5 см, в дальнейшем его окутывали большим сальником (рис. 1Д).

С целью обеспечения дополнительной компрессии в поперечном направлении относительно правой доли печени подшивали три дополнительные полипропиленовые сетчатые полоски (рис. 1Е). Полоски окутывали большим сальником, фиксировали его отдельными узловыми швами к капсуле печени для профилактики возникновения кишечных свищей.

Следующим этапом исследования была клиническая апробация применения технологии модифицированного пакетирования у пострадавших с повреждениями печени. Пилотное рандомизированное контролируемое клиническое исследование проведено на базе Брянской городской больницы № 1, Воронежской областной клинической больницы № 1, Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 10. В исследовании приняли участие 27 пострадавших с травматическим повреждением печени. Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 2.

Критерии включения пациентов в исследование: закрытая травма живота; возраст пострадавших 18–80 лет; подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании; степень повреждения печени согласно классификации американского общества хирургов и травматологов (American Association for the Surgery of Trauma, AAST) — IV [19]. Критерии невключения пациентов в исследование: отказ от участия в клиническом исследовании; агональное состояние пациента; аллергические реакции на «Молселект G-50», «Сургитамп» и полипропиленовый сетчатый имплант. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от продолжения участия в клиническом исследовании; повреждение полых органов, перитонит; повреждение печени I–III степени по AAST; множественные повреждения органов брюшной полости; макроскопические признаки цирроза печени; количество баллов по шкале военно-полевой хирургии для определения хирургической тактики > 13 баллов.

В зависимости от целей и задач исследования пациенты были разделены на две группы: основную (14 пациентов) и контрольную (13 пациентов). Распределение больных производили методом случайной выборки с использованием генератора случайных чисел. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, характеру травматического повреждения печени, структуре сочетанных повреждений и тяжести кровопотери.

В основной группе пациентов для хирургического гемостаза травматических повреждений печени применяли метод, представленный в патенте [20]. В контрольной группе применялся метод хирургического гемостаза ран печени путем тампонирования ран печени гемостатическими коллагеновыми губками с последующим ушиванием раны печени мононитью ПГА 2,0.

В комплексном лечении больные обеих групп в постоперационном периоде использовали стандартное консервативное лечение, включающее гемостатическую и инфузионную терапии, гемотрансфузии по показаниям, антибактериальную терапию, анальгетики и перевязки.

Результаты исследования оценивали по показателям окончательного гемостаза, количеству повторных кровотечений и повторных операций, времени оперативного вмешательства, длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительности стационарного лечения, летальности, наличию и характеру осложнений в постоперационном периоде.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 10. Вычисляли стандартные описательные статистики (среднее значение ( $M$ ), стандартную ошибку среднего значения ( $t$ ), медиану ( $M_m$ ), нижний ( $Q_1$ ) и верхний ( $Q_3$ ) квартили). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Значимость различий количественных признаков в независимых группах определяли с использованием  $t$ -критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака) и  $U$ -критерия Манна – Уитни (при распределении отличном от нормального). Анализ качественных признаков проводили с использованием критериев Фишера и  $Z$ -критерия с поправкой Йейтса. Различия признаков считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

В таблице 1 представлены сводные данные о группах пациентов. Так, наиболее часто травматические повреждения печени встречались у мужчин трудоспособного возраста (20 (74,1%)). У женщин травматические повреждения встречались значительно реже: у 7 (25,9%) пострадавших. Средний возраст пациентов с травматическими повреждениями печени составил 36 [30; 43] лет. Анализируя механизм абдоминальной травмы, следует отметить, что среди причин травматических повреждений печени преобладали дорожно-транспортные происшествия (12 (44,5%) пациентов), реже встречалась кататравма (падение с высоты) (9 (22,2%) пациентов) и бытовая травма (6 (22,2%) пациентов).

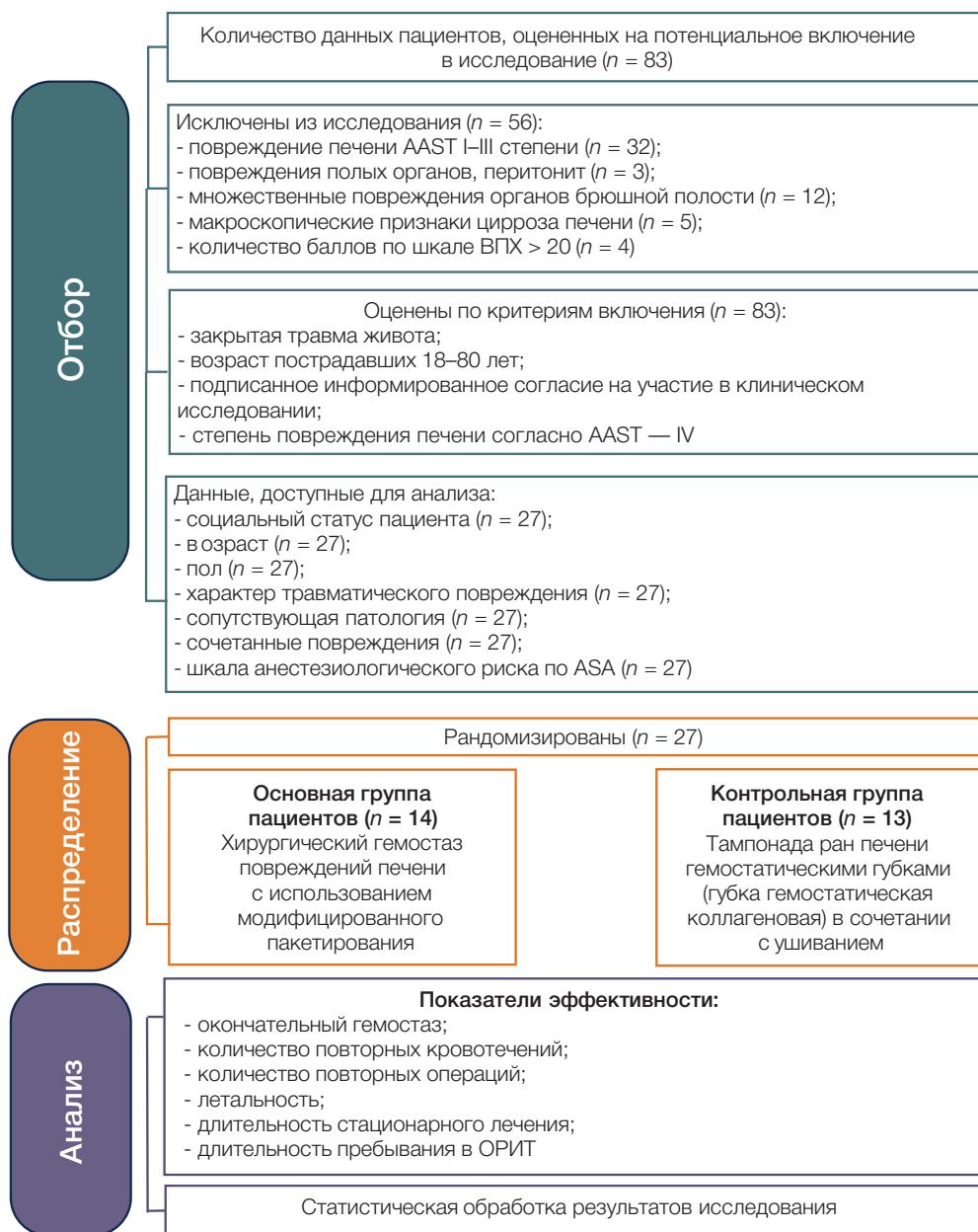


Рисунок подготовлен авторами

**Рис. 2. Дизайн клинического исследования:** ASA — Американское общество анестезиологов; ВПХ-шкала — шкалы объективной оценки тяжести повреждений, разработанные на кафедре военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, AAST — Американское общество хирургов и травматологов

Среди сочетанных повреждений наиболее часто встречались повреждения грудной клетки 17 (32,5%), реже — скелетная травма 9 (8,5%), черепно-мозговая травма 8 (59,0%) и повреждение таза 5 (18,5%).

При анализе сопутствующей патологии установлено, что пациенты с абдоминальной травмой и повреждениями печени были практически соматически здоровы. Лишь у 4 (14,8%) пациентов была выявлена сопутствующая патология: у 1 (3,7%) пациента — ишемическая болезнь сердца, у 3 (11,1%) пострадавших — хронический панкреатит.

В комплексном лечении пациентов основной группы был применен новый комбинированный метод

хирургического гемостаза травматических повреждений печени, заключающейся в тампонировании ран печени гемостатической марлей «Сургитамп», пропитанной гранулированным сорбентом «Молселект G-50», с последующим модифицированным пакетированием печени полосками полипропиленового сетчатого импланта [20] (рис. 3А–Е).

В работе установлено, что сразу после тампонирования раны печени гемостатической марлей «Сургитамп», пропитанной гранулированным сорбентом «Молселект G-50», набухающим при контакте с кровью и увеличивающимся в объеме, он превращался в пропитанный кровью гидрогель. Гемостатическая

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Показатель	Основная группа (n = 14)	Контрольная группа (n = 13)	Уровень статистической значимости, p
Работающие, n (%)	3 (21,4%)	5 (38,5%)	>0,05
Неработающие, n (%)	8 (57,2%)	8 (61,5%)	>0,05
Пенсионеры, n (%)	3 (21,4%)	0	н.д.
Возраст, годы $M_e [Q_1; Q_3]$	40 [54,0; 79,0]	36,7 [37,0; 61,0]	>0,05
Мужчины, n (%)	10 (58,7%)	10 (78,2%)	>0,05
Женщины, n (%)	4 (41,3%)	3 (21,8%)	>0,05
Автодорожная травма, n (%)	5 (35,7%)	7 (53,8%)	>0,05
Падение с высоты, n (%)	5 (21,4%)	4 (23,1%)	>0,05
Бытовая травма, n (%)	4 (28,6%)	2 (15,4%)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	1 (83,2%)	0	н.д.
Хронический панкреатит, n (%)	1 (8,4%)	2 (9,0%)	>0,05
Черепно-мозговая травма, n (%)	4 (60,5%)	4 (50,0%)	>0,05
Повреждения грудной клетки, n (%)	9 (30,9%)	8 (41,6%)	>0,05
Скелетная травма, n (%)	5 (8,6%)	4 (8,4%)	>0,05
Повреждение костей таза, n (%)	3 (21,4%)	2 (15,3%)	>0,05
II, n (%)	5 (35,7%)	4 (30,8%)	>0,05
III, n (%)	7 (50%)	8 (61,5%)	>0,05
IV, n (%)	2 (14,3%)	1 (7,7%)	>0,05
III, n (%)	4 (28,6%)	3 (23,2%)	>0,05
IV, n (%)	6 (42,8%)	5 (38,4%)	>0,05
V, n (%)	4 (28,6%)	5 (38,4%)	>0,05

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** н.д. — недостаточно данных; n — количество пациентов в группе.

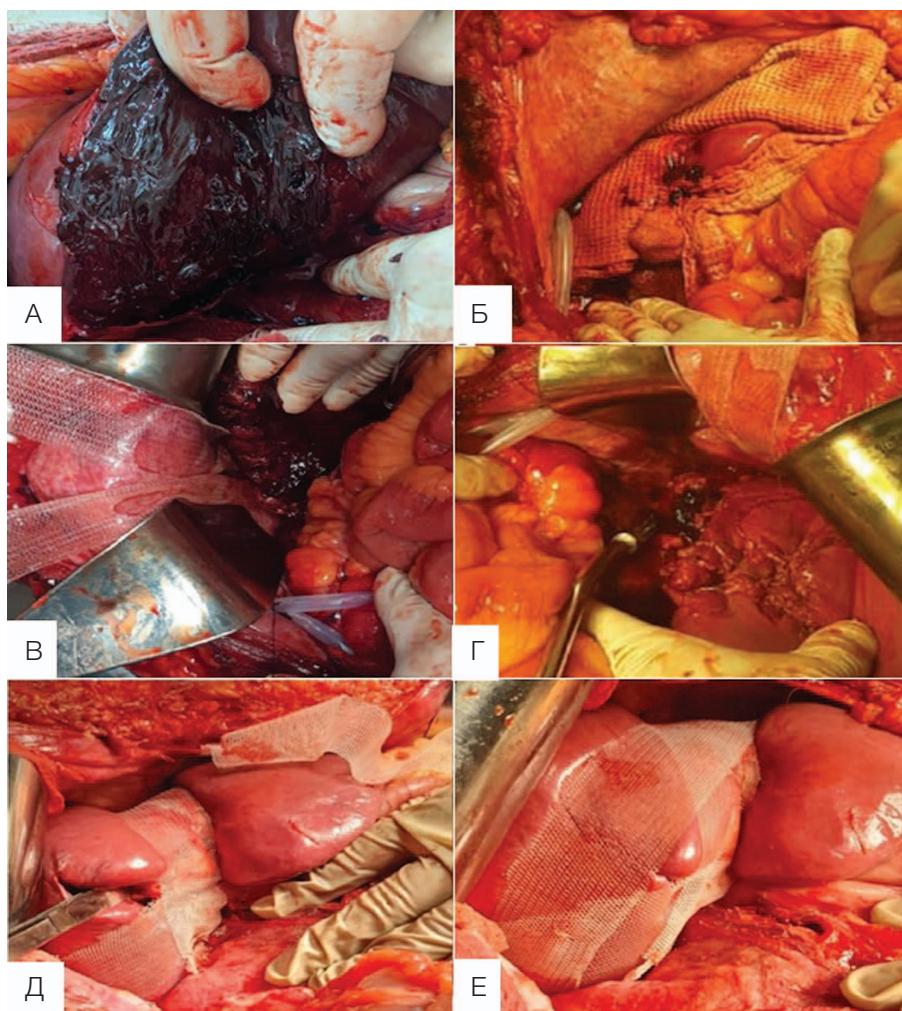
марля «Сургитамп» обеспечивала компрессию и усиление гемостатического эффекта. Сдавление печени руками приводило к временному гемостазу. Однако при ослаблении компрессии кровотечение возобновлялось.

С целью достижения окончательного гемостаза применяли метод модифицированного пакетирования полосками полипропиленового сетчатого импланта (технология фиксации сетчатого импланта описана выше), что приводило к окончательной остановке кровотечения. Окончательный гемостаз в основной группе был достигнут у 13 (92,8%) пациентов. У 1 (7,14%) пациента основной группы на 2 сут после операции наблюдали признаки возобновления кровотечения. Пациент в экстренном порядке был оперирован. При ревизии органов брюшной полости установлен источник кровотечения — диффузное подтекание крови из раны печени за счет недостаточной компрессии при натяжении полосок полипропиленового сетчатого импланта. Дополнительное

натяжение полосок привело к остановке кровотечения и окончательному гемостазу.

В основной группе умерло 2 (14,3%) пациента. Причиной летальных исходов явилась тяжелая сочетанная травма. По данным судебно-медицинского вскрытия, признаков повторного внутрибрюшного кровотечения в обоих случаях не наблюдалось.

В контрольной группе с целью достижения окончательного гемостаза повреждений печени рана тампонировалась гемостатическими коллагеновыми губками. Губки активно пропитывались кровью, однако диффузное кровотечение из ран печени сохранялось. Для достижения окончательного гемостаза раны печени ушивались П-образным швом (мононитью ПГА 2.0) до сближения краев раны. При прошивании ран печени наблюдали диффузное подтекание крови из мест вколов иглы, паренхима печени прорезалась швовым материалом, что затрудняло достижение окончательного гемостаза и удлиняло время проведения оперативного вмешательства. У 5 (38,4%) пациентов контрольной



Фотографии предоставлены авторами

**Рис. 3. Этапы выполнения модифицированного пакетирования у пациента с повреждением печени:** А — внешний вид травматического разрыва V, VI, VII сегментов правой доли печени (AAST IV); Б — тампонирование раны гемостатическим материалом «Сургитамп», пропитанного гранулированным сорбентом «Молселект G-50», временная тампонада марлевым полотенцем; В — фиксация полосок полипропиленового импланта к диафрагме; Г, Д — фиксация полосок сетчатого импланта в поперечном направлении; Е — окончательный вид операционной раны

группы на 2–3 сут после операции наблюдали признаки повторного кровотечения. Больные были оперированы в экстренном порядке. Источником кровотечения во всех случаях было подтекание крови из разрывов печени. В контрольной группе умерли 5 (38,4%) пациентов на фоне острой кровопотери, постгеморрагической анемии, а также сочетанных повреждений.

Сравнительная эффективность применения модифицированного пакетирования в лечении травматических повреждений печени представлена в таблице 2.

Применение модифицированного пакетирования в комплексном лечении пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями печени (класс IV по AAST) позволило повысить надежность окончательного гемостаза с 46,2 до 92,8% ( $p = 0,0391$ ), снизить количество повторных кровотечений и операций с 38,4 до 7,1% ( $p = 0,0391$ ) и уменьшить летальность с 38,4 до 14,2% ( $p > 0,05$ ).

Анализ послеоперационных хирургических осложнений в группах исследования показал, что в послеоперационном периоде у 1 пациента основной группы

было повторное кровотечение. Пациент в экстренном порядке был оперирован. При ревизии органов брюшной полости источником кровотечения оказалась диффузное подтекание крови из раны печени за счет недостаточной компрессии при натяжении полосок полипропиленового сетчатого импланта. Дополнительное натяжение полосок привело к остановке кровотечения и окончательному гемостазу.

В контрольной группе у 5 пациентов в послеоперационном периоде отмечали признаки повторного кровотечения. Пациенты были повторно оперированы. Интраоперационно выявлено прорезывание швов паренхимы печени, выполнен дополнительный гемостаз в объеме электроагуляции, нанесением на место диффузного подтекания крови пластины Тахокомба или дополнительным прошиванием мест разрывов. У одного пациента контрольной группы в послеоперационном периоде появились жалобы на боли в правом подреберье, слабость, было выполнено УЗИ брюшной полости, выявлена билома брюшной полости. Последнее осложнение потребовало пункционного

Таблица 2. Сравнительная эффективность лечения пациентов с травматическими повреждениями печени

Показатель	Основная группа (n = 14)	Контрольная группа (n = 13)	Уровень статистической значимости, p
Окончательный гемостаз, n (%)	13 (92,8%)	6 (46,2%)	0,0391
Повторные кровотечения, n (%)	1 (7,1%)	5 (38,4%)	0,0391
Повторные операции, n (%)	1 (7,1%)	5 (38,4%)	0,0391
Летальность, n (%)	2 (14,2%)	5 (38,4%)	>0,05
Медиана длительности стационарного лечения, койко-дни	10,0 [9,0; 14,0]	16,0 [10,0; 18,0]	>0,05
Медиана времени оперативного вмешательства, мин	100,0 [85,0; 120,0]	130,0 [120,0; 150,0]	0,0022
Медиана длительности пребывания в ОРИТ, койко-дни	3,0 [1,0; 4,0]	5,0 [3,0; 6,0]	0,011
Медиана объема трансфузии эритроцитарной взвеси, мл	1140 [1100; 1200]	1230 [1150; 1900]	0,0272
Медиана объема трансфузии СЗП, мл	1175 [1100; 1250]	1430 [1350; 2100]	0,0001
<b>Послеоперационные осложнения (по Clavien-Dindo)</b>			
III, n (%)	1 (7,1%)	5 (38,4%)	>0,05
IIIa, n (%)	—	1 (7,7%)	н.д.
IV, n (%)	—	1 (7,7%)	н.д.
V, n (%)	2 (14,2%)	5 (38,4%)	>0,05

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** н.д. — недостаточно данных; n — количество пациентов в группе.

дренирующего вмешательства под контролем УЗИ. Исход — полное разрешение, пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап на 18 сутки. У одного пациента в послеоперационном периоде на фоне острой массивной кровопотери развился ДВС-синдром, который потребовал интенсивной терапии в условиях ОРИТ; данное осложнение разрешилось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждения органов брюшной полости представляют собой одну из наиболее сложных и во многом не решенных проблем неотложной хирургии [5, 9]. В структуре травматизма при абдоминальной травме повреждения печени находятся на втором месте, уступая лишь повреждениям селезенки. Однако наиболее высокие показатели летальности (14–58%) у пациентов с закрытой травмой живота приходятся именно на тяжелые повреждения печени, что обусловлено массивным внутрибрюшным трудноконтролируемым кровотечением и развитием печеночно-клеточной недостаточности в послеоперационном периоде [13, 18].

Самой частой причиной летальных исходов при абдоминальной травме являются травматические разрывы печени, осложненные массивным кровотечением. В таких случаях основное значение имеют два фактора: своевременность и быстрота проведения оперативного

вмешательства и применение надежного эффективного способа хирургического гемостаза [6].

Большинство хирургов в экстренных случаях применяют ушивание ран, электрокоагуляцию, тампонирование. Существенным недостатком при этом считается появление ишемических зон некроза между швами. При глубоких повреждениях используют тампонирование ран сальником, различными гемостатическими губками, пленками, порошкообразными гемостатиками. Но, как показывает практика, они оказываются малоэффективными. Тампонада глубоких ран полотенцем, салфеткой или любым нерассасывающимся материалом вызывает необходимость проведения повторных операций [3].

При обширных травматических повреждениях печени эффективным способом остановки кровотечения является пакетирование разрывов печени полипропиленовым сетчатым имплантом. При этом производится мобилизация печени от всех связок с обязательным сохранением оттока крови по венам. Но в послеоперационном периоде после стабилизации состояния всех пациентов необходимо повторно оперировать для проведения окончательного хирургического пособия [1].

Приведенные данные свидетельствуют, что существует множество способов гемостаза при повреждениях печени, но ни один из них не удовлетворяет хирургов. В этой связи разработка новых способов хирургического гемостаза травматических повреждений

печени является актуальной проблемой ургентной хирургии.

Перед началом клинического исследования нами были проведены многофункциональные интегрированные морфологические, морфометрические, иммуногистохимические исследования на лабораторных животных по разработке нового способа хирургического гемостаза [3]. В серии экспериментов *in vivo* изначально было показано, что применение гемостатика «Сургитамп» и сорбента «Молселект G-50» эффективно останавливает умеренное паренхиматозное кровотечение на моделях кровоточащих ран печени, а в эксперименте на моделях с активным кровотечением из ран печени разработанная методика комбинированного хирургического гемостаза с применением гемостатических средств и модифицированного пакетирования показала высокую эффективность местного гемостаза [19].

В соответствии с целью нашего клинического исследования разработанный новый способ

хирургического гемостаза с модифицированным пакетированием [20] был применен у самой тяжелой категории пациентов с травматическим повреждением печени, осложненным активным кровотечением (IV степени по AAST).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан и внедрен в клиническую практику новый метод хирургического гемостаза, реализующийся путем тампонирования ран печени гемостатической марлей «Сургитамп», пропитанной гранулированным сорбентом «Молселект G-50», с последующим модифицированным пакетированием печени полосками полипропиленового сетчатого эндопротеза. Это позволило улучшить результаты лечения пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями печени за счет повышения надежности окончательного гемостаза, уменьшения повторных кровотечений и операций, снижения уровня летальности.

## Литература / References

1. García IC, Villalba JS, Iovino D, Franchi C, Iori V, Pettinato G, et al. Liver Trauma: Until When We Have to Delay Surgery? A Review. *Life*. 2022;12(5):694. <https://doi.org/10.3390/life12050694>
2. Corvino F, Giurazza F, Marra P, Ierardi AM, Corvino A, Basile A, et al. Damage Control Interventional Radiology in Liver Trauma: A Comprehensive Review. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(4):365. <https://doi.org/10.3390/jpm14040365>
3. Воронцов АК, Пархисенко ЮА, Чередников ЕФ, Баранников СВ, Черных АВ, Безалтынных АА и др. Экспериментальное обоснование применения нового метода хирургического гемостаза обширных травматических повреждений печени. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2023;20(2):45–50.
4. Воронцов АК, Пархисенко YuA, Cherednikov EF, Barannikov SV, Chernykh AV, Bezaltnyykh AA, et al. Experimental justification for the use of a new method of surgical hemostasis of extensive traumatic liver injuries. *Volgograd Scientific Medical Journal*. 2023;20(2):45–50 (In Russ.). EDN: [HSJMKR](https://doi.org/10.17116/hsjmkr)
5. Евтихов АВ, Любивый ЕД, Ким ВЛ. Клинические наблюдения тяжелых травматических повреждений печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;7:89–92.
6. Evtikhov AV, Lyubiv Yu, Kim VL. Clinical observations of severe traumatic liver injuries. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;7:89–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007189>
7. Benz D, Balogh ZJ. Damage control surgery: current state and future directions. *Current Opinion in Critical Care*. 2017;23(6):491–7. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000465>
8. Ordoñez CA, Parra MW, Millán M, Caicedo Y, Guzman-Rodriguez M, Padilla N, et al. Damage Control in Penetrating Liver Trauma: Fear of the Unknown. *Colombia Médica*. 2020;51(4):e4134365.
9. Чубарян КА, Грошилин ЮВ, Лукаш ВС. Возможности улучшения результатов хирургического лечения пациентов с тяжелыми травмами печени. *Политравма*. 2024;3:19–27.
10. Chubaryan KA, Groshilin YuV, Lukash VS. Possibilities of improving the results of surgical treatment of patients with severe liver injuries. *Polytrauma*. 2024;3:19–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2024-3-19-27>
11. Brooks A, Reilly JJ, Hope C, Navarro A, Naess PA, Gaarder C. Evolution of non-operative management of liver trauma. *Trauma Surgery and Acute Care Open*. 2020;5(1):e000551. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2020-000551>
12. Iacobellis F, Di Serafino M, Caruso M, Dell'Aversano Orabona G, Rinaldo C, Grimaldi D, et al. Non-Operative Management of Polytraumatized Patients: Body Imaging beyond CT. *Diagnostics*. 2023;13(7):1347. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071347>
13. Александров ВВ, Маскин СС, Ермолаева НК, Матюхин ВВ. Консервативное ведение пациентов с закрытой травмой паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства, с забрюшинными кровоизлияниями — показания, методика и целесообразность. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;3:540–7.
14. Aleksandrov VV, Maskin SS, Ermolaeva NK, Matyukhin VV. Conservative management of patients with closed trauma of parenchymal organs of the abdominal cavity and retroperitoneal space, with retroperitoneal hemorrhages — indications, methodology and feasibility. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;3:540–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-540-548>
15. Гаврищук ЯВ, Мануковский ВА, Тулупов АН, Демко АЕ, Колчанов ЕА, Савелло ВЕ и др. Диагностика и лечение повреждений печени при закрытой травме живота с ис-

- пользованием малоинвазивных технологий. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2022;181(3):28–36.
- Gavrilchuk YaV, Manukovsky VA, Tulupov AN, Demko AE, Kolchanov EA, Savello VE, et al. Diagnostics and treatment of liver injuries in blunt abdominal trauma using minimally invasive technologies. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(3):28–36 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-3-28-36>
14. Подолжный ВИ, Радионов ИА, Пельц ВА, Старцев АБ, Краснов КА, Шаталин ВА. Травматическое повреждение печени. *Политравма*. 2023;1:34–8.
- Podoluzhny VI, Radionov IA, Pelts VA, Startsev AB, Krasnov KA, Shatalin VA. Traumatic liver injury. *Polytrauma*. 2023;1:34–8 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.24412/1819-1495-2023-1-34-38>
15. Липатов ВА, Лазаренко СВ, Северинов ДА, Денисов АА, Чупахин ЕГ, Анискина ЕН. Сравнительный анализ эффективности новых образцов местных гемостатических средств. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(4):131–6.
- Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, Denisov AA, Chupakhin EG, Aniskina EN. Comparative analysis of the effectiveness of new samples of local hemostatic agents. *Extreme Medicine*. 2023;25(4):131–6 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.47183/mes.2023.063>
16. Баранников СВ, Чередников ЕФ, Полубкова ГВ, Банин ИН, Болховитинов АЕ, Бережной СИ и др. Применение альгинатного полимерного полисахаридного гемостатического гидрогеля при продолжающемся артериальном кровотечении из пептической язвы гастроэнтероанастомоза (клинический случай). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):235–42.
- Barannikov SV, Cherednikov EF, Polubkova GV, Banin IN, Bolkhovitinov AE, Berezhnaya SI, et al. Use of alginate polymer polysaccharide hemostatic hydrogel in ongoing arterial bleeding from a peptic ulcer of a gastroenteroanastomosis (clinical case). *Extreme Medicine*. 2025;27(2):235–42 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.47183/mes.2025-243>
17. Гаврищук ЯВ, Мануковский ВА, Тулупов АН, Демко АЕ, Колчанов ЕА, Киселев МА и др. Лечение пострадавшей с закрытой травмой печени с использованием интервационных методов. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2023;16(4):316–20.
- Gavrilchuk YaV, Manukovsky VA, Tulupov AN, Demko AE, Kolchanov EA, Kisilev M, et al. Treatment of a victim with closed liver injury using interventional methods. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2023;16(4):316–20 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18499/2070-478X-2023-16-4-316-320>
18. Tinkoff G, Esposito TJ, Reed J, Kilgo P, Fildes J, Pasquale M, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale I: spleen, liver, and kidney, validation based on the National Trauma Data Bank. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(5):646–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.06.342>
19. Воронцов АК, Пархисенко ЮА, Чередников ЕФ, Баранников СВ, Безалтынных АА, Черных АВ. Использование гемостатической марли Сургитамп и гранулированного сорбента Молселект G-50 и в лечении экспериментальных кровоточащих ран печени. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2023;1(16):52–9.
- Vorontsov AK, Parkhisenko YuA, Cherednikov EF, Barannikov SV, Bezaltynnykh AA, Chernykh AV. Hemostatic Gauze Surgitamp and Granular Sorbent Moleselect G-50 Application in the Treatment of Simulated Bleeding Liver Wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2023;1(16):52–9 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18499/2070-478X-2023-16-1-52-59>
20. Воронцов АК, Пархисенко ЮА, Воронцов КЕ, Безалтынных АА. Способ хирургического лечения больных с тяжелыми травмами печени. Патент Российской Федерации № 2674874 С1; 2018.
- Vorontsov AK, Parkhisenko YuA, Vorontsov KE, Bezaltynnykh AA. A method of surgical treatment for patients with severe liver injuries. Patent of Russian Federation № 2674874 С1; 2018 (In Russ.).
- EDN: ZEOXBR

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.К. Воронцов — анализ литературы, проведение оперативного вмешательства, куриция пациентов, подготовка черновика рукописи; Ю.А. Пархисенко — концепция и дизайн исследования, окончательное согласование версии статьи; Е.Ф. Чередников — редактирование рукописи; С.В. Баранников — обзор литературы, анализ полученных данных; А.А. Безалтынных — сбор и обработка материала.

## ОБ АВТОРАХ

**Воронцов Алексей Константинович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-3730-1005>  
[ale92112855@yandex.ru](mailto:ale92112855@yandex.ru)

**Пархисенко Юрий Александрович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-6486-9405>  
[parkhisenko46@mail.ru](mailto:parkhisenko46@mail.ru)

**Чередников Евгений Федорович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-2048-6303>  
[facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru](mailto:facult-surg.vsmuburdenko@yandex.ru)

**Баранников Сергей Викторович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>  
[svbarannikov89@gmail.com](mailto:svbarannikov89@gmail.com)

**Безалтынных Александр Александрович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-5629-1538>  
[bezaltnyna@yahoo.com](mailto:bezaltnyna@yahoo.com)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-349>

УДК 616-001.46:616-089:617.53



## УДАЛЕНИЕ МЕТАЛЛИЧЕСКОГО ОСКОЛКА И ФЛОТИРУЮЩЕГО ТРОМБА ИЗ ВНУТРЕННЕЙ ЯРЕМНОЙ ВЕНЫ У ВОЕННОСЛУЖАЩЕГО В ВОЕННО-ПОЛЕВОМ ГОСПИТАЛЕ

Д.С. Васильев<sup>1</sup>, А.Н. Казанцев<sup>2✉</sup>, В.В. Колесников<sup>1</sup>, Р.П. Якимовичус<sup>1</sup>, А.Г. Шишкин<sup>1</sup>, Ж.М. Беляй<sup>1</sup>, Р.Р. Тенишев<sup>2</sup>, В.Н. Холматов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 442 Военный клинический госпиталь им. З.П. Соловьева Министерства обороны Российской Федерации, Россия

<sup>2</sup> 36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск Министерства обороны Российской Федерации, Россия

**Введение.** Осколочные ранения шеи с повреждением сосудисто-нервного пучка в ходе ведения боевых действий являются актуальной проблемой медицины экстремальных ситуаций. Высокая смертность, а также отсутствие достаточного количества исследований создают неопределенность в выборе тактики лечения.

**Описание клинического случая.** Представлено успешное хирургическое лечение военнослужащего в военно-полевом госпитале с осколочным ранением шеи инородным металлическим телом (осколком снаряда), внутренней яремной вены, и флотирующим тромбом. Выполнена открытая операция — удаление инородного металлического тела и флотирующего тромба из внутренней яремной вены с ушиванием стенки вены полипропиленовой нитью 7/0. Постоперационный период протекал без особенностей.

**Выводы.** В представленной работе продемонстрированы ранее не публиковавшиеся данные о варианте осколочного повреждения внутренней яремной вены. Предложенный способ хирургического лечения показал свою эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** тромбоз внутренней яремной вены; флотирующий тромб; осколочное ранение шеи; военно-полевая хирургия; инородное тело яремной вены; тромбэктомия

**Для цитирования:** Васильев Д.С., Казанцев А.Н., Колесников В.В., Якимовичус Р.П., Шишкин А.Г., Беляй Ж.М., Тенишев Р.Р., Холматов В.Н. Удаление металлического осколка и флотирующего тромба из внутренней яремной вены у военнослужащего в военно-полевом госпитале. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):500–504. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-349>

**Финансирование:** работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** от пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, обезличенных медицинских данных и фотографий.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Казанцев Антон Николаевич [dr.antonio.kazantsev@mail.ru](mailto:dr.antonio.kazantsev@mail.ru)

**Статья поступила:** 27.06.2025 **После доработки:** 18.08.2025 **Принята к публикации:** 02.09.2025 **Online first:** 22.10.2025

## REMOVAL OF A METAL FRAGMENT AND FLOATING THROMBUS FROM THE INTERNAL JUGULAR VEIN OF A SERVICEMAN IN A FIELD HOSPITAL

Dmitry S. Vasiliev<sup>1</sup>, Anton N. Kazantsev<sup>2✉</sup>, Vladimir V. Kolesnikov<sup>1</sup>, Roman P. Yakimavichus<sup>1</sup>, Alexander G. Shishkin<sup>1</sup>, Zhanna M. Belyai<sup>1</sup>, Ramil R. Tenishev<sup>2</sup>, Vadim V. Kholmatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 442nd Military Clinical Hospital, Russia

<sup>2</sup> 36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Forces, Russia

**Introduction.** Fragment wounds of the neck with neurovascular bundle injury sustained during combat operations represent a relevant problem in the field of extreme medicine. High mortality rates, along with a lack of sufficient research, contribute to uncertainty in determining optimal treatment tactics.

**Case report.** A successful surgical treatment of a serviceman with a fragment wound to the neck caused by a foreign metallic body (shell fragment) involving the internal jugular vein and a floating thrombus was performed in a field hospital. An open surgery was conducted to remove the foreign metallic body and the floating thrombus from the internal jugular vein, followed by repair of the venous wall with a 7/0 polypropylene suture. The postoperative course was uneventful.

**Conclusions.** The presented case demonstrates previously unpublished data on a variant of fragment injury to the internal jugular vein. The proposed surgical technique has proven to be effective and safe.

**Keywords:** internal jugular vein thrombosis; floating thrombus; fragment wound of the neck; military field surgery; foreign body of the jugular vein; thrombectomy

**For citation:** Vasiliev D.S., Kazantsev A.N., Kolesnikov V.V., Yakimavichus R.P., Shishkin A.G., Belyai Z.M., Tenishev R.R., Kholmatov V.V. Removal of a metal fragment and floating thrombus from the internal jugular vein of a serviceman in a field hospital. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):500–504. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-349>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with ethical principles:** a written informed voluntary consent to publish a description of the clinical case, anonymized medical data and photographs was received from the patient.

© Д.С. Васильев, А.Н. Казанцев, В.В. Колесников, Р.П. Якимовичус, А.Г. Шишкин, Ж.М. Беляй, Р.Р. Тенишев, В.Н. Холматов, 2025

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

✉ Anton N. Kazantsev [dr.antonio.kazantsev@mail.ru](mailto:dr.antonio.kazantsev@mail.ru)

Received: 27 June 2025 Revised: 18 Aug. 2025 Accepted: 2 Sep. 2025 Online first: 22 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Военно-полевая сосудистая хирургия является актуальным направлением современной медицины экстремальных состояний. Однако в существующей литературе недостаточно исследований, посвященных хирургическому лечению пациентов с травмой сосудов в ходе боевых действий. Такая тенденция объясняется отчетом В.А. Оппеля от 1915 г. [1], выполненным в период Первой мировой войны. В то время в военных госпиталях пациентов с повреждениями магистральных артерий и вен выявлялось немало ввиду их гибели на поле боя от продолжающегося кровотечения [1]. В конечном счете количество военнослужащих с такими ранениями достигало лишь 1% и проявлялось в 30% случаев развитием ложной аневризмы, в 70% — кровотечением [2].

Согласно отчету М.Н. Ахутина, вплоть до 1938 г. наиболее распространенным способом оперативного лечения при ранении артерий и вен в условиях боевых действий являлась перевязка сосуда [3]. Выполнение реконструктивных операций в военно-полевых госпиталях получило распространение в ходе Великой Отечественной войны. Одной из причин данной тактики лечения была затрудненность эвакуации раненых в результате артиллерийских обстрелов на фоне модернизации дальнобойного вооружения. Так, Б.В. Петровский к апрелю 1943 г. провел 238 успешных реконструктивных вмешательств при ранении магистральных сосудов [4]. Среди них осколочные ранения шеи вызывали отдельный интерес. Данная область тела является наименее защищенной, и при развитии кровотечения в результате травмы брахиоцефальных артерий и/или яремных вен невозможно наложить гемостатический жгут на поле боя, что значительно ограничивает шансы раненого для дальнейшей эвакуации на этапы специализированной медицинской помощи.

Первый опыт хирургического лечения военнослужащих с ранениями шеи опубликовал Н.И. Пирогов [5] в ходе Восточной войны 1853–1856 гг. Он особо подчеркнул, что эта когорта больных требует неотложного хирургического вмешательства [5]. Во время Великой Отечественной войны ранения шеи составляли 9,63–19,2%. При этом в 68,4–74,0% случаев речь шла об осколочном ранении [6]. Эти показатели подчеркивают высокую уязвимость данной части тела.

Во время ведения боевых действий оперативное лечение осколочных ранений магистральных сосудов шеи не теряет свою актуальность. Однако единичные сообщения в актуальной литературе посвящены поражениям артерий и описывают хирургическое лечение при формировании ложной аневризмы [7, 8]. Такая тенденция привела к тому, что единая тактика хирургического лечения военнослужащих с ранением глубоких вен шеи не определена.

Цель работы — демонстрация результатов хирургического лечения пациента с осколочным ранением

шеи, проникающим в левую яремную вену, с развитием флотирующего тромба.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Военнослужащий, 28 лет. В результате взрыва снаряда на боевом задании получил осколочное ранение, был эвакуирован в военно-полевой госпиталь.

Состояние пациента согласно шкалам военно-полевой хирургии (ВПХ).

1. ВПХ-П (шкала ВПХ для оценки тяжести повреждений) — 8,1 балла — тяжелое повреждение.

2. Abbreviated Injury Scale (для оценки тяжести повреждений) — 4 балла — критическое.

3. ВПХ-СП (шкала ВПХ для оценки тяжести состояния при поступлении) — 12 баллов — нетяжелое.

4. Revised Trauma Score (для оценки тяжести состояния при поступлении) — 7,8408 балла — нетяжелое.

Сознание ясное (15 баллов по шкале комы Глазго). Жалобы: боль в левом плече и левой половине шеи.

Локальный статус: на задней поверхности левого плеча рваная рана диаметром 2 см, отмечается скучное серозно-геморрагическое отделяемое (рис. 1).

По данным рентгенографии шеи выявлено металлическое инородное тело (осколок) размером 2×2 см в глубине тканей левой половины шеи (рис. 2).

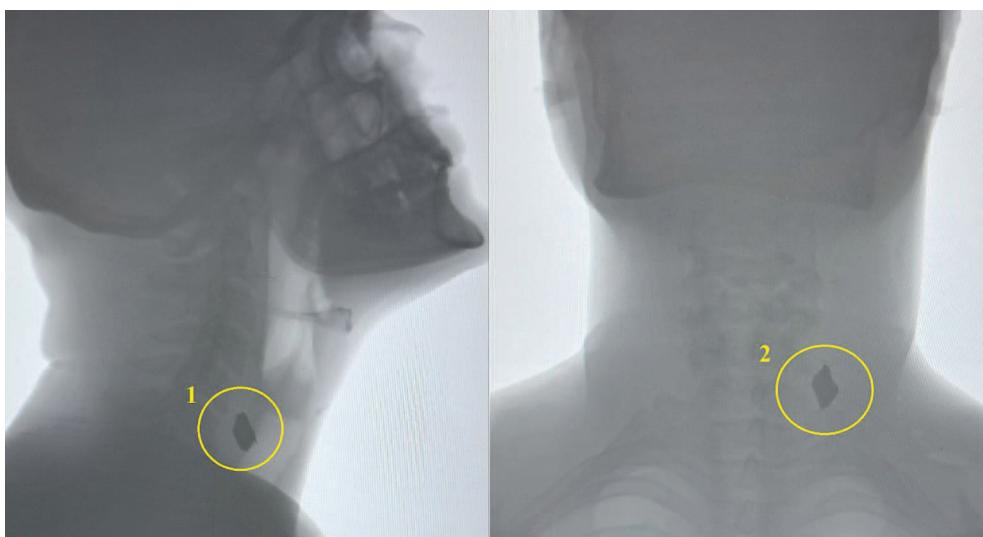
По данным ультразвукового исследования (УЗИ), осколок располагался между левыми общей сонной артерией и внутренней яремной веной (ВЯВ), проникая в ВЯВ. В просвете ВЯВ был визуализирован флотирующий тромб длиной 3 см, прикрепляющийся к осколку (рис. 3).

Установлен диагноз: сочетанное осколочное ранение шеи слева, левой верхней конечности. Осколочное слепое непроникающее ранение второй зоны шеи слева, повлекшее повреждение внутренней яремной вены



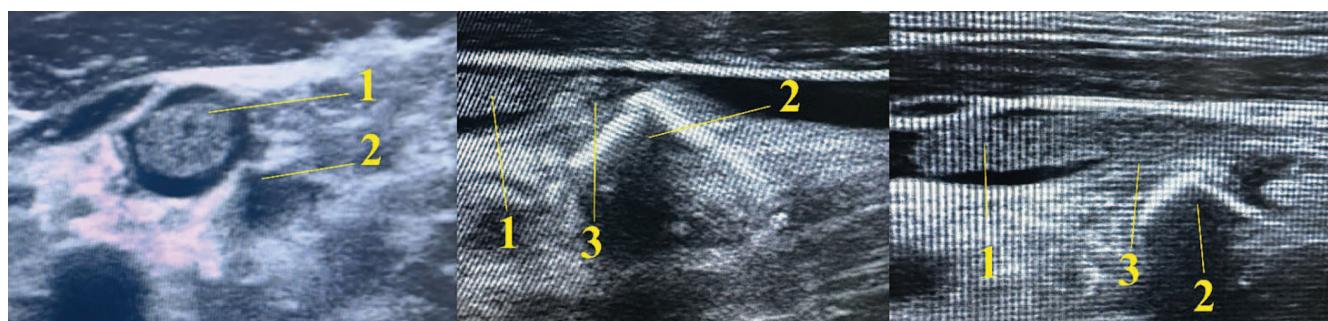
Фотография выполнена авторами

**Рис. 1. Осколочное ранение левого плеча:** 1 — входное отверстие раны на задней поверхности левого плеча



Фотография выполнена авторами

**Рис. 2. Рентгенография шеи:** 1 — рентгенография шеи в боковой проекции: металлическое инородное тело (осколок) в тканях шеи слева; 2 — рентгенография шеи в прямой проекции: металлическое инородное тело (осколок) в тканях шеи слева



Фотография выполнена авторами

**Рис. 3. Ультразвуковое исследование левой половины шеи:** 1 — флотирующий тромб в просвете внутренней яремной вены; 2 — металлическое инородное тело (осколок), проникающее в просвет внутренней яремной вены; 3 — место крепления флотирующего тромба к металлическому инородному телу (осколку)

с образованием флотирующего тромба. Осколочное слепое ранение мягких тканей левого плеча.

Данноеувечьеявляетсятяжелымсогласно перечнюувечий, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 29 июля 1998 г. № 855<sup>1</sup>.

Принято решение об оперативном вмешательстве в объеме тромбэктомии из ВЯВ с удалением осколка (время между получением ранения и началом операции составило 5 ч). Ход операции: выполнен продольный разрез тканей по наружному краю кивательной мышцы слева. Выделена ВЯВ. Выявлен дефект задней стенки ВЯВ диаметром 1 см, сформированный в результате инвазии инородного тела — металлического осколка. Введено 5 тыс. Ед гепарина в/в. ВЯВ пережата дистальнее и проксимальнее дефекта на 3 см. Произведена венотомия передней стенки ВЯВ длиной 2 см. Из ее просвета удален тромб. Затем удалено инородное тело (рис. 4).

Полипропиленовой нитью 7/0 выполнено ушивание дефекта задней стенки ВЯВ. Затем полипропиленовой нитью 7/0 выполнен сосудистый шов венотомного отверстия передней стенки. Зажимы удалены, кровоток по ВЯВ удовлетворительный (рис. 5).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы удалены через 12 суток после операции, после чего пациент был выписан и отправлен на дальнейшие этапы эвакуации. Применялась терапия: апиксабан 5 мг 2 раза в день; цефтриаксон 1,0 г 2 раза в день внутримышечно, анальгетики.

По данным ультразвукового исследования, в 1-е и на 12-е сутки после операции ВЯВ проходила, без признаков тромбоза и рестеноза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В актуальной литературе недостаточно работ, посвященных хирургическому лечению военнослужащих

<sup>1</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 29.07.1998 № 855 «О мерах по реализации Федерального закона «Об обязательном государственном страховании жизни и здоровья военнослужащих, граждан, призванных на военные сборы, лиц рядового и начальствующего состава органов внутренних дел Российской Федерации и сотрудников федеральных органов налоговой полиции».



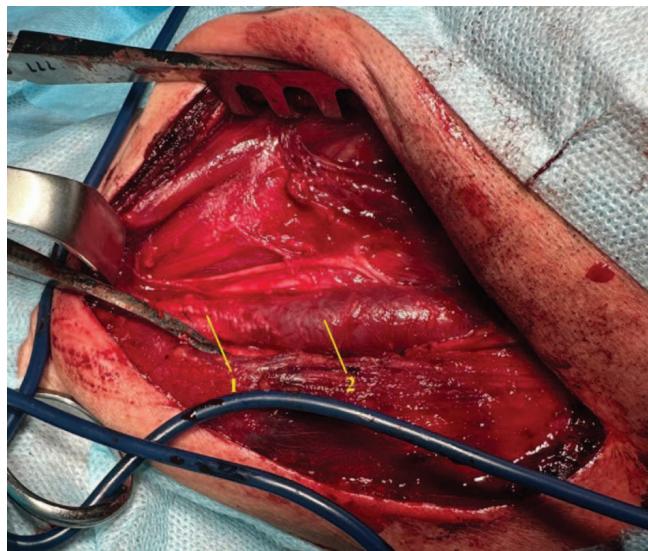
Фотография выполнена авторами

**Рис. 4. Инородное металлическое тело (осколок) и тромботические массы, удаленные из внутренней яремной вены**

с ранениями шеи в ходе боевых действий. С.Н. Анипченко и соавт. описали случай огнестрельного ранения шеи [9]. Осколок не повредил сосуды, локализовавшись паразофагально, в проекции треугольника Киллиана. Впоследствии развился абсцесс, требовавший хирургического лечения. Выполнена успешная открытая операция по удалению инородного тела и осколка. Послеоперационный период протекал без особенностей [9]. Данный клинический случай указывает на то, что инородные тела шеи (осколки), локализующиеся в глубоких тканях, не вызывающие кровотечение, необходимо удалять ввиду высокого риска развития инфекционных осложнений, абсцесса, медиастинита.

А.Р. Дадаян и соавт. представили случай удаления инородного тела шеи после осколочного ранения [10]. Однако осколок не повредил сосудисто-нервный пучок. По данным УЗИ, он локализовался между яремной веной и общей сонной артерией. Удаление осколка выполнено открытым способом под контролем УЗИ. Вмешательство прошло без осложнений [10]. Авторы указали на важность данной операции в связи с риском поражения сосудисто-нервного пучка шеи в результате миграции инородного тела.

М.М. Муминжонова и соавт. [7] описали случай осколочного ранения шеи с повреждением каротидных артерий, в результате чего образовалось псевдоаневризма. Выполнена резекция аневризмы с последующим протезированием. Таким образом, авторы профилактировали развитие кровотечения в результате разрыва аневризмы и инфицирование раны [7].



Фотография выполнена авторами

**Рис. 5. Конечный результат операции:** 1 — ушивание венотомного отверстия передней стенки внутренней яремной вены; 2 — внутренняя яремная вена проксимальнее места реконструкции

В рамках представленного клинического случая впервые в военно-полевой хирургии описан случай хирургического лечения осколочного ранения шеи с инвазией осколка во ВЯВ и образованием флотирующего тромба. Техническая сложность операции была обусловлена тем, что дефект стенки ВЯВ находился на ее задней поверхности, что не позволяло качественно произвести тромбэктомию с последующей пластикой. Таким образом, было принято решение выполнить венотомию передней стенки ВЯВ, открытую тромбэктомию, с последующим ушиванием задней стенки и венотомного отверстия. Для выполнения сосудистого шва применялась полипропиленовая нить 7/0 с целью меньшего захвата вены, что предупреждало развитие резидуального рестеноза. По нашему мнению, перевязка ВЯВ без ее восстановления могла остро нарушить отток крови из головного мозга с последующим венозным застоем и вероятностью отека мозга.

Таким образом, реализованная тактика хирургического вмешательства оказалась успешной и позволила добиться оптимального исхода лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе продемонстрированы ранее не опубликованные данные о варианте осколочного повреждения внутренней яремной вены. Предложенный способ хирургического лечения показал свою эффективность и безопасность. Его реализация позволила профилактировать развитие дистальной эмболии, инфицирования раны, кровотечения.

## Литература / References

1. Оппель ВА. Отчет заведующего Медицинской частью Красного Креста при Кавказской армии профессора В.А. Оппель. Петроград: Гос. тип.; 1915. Oppel VA. Report of the Head of the Medical Unit of the Red Cross at the Caucasian Army, Professor V.A. Oppel. Petrograd: Gov. print; 1915 (In Russ.).
2. Пчелина ИВ. Хирургическая помощь раненым с повреждением магистральных сосудов в военное время (к 80-летию боевых действий у озера Хасан). Бюллетень НЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2018;19(S6):281. Pchelina IV. Surgical care for the wounded with damage to the main vessels in wartime (on the 80th anniversary of the military operations at Lake Khasan). *Bulletin of the A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases*. 2018;19(S6):281 (In Russ.). EDN: [YNTCSL](#)
3. Ахутин МН. Хирургическая работа во время боев у озера Хасан. М.: Медгиз; 1939. Akhutin MN. *Surgical work during the battles at Lake Khasan*. Moscow: Medgiz; 1939 (In Russ.).
4. Петровский БВ. Хирургическое лечение ранений сосудов. М.: Издательство Акад. мед. наук СССР; 1949. Petrovsky BV. *Surgical treatment of vascular injuries*. Moscow: Academy of Medical Sciences of the USSR' printing house; 1949 (In Russ.).
5. Пирогов НИ. Начала общей военно-полевой хирургии. Собрание сочинений. Том 8. М.: Медгиз; 1961. Pirogov NI. *Principles of General Military Field Surgery. Collected Works. Volume 8*. Moscow: Medgiz; 1961 (In Russ.).
6. Королева КЮ, Савченко ИФ, Борисов ДН, Гайдаков ГА. Медико-статистическая характеристика боевой отоларингологической патологии. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020;39(S4):301–4. Koroleva KYu, Savchenko IF, Borisov DN, Gaidakov GA. Medical and statistical characteristics of combat otolaryngological pathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(S4):301–4 (In Russ.). EDN: [KMXQUS](#)
7. Муминжонова ММ, Антонов ГИ, Чмутин ГЕ, Миклашевич ЭР, Мануковский ВА, Чмутин ЕГ и др. Огнестрельные повреждения экстракраниального отдела каротидного бассейна с формированием ложной аневризмы. Клиническое наблюдение этапного лечения и обзор литературы. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2025;4:480–92. Muminzhonova MM, Antonov GI, Chmutin GE, Miklashevich ER, Manukovskiy VA, Chmutin EG, et al. Gunshot wounds of the extracranial division of the carotid basin with the formation of false aneurism. Clinical observation staged treatment and literature review. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2025;4:480–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2504-07>
8. Харченко ОЮ, Казанцев АН, Алексеев ОВ, Махмудов РМ, Холматов ВН, Тенишев РР. Удаление ложной посттравматической аневризмы подмышечной артерии в условиях отдельного медицинского аэромобильного отряда зоны специальной военной операции. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2025;6:122–7. Kharchenko OYu, Kazantsev AN, Alekseev OV, Makhmudov RM, Kholmatov VN, Tenishev RR. Resection of false posttraumatic aneurysm of the axillary artery within a separate medical airmobile detachment in special military operation zone. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;6:122–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202506122>
9. Анипченко СН, Архангельский ДА, Кузнецов СА, Жданов АА, Высоцкий ЯВ, Башилов НИ и др. Огнестрельное ранение шеи с локализацией осколка в непосредственной близости с начальным отделом пищевода и развитием параэзофагеального абсцесса. Хирургическая тактика. Хирург. 2024;3–4:60–9. Anipchenko SN, Arkhangelsky DA, Kuznetsov SA, et al. Gunshot wound of the neck with a fragment localized in close proximity to the initial part of the esophagus with development of paraesophageal abscess. Surgical tactics. *Surgeon*. 2024;3–4:60–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-15-2402-06>
10. Дадаян АР, Белик БМ, Тенчурин РШ, Болотков АС. Опыт удаления глубокорасположенного инородного тела мягких тканей шеи под ультразвуковым контролем у пациента после осколочного ранения. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2024;17(2):66–71. Dadayan AR, Belik BM, Tenchurin RS, Bolotkov AS. Ultrasound-Guided Removal of Deep-Lying Foreign Bodies of the Soft Neck Tissue in a Patient with a Shrapnel Wound. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2024;17(2):66–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2024-17-2-66-71>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.С. Васильев — концепция и дизайн; А.Н. Казанцев — выполнение операции, подготовка черновика рукописи; В.В. Колесников — ассистенция на операции, анализ литературы; Р.П. Якимавичус — сбор и обработка данных; А.Г. Шишкун — куриция пациента, анализ литературы; Ж.М. Беляй — подготовка иллюстраций, куриция пациента; Р.Р. Тенишев — анализ литературы, редактирование рукописи; В.Н. Холматов — анализ литературы, редактирование рукописи.

## ОБ АВТОРАХ

**Казанцев Антон Николаевич**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>

Сведения об остальных авторах не могут быть раскрыты по служебным причинам.

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-290>

УДК 613.648.4:614.876



## КОГОРТА РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»: ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.С. Кузнецова<sup>✉</sup>, М.Э. Сокольников, Н.Р. Кабирова, Ю.В. Царева, Е.В. Денисова, П.В. Окатенко

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

**Введение.** Регистр персонала ПО «Маяк» создан для исследования отдаленных стохастических медицинских последствий профессионального радиационного облучения работников первого в СССР предприятия ядерной промышленности.

**Цель.** Оценка радиогенного риска при пролонгированном профессиональном облучении в когорте работников ПО «Маяк», в том числе в когорте лиц, работавших в условиях штатной радиационной обстановки.

**Материалы и методы.** Выполненная работа является одним из этапов пожизненного ретроспективного эпидемиологического исследования показателей здоровья, в том числе заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО), проводимого на базе медико-дозиметрического регистра работников ПО «Маяк». Доступная для исследованная когорта ограничена работниками трех основных производств и двух вспомогательных заводов, а также периодом найма на работу 1948–1982 гг. В исследуемой когорте, основываясь на фактических данных об уровнях облучения и полученных оценках медицинских последствий, выделены две субкогорты: 1948–1958 гг. — субкогорта найма в период освоения технологии и высоких уровней профессионального облучения и 1959–1982 гг. — субкогорта найма в период штатной эксплуатации производства и сопоставимых с современными пределами доз. На современном этапе достигнутый возраст работников, включенных во вторую субкогорту, и объем накопленных данных позволил провести анализ для лиц, работавших в штатных условиях, исключив влияние высоких доз и мощностей доз, и расширить область полученных статистически значимых прямых оценок радиогенного риска ЗНО. Все исследования радиогенного риска в когорте работников ПО «Маяк» проведены с использованием пакета для статистической обработки данных Epicure.

**Результаты.** Когорта состоит из 25 755 работников. Жизненный статус в период до 31.12.2018 известен для 94%. В субкогорте 1948–1958 гг. найма средняя накопленная доза гамма-облучения составила 748 мГр, 1959–1982 гг. — 130 мГр. В целом область малых доз гамма-излучения включала 10 304 (40,1% членов когорты) человека. Средняя накопленная доза в легких за счет альфа-облучения инкорпорированным  $^{239}\text{Pu}$  составляла 179,4 мГр, для субкогорт 1948–1958 и 1959–1982 гг. — 329,2 и 41,0 мГр соответственно. Оценка избыточного относительного радиационного риска на 1 Гр дозы альфа-излучения в легких составила 3,5–8,0 на 1 Гр для мужчин в возрасте 60 лет. Не найдено отклонений от линейности. Радиогенный риск снижался с увеличением возраста. Выявлена нелинейная зависимость риска ЗНО печени. Основным отдаленным эффектом внешнего гамма-облучения являлось развитие лейкоза, для которого нелинейная зависимость с модификацией радиационного риска по временным характеристикам, связанным с возрастом на момент облучения, временем, прошедшим с момента облучения, и достигнутым возрастом является лучшей аппроксимацией, чем линейная. Для солидных ЗНО коэффициент риска от внешнего гамма-излучения составил 0,1–0,4 на 1 Гр. Среди лиц, работавших в условиях штатной радиационной обстановки (1959–1982 гг. найма), оценка атрибутивного риска ЗНО, за исключением опухолей органов основного депонирования плутония, позволяет отнести 1–5% случаев к радиационно-индуцированным, причем только вследствие влияния внешнего гамма-излучения.

**Выводы.** Когорта работников ПО «Маяк», обеспеченная высококачественными медико-дозиметрическими данными, является важным источником прямых эпидемиологических оценок радиогенного риска при профессиональном пролонгированном радиационном воздействии. Выделение периода штатной эксплуатации производства, с одной стороны, подтверждает величину канцерогенного риска, с другой — указывает на необходимость расширения периода наблюдения и самой когорты лиц, работавших в условиях, сопоставимых с современными.

**Ключевые слова:** персонал; облучение; радиогенный риск; злокачественные новообразования; неопухолевые заболевания; нормирование; радиационная безопасность

**Для цитирования:** Кузнецова И.С., Сокольников М.Э., Кабирова Н.Р., Царева Ю.В., Денисова Е.В., Окатенко П.В. Когорта работников ПО «Маяк»: характеристика и основные результаты эпидемиологических исследований. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):505–515. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-290>

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания № 11.001.25.800 по теме НИР «Обеспечение индивидуального дозиметрического контроля персонала «Горно-химического комбината», № 11.002.22.800 «Прогноз радиогенного риска заболеваемости и смертности среди персонала предприятия атомной индустрии ПО «Маяк» на период до 2035 г. при сохранении штатной радиационной обстановки».

**Благодарности:** авторы выражают глубокую признательность Нине Александровне Кошурниковой (24.12.1926–13.02.2025), профессору, доктору медицинских наук, организовавшей лабораторию радиационной эпидемиологии, создавшей регистр персонала ПО «Маяк» и до последнего дня работавшей над получением новых знаний в области радиационной безопасности, оставаясь образцом преданности науке.

**Соответствие принципам этики:** одобрение биоэтического комитета не требовалось, поскольку исследование выполнено на основе архивной информации.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>✉</sup> Кузнецова Ирина Сергеевна [kuznetsova@subi.su](mailto:kuznetsova@subi.su)

**Статья поступила:** 17.03.2025 **После доработки:** 17.06.2025 **Принята к публикации:** 29.08.2025 **Online first:** 03.10.2025

© И.С. Кузнецова, М.Э. Сокольников, Н.Р. Кабирова, Ю.В. Царева, Е.В. Денисова, П.В. Окатенко, 2025

## MAYAK WORKER COHORT: CHARACTERISTICS AND KEY RESULTS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Irina S. Kuznetsova<sup>✉</sup>, Mikhail E. Sokolnikov, Nailya R. Kabirova, Yulia V. Tsareva, Elena V. Denisova, Pavel V. Okatenko

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics, Ozyorsk, Russia

**Introduction.** The medical registry of workers at the Mayak Production Association (PA) was initially established with the purpose of studying the long-term stochastic health effects of occupational radiation exposure at the first nuclear industry enterprise in the USSR.

**Objective.** Assessment of radiogenic risk from prolonged occupational exposure among the Mayak PA worker cohort, including the subcohort of workers exposed to normal radiation conditions.

**Materials and methods.** This study represents one phase of a lifelong retrospective epidemiological investigation of health indicators, including the incidence and mortality from malignant neoplasms (MN), conducted within the framework of the medical-dosimetric registry of Mayak PA workers. The available study cohort is limited to employees of three main production facilities and two auxiliary plants, hired between 1948 and 1982. Within the study cohort, two subcohorts are distinguished based on factual data on radiation exposure levels and assessed medical outcomes. These include the subcohort of 1948–1958, personnel hired during the technology development phase and characterized by high occupational radiation exposure levels and that of 1959–1982, hired during routine operational periods with radiation doses comparable to modern limits. At the current stage, the attained age of workers in the second subcohort and the volume of accumulated data have enabled an analysis focused on individuals having worked under standard conditions, excluding the effects of high doses and dose rates. This has expanded the scope of statistically significant direct estimates of radiogenic MN risk. All studies of radiogenic risk in the cohort of Mayak PA workers were conducted using the Epicure statistical software package.

**Results.** The cohort comprised 25,755 workers. The vital status during the period of up to 31.12.2018 was known for 94% of subjects. In the 1948–1958 subcohort, the mean cumulative gamma radiation dose was 748 mGy, compared to 130 mGy in the 1959–1982 subcohort. Overall, 10,304 individuals (40.1% of the cohort) received low doses of gamma radiation. The mean cumulative lung dose from alpha radiation due to incorporated <sup>239</sup>Pu was 179.4 mGy, with 329.2 mGy and 41.0 mGy for the 1948–1958 and 1959–1982 subcohorts, respectively. The estimated excess relative risk per 1 Gy of alpha radiation lung dose was 3.5–8 for 60-year-old males. No deviations from linearity were found. Radiogenic risk decreased with an increase in age. A nonlinear dose-response relationship was identified for liver MN. The primary long-term effect of external gamma radiation was leukemia development, where a nonlinear model incorporating effect modification by age at exposure, time since exposure, and attained age provided better approximation than a linear model. For solid MN, the risk coefficient from external gamma radiation ranged 0.1–0.4 per 1 Gy. Among workers employed under normal radiation conditions (1959–1982 hiring period), the attributable risk assessment suggests that 1–5% of MN (excluding tumors in plutonium primary deposition organs) were radiation-induced, solely due to external gamma exposure.

**Conclusions.** The Mayak PA worker cohort, with its high-quality medical and dosimetric data, serves as a crucial source for direct epidemiological assessments of radiogenic risks from prolonged occupational radiation exposure. The identification of the routine production operation period not only validates the magnitude of carcinogenic risk but also highlights the need to extend both the follow-up period and the cohort itself to include more workers exposed to conditions comparable to modern standards.

**Keywords:** personnel; exposure; radiogenic risk; malignant neoplasms; non-tumor diseases; regulation; radiation safety

**For citation:** Kuznetsova I.S., Sokolnikov M.E., Kabirova N.R., Tsareva Yu.V., Denisova E.V., Okatenko P.V. Mayak worker cohort: Characteristics and key results of epidemiological studies. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):505–515. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-290>

**Funding:** the study was carried out within the state assignment No. 11.001.25.800 on the research topic “Provision of individual dosimetric monitoring for personnel of the Mining and Chemical Combine”, and No. 11.002.22.800 “Forecast of radiogenic risk of morbidity and mortality among personnel of the nuclear industry enterprise Mayak Production Association until 2035 under maintained normal radiation conditions”.

**Acknowledgments:** the authors express their profound gratitude to Nina A. Koshurnikova (24.12.1926–13.02.2025), Professor and Doctor of Medical Sciences, who established the Radiation Epidemiology Laboratory, created the Mayak Production Association personnel registry, and worked tirelessly until her final days to advance knowledge in radiation safety — remaining throughout an exemplar of devotion to science.

**Compliance with ethical principles:** no bioethics committee approval was required as the study was based on archival data.

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

<sup>✉</sup> Irina S. Kuznetsova [kuznetsova@subi.su](mailto:kuznetsova@subi.su)

**Received:** 17 Mar. 2025 **Revised:** 17 June 2025 **Accepted:** 29 Aug. 2025 **Online first:** 3 Oct. 2025

### ВВЕДЕНИЕ

Гигиеническое нормирование ионизирующих излучений базируется на представлениях о медицинских последствиях их действия. Именно поэтому, начиная с первых лет практического использования ионизирующих излучений, допустимые уровни воздействия изменились более чем на порядок: от 500 мЗв в год в 1930-х годах до 20 мЗв в год в настоящее время<sup>1</sup>. Основная причина постепенного уменьшения

пределов доз заключалась в том, что главными неблагоприятными последствиями действия ионизирующих излучений являются стохастические (канцерогенные) эффекты, проявляющиеся, как правило, в отдаленные сроки. Для того чтобы получить представление об опасностях, связанных с их действием, необходим был длительный, до конца не исчерпанный период наблюдения за популяциями облученных лиц, составляющий к настоящему времени максимум 70–75 лет. За это время были не только разработаны методы

<sup>1</sup> Романович ИК, Балонов МИ, Барковский АН, Брук ГЯ, Вишнякова НМ, Голиков ВЮ и др. Комментарии к Нормам радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Под ред. академика РАМН Г.Г. Онищенко. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева; 2012. EDN: [YKYHSP](https://ykyhsp.ru)

радиационно-эпидемиологических исследований, но и получены (в эпидемиологических и радиобиологических исследованиях) оценки радиогенного риска<sup>2</sup>.

Отбор, оценка качества и значимости результатов научных исследований проводится Научным комитетом ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН). По результатам анализа постоянно обновляемых данных о связи показателей заболеваемости, смертности от онкологических заболеваний и доз ионизирующих излучений периодически публикуется научный доклад об уровнях и последствиях воздействия радиации на здоровье человека и окружающую среду. Доклады НКДАР ООН признаются международным сообществом в качестве достоверного и всеобъемлющего источника информации и широко используются для оценки рисков и принятия мер по защите от воздействия радиоактивного излучения. Формулирование рекомендаций в области радиационной безопасности проводит Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ). В СССР и затем в РФ предел дозы облучения персонала радиационных объектов всегда повторял рекомендации МКРЗ [1].

Пожизненное исследование (Life Span Study — LSS) когорты лиц, выживших после взрывов атомных бомб в городах Хиросима и Нагасаки (Япония), остается основным источником количественных оценок радиогенного риска, поскольку имеет большой объем (более 100 тыс. членов когорты) и широкий диапазон уровней радиационного облучения (до 4 Гр) [2]. Когорта представлена как мужчинами, так и женщинами различных возрастов на момент облучения, от детей до стариков, что позволило проводить адекватную оценку популяционных рисков<sup>3</sup>. В последней Публикации 103 МКРЗ, содержащей рекомендации по обеспечению радиационной защиты профессионалов и населения от воздействия источников ионизирующего излучения, указано, что «моделирование риска осуществлялось по данным когорты пожизненного исследования выживших при атомных бомбардировках Японии (LSS), но при этом была изучена литература по эпидемиологии в плане споставимости других исследований с оценками, полученными из LSS»<sup>4</sup>. Поэтому с точки зрения обеспечения радиационной безопасности персонала научному сообществу требуется подтверждение результатов, полученных для когорты LSS, на основе данных о последствиях профессионального облучения работников радиационно опасных производств.

Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») является первым в СССР предприятием ядерной промышленности. Регистр персонала ПО «Маяк» был создан на базе отдела эпидемиологии для исследования отдаленных стохастических эффектов ионизирующих излучений профессионального радиационного воздействия. Сбор данных был начат в середине 1980-х гг. и продолжается по настоящее время [3]. Выделенная из регистра когорта отличается от других аналогичных когорт [4–6], поскольку является единственной в мире, в которой выявляются достоверные эффекты

как альфа-облучения инкорпорированным плутонием<sup>5</sup>, так и внешнего гамма-облучения.

Цель исследования — оценка радиогенного риска при пролонгированном профессиональном облучении в когорте работников ПО «Маяк», в том числе в когорте лиц, работавших в условиях штатной радиационной обстановки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Критерии включения в исследуемую когорту и разделение на субкогорты

На базе медико-дозиметрического регистра работников ПО «Маяк» проведено многолетнее ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Изначально регистр персонала ПО «Маяк» содержал информацию только о работниках, нанятых на три основных производства (реакторы, радиохимическое и химико-металлургическое производства) в период 1948–1972 гг. [7]. Позднее регистр был расширен данными о работниках следующего десятилетия найма [8], а также двух вспомогательных производств — завода по водоподготовке и ремонтно-механического завода. Расширение регистра продолжается постоянно как за счет увеличения числа лиц, зачисляемых в штат обозначенных производств (регистр содержит информацию о лицах, нанятых до 2016 г. включительно [3]), так и за счет сбора информации о работниках других подразделений. В настоящий момент в медико-дозиметрический регистр персонала ПО «Маяк» включены работники, нанятые в период 1948–2016 гг. на основные заводы и другие подразделения предприятия.

Доступная в настоящий момент для проведения исследований когорта (MWC — Mayak Worker Cohort (когорта работников ПО «Маяк» — далее Когорта)) ограничена работниками трех основных и двух вспомогательных производств и периодом найма на работу 1948–1982 гг. Ограничения состава когорты связаны с тем, что персонал других подразделений ПО «Маяк» имел менее полный и качественный дозиметрический контроль, в том числе в отношении внутреннего облучения инкорпорированными в организм радионуклидами.

К моменту ввода в эксплуатацию ПО «Маяк» знания о последствиях воздействия радиации на организм человека были немногочисленны. Отдаленность медицинских последствий также внесла задержку в более существенное ограничение уровней радиационного воздействия. В СССР радиационная безопасность базировалась на рекомендациях МКРЗ. В [9] приведены детальные сведения об изменении предела дозы облучения персонала радиационных объектов от уровня 0,1 Р/день и 30 Р/год до годового лимита в 50 мЗв, рекомендованного МКРЗ<sup>6</sup> и введенного в действие Правилами № 333-60<sup>7</sup>.

<sup>2</sup> ICRP Publication 103. Recommendations of the ICRP. Annals of the ICRP; 2008. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>

<sup>3</sup> ICRP Publication 26. ICRP. Recommendations of the ICRP. Ann. ICRP; 1977.

<sup>4</sup> ICRP Publication 103. Recommendations of the ICRP. Ann. ICRP; 2008. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>

<sup>5</sup> ICRP Publication 150. Cancer risk from exposure to plutonium and uranium. Ann. ICRP; 2021. <https://doi.org/10.1177/01466453211028020>

<sup>6</sup> ICRP. Publication 1. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford; 1977.

<sup>7</sup> Санитарные правила работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений № 333-60, утв. главным государственным санитарным врачом СССР, 25.06.1960.

В регистре персонала ПО «Маяк» было выделено 4 субкогорты по году найма на основные производства: 1948–1953, 1954–1958, 1959–1963, 1964–1972 гг. найма [10, 11]. Затем была добавлена 5-я субкогорта, 1973–1982 гг. приема на работу и два вспомогательных производства [8]. В настоящее время, основываясь на фактических данных об уровнях облучения и полученных оценках медицинских последствий, выделены две субкогорты: 1948–1958 гг. — субкогорта найма в период освоения технологии и высоких уровней профессионального облучения и 1959–1982 гг. — субкогорта найма в период штатной эксплуатации производства и сопоставимых с современными пределами доз [8, 12].

Все исследования радиогенного риска в когорте работников ПО «Маяк» проведены с использованием методов и программного обеспечения, в частности пакета для статистической обработки данных Epicure<sup>8</sup> [13], аналогичных тем, что применяются в научно-исследовательских работах как в когорте LSS, так и в когортах персонала радиационно опасных производств во всем мире. Табличные значения представлены в виде количественных характеристик, медианного ( $M_e$ ), минимального (min) и максимального (max) значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Численность когорты, период наблюдения

В таблице 1 представлена численность когорты и субкогорт и распределение работников по полу, году рождения, возрасту на момент найма на предприятие и длительности работы. Когорта состояла из 25 755 работников, в том числе 25% женщин; имела широкий период по году рождения членов регистра (1886–1965 гг.) и по возрасту на момент начала работы на производстве (18–69 лет). Численность субкогорты 1948–1958 гг. найма составляла 13 790 (53,5%) человек, 1959–1982 гг. найма — 11 966 (46,5%). В связи с наличием достаточного количества специалистов-мужчин доля женщин во второй субкогорте составляла лишь 20,7%, в то время как в первые послевоенные годы вклад женщин был выше — 28,2%. Большая часть работников уже закончила свою трудовую деятельность на предприятии. Так, по имеющимся данным, к 2018 г. 98% работников были уволены, в том числе 100% человек из первой субкогорты.

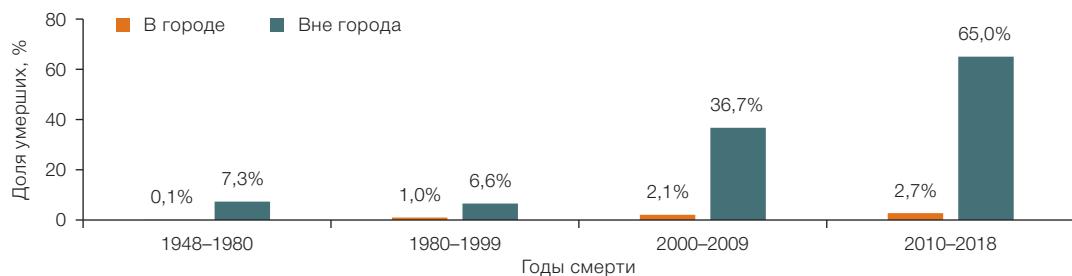


Рисунок составлен авторами по данным регистра персонала ПО «Маяк»

### Рис. Доля умерших с неизвестной причиной смерти

<sup>8</sup> Preston DL, Lubin J, Pierce DA, McConney ME, Shilnikova NS. Epicure Manuals.URL: <https://hirossoft.com/wp-content/uploads/nethelp/NetHelp/index.html#!Documents/userguide.htm> (дата обращения: 06.05.2025).

<sup>9</sup> Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Classification of Diseases and Related Health Problems) МКБ-10 Версия:2019.

<sup>10</sup> Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Информация о жизненном статусе членов когорты (а именно: год выезда из города, местонахождение, данные о смерти) собрана и подготовлена для использования в эпидемиологических исследованиях за период по 2018 год включительно (табл. 2). Жизненный статус известен для 24 146 лиц (93,8%). Среди лиц с известным жизненным статусом 17 810 человек (73,8%) умерли, в субкогорте лиц первого десятилетия найма умерли 89,0%, в субкогорте 1959–1982 гг. найма — 57,1%. Прирост количества умерших за последние годы (2009–2018 гг.) был существенен (23,3% от общего количества смертей за 70-летний период наблюдения). Расширение периода наблюдения до 31.12.2018 позволило получить более 1 млн человеко-лет наблюдения для анализа радиогенного риска по показателям смертности.

### Информация о причинах смерти и онкологических заболеваниях

Причина смерти закодирована в соответствии с двумя Международными статистическими классификациями болезней<sup>9</sup> и проблем, связанных со здоровьем, 9 и 10 пересмотров (МКБ-9, МКБ-10). Для каждого работника указаны оба кода.

Для всех лиц, умерших в городе, информация о причине смерти получена из медицинских источников или записей актов гражданского состояния. В связи с доступностью медицинской информации среди лиц, умерших в городе, доля неизвестной причины смерти составляет 1,6% за весь период наблюдения и 2,7% за 2010–2018 гг.

Для лиц, выехавших из города, получить информацию о причине смерти из официальных источников в настоящий момент практически невозможно. Однако и до принятия Федерального закона «О персональных данных»<sup>10</sup> это являлось трудной задачей. Как следствие, среди выехавших и умерших до 2000-х гг. количество лиц с неизвестной причиной смерти составляло ≈7%, позднее — в среднем около 50% (рис.). Основным источником данных о причине смерти на протяжении последних 20 лет остаются контакты с родственниками.

Структура причин смерти незначительно отличалась в зависимости от периода найма на производство: в среднем 47,8% смертей обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями, 24,3% — злокачественными

Таблица 1. Количественный состав когорты работников ПО «Маяк»

Количественная характеристика	Годы найма		
	1948–1958	1959–1982	1948–1982
Количество работников, чел.	13 790	11 965	25 755
мужчин	9907	9486	19 393
женщин	3883 (28,2%)	2479 (20,1%)	6362
По году рождения			
ранее 1930	8080	1004	9084
1930–1950	5710	6867	12 577
1950–1965	–	4094	4094
диапазон г.р. $M_e$ (min–max)	1928 (1886–1942)	1944 (1893–1965)	1935 (1886–1965)
По возрасту найма на ПО «Маяк», годы			
<20	4369	5462	9831
20–30	7163	4372	11 535
30–55	2243	2107	4350
55>	15	24	39
диапазон возрастов $M_e$ (min–max)	22,4 (14–65)	20,8 (14–69)	21,8 (14–69)
По длительности работы на ПО «Маяк», годы			
<5	3624	2730	6354
5–20	5121	3571	8692
20–40	4001	4144	8145
40<	1044	1520	2564
длительность работы ( $M_e$ )	11	18	14
Трудовой статус			
уволены	13 790	11 511	25 301
продолжают работать по состоянию на 2018 г.	0	454	454

Таблица составлена авторами по данным регистра персонала ПО «Маяк»

новообразованиями (ЗНО), 13,1% — внешними причинами (табл. 3). В отличие от данных о смерти, которые получены для всех членов исследуемой когорты независимо от их места жительства, на текущий момент информация о заболеваниях доступна только в период проживания человека в городе Озёрске. Все случаи закодированы согласно МКБ-9 и МКБ-10. Кроме того, данные включали морфологический диагноз ЗНО в соответствии с Международной классификацией болезней — онкология (МКБ-О)<sup>11</sup>. Всего за период 1948–2018 гг. диагностировано 4285 заболеваний злокачественными новообразованиями у 3805 работников. За последние 19 лет наблюдения

(2000–2018 гг.) количество случаев заболеваний ЗНО составило 49,2% (2107 случаев) — практически столько же, сколько за предыдущие 52 года наблюдения 1948–1999 гг. (2178 случаев).

#### Дозиметрические данные

Дозиметрическая информация — один из основных блоков данных для эпидемиологических исследований радиогенного риска. Поэтому наряду с идентификацией членов когорты, постоянным обновлением индивидуальных данных о жизненном статусе и сведений о диагностированных заболеваниях в 1990-е гг. была

<sup>11</sup> Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О), 3-е изд., 1-й пересмотр. СПб.: «Вопросы онкологии», 2017.

Таблица 2. Жизненный статус в когорте работников ПО «Маяк» (период наблюдения до 31.12.2018)

Количественная характеристика	Годы найма						
	1948–1958		1959–1982		1948–1982		
	в городе	вне города	в городе	вне города	в городе	вне города	всего
Количество работников, чел.	6478	7311	8530	3436	15 008	10 747	25 755
с известным жизненным статусом:	6478	6148	8530	2990	15 008	9138	24 146
живы	693	696	3915	1032	4608	1728	6336
умерли	5785	5452	4615	1958	10 400	7410	17 810
потеряны из-под наблюдения (выбыли за пределы РФ)	0	1163 (131)	0	446 (146)	0	1609 (277)	1609
$M_e$ возраста дожития, годы	72,0	69,7	65,0	64,1	67,5	67,6	67,6
$M_e$ длительности наблюдения, годы	45,8	44,8	40,9	41,5	42,3	43,4	42,5
Количество человеко-лет наблюдения	285 621	298 546	338 662	134 088	624 283	432 634	1 056 917
Количество человеко-лет наблюдения при проживании в городе	348 938		369 600			718 538	

Таблица составлена авторами по данным регистра персонала ПО «Маяк»

начата работа по ревизии и реконструкции поглощенных в отдельных органах доз (далее — дозы) внешнего и внутреннего облучения. В результате было последовательно разработано пять поколений дозиметрических систем с оценками доз внешнего облучения («Дозы-1999», «Дозы-2000», «Дозы-2005», «Дозы-2008» и «Дозы-2013»), а также семь поколений с оценками содержания в организме  $^{239}\text{Pu}$  и соответствующих доз внутреннего облучения («Дозы-1999», «Дозы-2000», «Дозы-2005», «Дозы-2008», «Дозы-2013», «Дозы-2016», «Дозы-2019») [14–21].

С момента пуска на ПО «Маяк» первого промышленного реактора (1948 г.) персонал предприятия был обеспечен индивидуальными дозиметрами для измерения дозы от внешнего гамма-излучения [14–16]. С 1984 г. началось плановое измерение нейтронной составляющей дозы. Из числа лиц исследуемой когорты все 25 755 работников (100%) обеспечены дозиметрической информацией о внешнем облучении, в том числе 80% оценок годовых доз основаны на показаниях индивидуальных дозиметров, а для 29% членов когорты есть, по крайней мере, одна годовая доза, оцененная с использованием только косвенных данных. Для 2063 работников (8,0%) анализ данных о профессиональном маршруте позволил убедиться в отсутствии профессионального внешнего облучения.

Наборы значений годовых доз внешнего облучения в различных поколениях дозиметрических систем отличаются в основном расширением перечня органов, для которых оценены дозы, и численностью когорты. В 1949–1958 гг. значения средних годовых доз гамма-облучения персонала («Дозы-2013», индивидуальный эквивалент дозы —  $\text{yHr}_{10}$ ) превышали 50 мЗв, снижаясь до уровня 5–10 мЗв в 1968–1989 гг. Начиная с 1990 г. средняя доза не достигала 5 мЗв в год.

В целом в область малых доз входило 10 304 человека (40,1% членов когорты). За весь период работы в субкогорте 1948–1958 гг. найма средняя накопленная доза гамма-облучения составила 748 мГр, в субкогорте 1959–1982 гг. — 130 мГр.

Ежегодные дозы гамма-излучения оценены по 2007 г. включительно. В связи с прекращением участия специалистов ПО «Маяк» в совместных исследованиях доступ к данным о дозах внешнего облучения с 2008 г. и позднее ограничен.

Анализ аутопсийного материала работников исследуемой когорты показал, что проблема внутреннего облучения персонала ПО «Маяк», включенного в исследуемую когорту, фактически сводилась к решению задач дозиметрии инкорпорированного ингаляционным путем  $^{239}\text{Pu}$ , поскольку дозы облучения от радиоактивных продуктов деления урана были на несколько порядков ниже [17, 18].

Оценки содержания нуклида и доз в органах и тканях работников основаны на интерпретации результатов измерений активности  $^{239}\text{Pu}$  в моче [19–21]. Последняя дозиметрическая система «Доза-2019» включает оценки доз в 17 органах и тканях, в функциональных отделах легких для 8395 работников. Накопленные дозы в органах как основного депонирования плутония, так и органах системного пула существенно различаются, достигая максимальных значений в костной поверхности и минимальных — в желудке, кишечнике и мышцах.

Средняя накопленная доза в легких среди обследованных исследуемой когорты составила 179,4 мГр, для субкогорт 1948–1958 и 1959–1982 гг. — на уровне 329,2 и 41,0 мГр соответственно. В первой субкогорте накопленная доза более 100 мГр отмечена у 1394 (34,6%) работников, во второй — только у 9,2% человек. В то же время суммарная доза менее 5 мГр

**Таблица 3. Структура причин смерти и заболеваний злокачественными новообразованиями работников ПО «Маяк» (период наблюдения до 31.12.2018)**

Причина смерти / заболевания	Смертность, чел. — %	Заболеваемость ЗНО*, чел. — %
Причина смерти известна	15 767 — 100	—
Злокачественные новообразования*	3837 — 24,3	4285 — 100
солидные ЗНО*	3615 — 94,2	4056 — 94,7
рак желудка <sup>‡</sup>	563 — 15,6	455 — 11,2
рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки	425 — 11,8	529 — 13,0
рак печени и внутрипеченочных желчных протоков <sup>‡</sup>	114 — 3,2	76 — 1,9
рак поджелудочной железы <sup>‡</sup>	179 — 5,0	148 — 3,6
рак легких <sup>‡</sup>	1021 — 28,2	720 — 17,8
немеланомный рак кожи <sup>‡</sup>	18 — 0,5	571 — 14,1
рак молочной железы <sup>□</sup>	130 — 15,0	180 — 15,3
рак женских половых органов <sup>□</sup>	101 — 11,7	157 — 13,4
рак предстательной железы <sup>■</sup>	147 — 4,9	266 — 8,6
рак мочевого пузыря <sup>‡</sup>	83 — 2,3	268 — 6,6
рак почек, других и неуточненных мочевых органов <sup>‡</sup>	105 — 2,9	161 — 4
локализация ЗНО неизвестна <sup>‡</sup>	151 — 4,2	40 — 1
гемобластозы <sup>▲</sup>	222 — 5,8	229 — 5,3
лейкозы <sup>‡</sup>	129 — 58,1	114 — 49,8
Болезни крови и кроветворных органов <sup>*</sup>	20 — 0,1	—
Болезни системы кровообращения <sup>*</sup>	7538 — 47,8	—
ишемическая болезнь сердца <sup>#</sup>	4067 — 54,0	—
цереброваскулярные заболевания <sup>#</sup>	2510 — 33,3	—
Внешние причины <sup>*</sup>	2061 — 13,1	—
Остальные причины <sup>*</sup>	2311 — 14,7	—

Таблица составлена авторами по данным регистра персонала ПО «Маяк»

**Примечание:** \* — % от известных причин смерти; ^ — % от злокачественных новообразований; <sup>‡</sup> — % от солидных злокачественных новообразований; # — % от болезней системы кровообращения; □ — % от злокачественных новообразований среди женщин; ■ — % от злокачественных новообразований среди мужчин; <sup>\*</sup> — учтены только заболевания, диагностированные при проживании в городе Озерске; «» — данные о заболеваниях неопухолевой природы в регистре не учитываются.

в легких получена у 264 (6,5%) обследованных работников первого десятилетия найма и у 1734 (39,7%) работников, нанятых после 1958 г. Дозы в системном пуле органов на два порядка ниже: средняя доза в желудке составляла 1,2 мГр, дозы накопления более 5 мГр были выявлены у 4,7% обследованных работников, причем во второй субкогорте — только у 13 человек.

Доля обследованных работников исследуемой когорты составляла лишь 32,6%. Даже

по состоянию на 2018 г. количество лиц, доступных для проведения измерений, т.е. лиц, проживающих в городе, составило около 2000 человек, в том числе менее 200 человек первых 10 лет работы ПО «Маяк». Для оценки доз у лиц, оставшихся необследованными на содержание плутония в организме, был использован метод на основе данных о рабочем месте (Job Exposure Matrix — JEM). Применение методологии JEM позволило оценить

дозы внутреннего облучения почти для всех членов когорты — 25 423 (98,7%) человека.

Когорта работников ПО «Маяк» является главным в мире источником знаний о медицинских последствиях профессионального облучения инкорпорированным плутонием. К основным стохастическим последствиям инкорпорации через дыхательные пути различных соединений плутония относится рак легких. Многочисленные исследования, проведенные в когорте работников ПО «Маяк», основанные на различных дозиметрических системах, периодах наблюдения, включающие нерадиационные факторы, позволили получить модели зависимости частоты рака легких от дозы альфа-излучения в легких и статистически значимые оценки параметров [22–24].

Оценка избыточного относительного радиационного риска на 1 Гр дозы (ИОР/Гр) в легких составила 3,5–8,0 на 1 Гр для мужчин в возрасте 60 лет. Не было найдено отклонений от линейности дозовой зависимости. Значения радиогенного риска в большей степени зависели от статуса курильщика, нежели от пола, хотя в когорте работников ПО «Маяк» эти факторы имели среднюю степень корреляции ( $r = 0,61$ ). Кроме того, избыточный риск статистически значимо снижался с возрастом. Результаты исследований в когорте работников ПО «Маяк» также показали зависимость риска ЗНО других органов основного депонирования плутония (печень, кости) от дозы альфа-излучения. Для ЗНО печени была выявлена нелинейная зависимость, хотя она обусловлена только высокими дозами.

Для остальных солидных опухолей, а также для ЗНО лимфатической и кроветворной тканей как по показателям заболеваемости, так и по смертности не было доказано влияние уровня воздействия инкорпорированным нуклидом на частоту исходов.

Помимо изучения последствий облучения плутонием, в когорте работников ПО «Маяк» получены оценки радиационного риска злокачественных новообразований в зависимости от уровня внешнего гамма-облучения. Основным отдаленным эффектом внешнего гамма-облучения в когорте работников ПО «Маяк» являлось развитие лейкоза. Радиационный риск заболеваемости лейкозом, за исключением хронического лимфоидного лейкоза, составил  $\approx 3$  на 1 Гр дозы в красном костном мозге при использовании линейной зависимости [25–27]. Однако статистически значимо лучше данные описывала нелинейная (чисто квадратичная или линейно-квадратичная) зависимость с модификацией радиационного риска по временными характеристикам, связанным с возрастом на момент облучения, временем, прошедшим с момента облучения, и достигнутым возрастом [26, 27].

Для солидных ЗНО коэффициент ИОР/Гр от внешнего гамма-излучения составлял в различных исследованиях 0,1–0,4 на 1 Гр [28–30]. При изучении влияния нерадиационных факторов воздействия (пола, курения, типа производства, достигнутого возраста, возраста на момент найма) как модифицирующих

факторов радиогенного риска не было получено статистически значимых различий.

Для разработки моделей с целью прогнозирования риска ЗНО у работников современных производств важно учитывать, что условия работы, в том числе дозовые нагрузки, на современных предприятиях отличаются от условий периода становления отрасли. Исследования радиогенного риска ЗНО профессионального облучения в области накопленных доз, сопоставимых с современными установленными пределами, проводятся во всех странах с развитой атомной промышленностью и ядерно-энергетическим комплексом. Значительные усилия прикладываются для создания обширных баз данных о работниках ядерной энергетики для использования в эпидемиологических исследованиях [31–40].

Проведенная оценка радиогенного риска заболеваемости солидных ЗНО, за исключением ЗНО органов основного депонирования плутония, в зависимости от уровня сочетанного профессионального гамма- и альфа-облучения в когорте лиц, работавших в условиях штатной радиационной обстановки (1959–1982 гг. найма), показала, что имело место увеличение заболеваемости ЗНО при дозах 0,5–1,0 Гр внешнего облучения (относительный риск ОР = 0,15; 95% ДИ: -0,21–0,51) и в диапазоне доз до 0,005 Гр альфа-облучения (ОР = 0,30; 95% ДИ: 0,07–0,53). Линейный коэффициент радиационного риска заболеваемости ЗНО (ИОР/Гр) в зависимости от дозы гамма-излучения статистически значимо отличался от 0 только на 90% уровне (0,36; 95% ДИ: -0,02–0,85; 90% ДИ: 0,03–0,76) без учета дозы альфа-излучения [41]. Оценки линейного коэффициента ИОР/Гр для дозы альфа-излучения были отрицательными<sup>12</sup>.

При исследовании показателей онкосмертности с использованием линейной функции «доза-эффект» коэффициент избыточного риска был нулевым для дозы альфа-излучения и положительным, но статистически незначимым для дозы гамма-излучения (ИОР: 0,17/Гр; 95% ДИ: -0,24–0,68)<sup>13</sup>. При интервальной оценке положительной и статистически значимой оказывается только оценка избыточного риска в области высоких доз внешнего облучения более 0,5 Гр (ИОР: 0,33/Гр; 95% ДИ: 0–0,82). Включение в модель только дозовых интервалов альфа-дозы приводит к статистически значимой положительной оценке в дозовом интервале до 0,005 Гр, однако избыточный риск не подтверждается при использовании модели, учитывающей оба типа излучения [42].

Таким образом, среди лиц, работавших в условиях штатной радиационной обстановки (1959–1982 гг. найма), оценка атрибутивного риска ЗНО, за исключением опухолей органов основного депонирования плутония, позволяет отнести 1–5% случаев к радиационно-индуцированным, причем только вследствие влияния внешнего гамма-излучения.

При анализе показателей смертности от неопухоловой патологии среди работников 1959–1982 гг. найма<sup>14</sup> сравнение различных моделей избыточного

<sup>12</sup> Показатели и прогноз риска отдаленных медицинских последствий длительного действия ионизирующего излучения внешних и инкорпорированных источников у персонала предприятия атомной индустрии ПО «Маяк» в условиях нормальной эксплуатации и оценка медико-демографических показателей состояния здоровья населения, проживающего вблизи радиационно опасного предприятия. Отчет о НИР (промежуточный). ФГУБН «Южно-Уральский институт биофизики», рук. Сокольников М.Э. Озерск: 2023. № ГР НИР 122041300044-3. Деп. в ЦТИС 07.02.2025, № ИКРБС И224120300119-7 / 225020709083-0.

<sup>13</sup> Там же.

<sup>14</sup> Там же.

относительного риска в зависимости от уровня внешнего облучения как без учета, так и с учетом уровня внутреннего облучения не показало увеличения смертности с ростом уровня радиационного воздействия, поскольку ни для одного класса болезней не было получено положительной оценки коэффициента ИОР/Гр при использовании линейной зависимости, а также монотонного статистически значимого увеличения относительного риска при использовании непараметрической зависимости от дозы.

Улучшение качества аппроксимации данных при использовании дозовых интервалов было статистически значимым на 90% уровне только для группы «инфекционные и паразитарные болезни», однако было обусловлено лишь положительной оценкой избыточного риска в интервале доз до 100 мГр (ИОР = 0,6; 90% ДИ: 0,04–1,58). Для наиболее представительного класса болезней системы кровообращения также отсутствовала зависимость «доза-эффект», а единственная положительная оценка

избыточного риска получена для доз, превышающих 0,5 Гр (ИОР = 0,05;  $p > 0,5$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистр персонала ПО «Маяк» является важным источником эпидемиологических оценок радиогенного риска при профессиональном пролонгированном радиационном воздействии на радиационно опасных промышленных предприятиях. На основе когорты работников 1948–1982 гг. найдены прямые оценки канцерогенного риска как в зависимости от дозы внешнего воздействия, так и от поступления  $^{239}\text{Pu}$ . Выделение лиц, начавших свою трудовую деятельность в 1959–1982 гг., с одной стороны, подтверждает величину канцерогенного риска в зависимости от накопленной дозы внешнего гамма-излучения, с другой стороны — указывает на необходимость расширения периода наблюдения и самой когорты лиц, работавших в условиях, сопоставимых с современными.

## Литература / References

- Панфилов АП. Эволюция системы обеспечения радиационной безопасности атомной отрасли страны и ее современное состояние. *Радиация и Риск*. 2016;25(1):47–64.  
Panfilov AP. Evolution of the system supporting radiation safety in nuclear industry of Russia and its current status. *Radiation and Risk*. 2016;25(1):47–64 (In Russ.).  
EDN: [VZDXED](#)
- Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, et al. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *Radiation Research*. 2017;187(5):513–37.  
<https://doi.org/10.1667/RR14492.1>
- Сокольников МЭ, Кабирова НР, Окатенко ПВ, Кошурникова НА, Царева ЮВ, Мартиненко ИА и др. Медико-дозиметрический регистр персонала производственного объединения «Маяк»: состояние и перспективы. *Вопросы Радиационной Безопасности*. 2023;3(11):42–55.  
Sokolnikov ME, Kabirova NR, Okatenko PV, Koshurnikova NA, Tsareva YuV, Martinenko IA, et al. Medical-dosimetry registry of the personnel of “Mayak production association”: status and perspectives. *Journal of Radiation Safety Issues*. 2023;3(11):42–55 (In Russ.).  
EDN: [WWGSJD](#)
- Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Ellis ED. The Million Person Study, whence it came and why. *International Journal of Radiation Biology*. 2022;98(4):537–50.  
<https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589015>
- Hunter N, Haylock RGE, Gillies M, Zhang W. Extended analysis of solid cancer incidence among the Nuclear Industry Workers in the UK: 1955–2011. *Radiation Research*. 2022;198(1):1–17.  
<https://doi.org/10.1667/RADE-20-00269.1>
- Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, et al. Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS): cohort study. *BMJ*. 2023;16(382):e074520.  
<https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074520>
- Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV, Kreslov VV, Bolotnikova MG, Sokolnikov ME, et al. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. *Radiation Research*. 1999;152(4):352–63.  
<https://doi.org/10.2307/3580220>
- Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Sokolnikov ME, Bolotnikova MG, Okatenko PV, Vasilenko EK, et al. Medical-dosimetry registry of workers at the “Mayak” production association. *International Journal of Low Radiation*. 2006;2(3/4):236.  
<https://doi.org/10.1504/IJLR.2006.009516>
- Онищенко ГГ, Романович ИК, Историк ОА, Водоватов АВ, Библин АМ, Кормановская ТА и др. К 125-летию открытия радиоактивности: история становления и текущее состояние нормативного обеспечения радиационной безопасности населения. *Радиационная Гигиена*. 2021;14(4):6–16.  
Onischenko GG, Romanovich IK, Istorik OA, Vodovatov AV, Biblin AM, Kormanovskaya TA, et al. On the 125th anniversary of the discovery of radioactivity: history of development and current state of regulation of the provision of the radiation safety of the public. *Radiation Hygiene*. 2021;14(4):6–16 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-4-6-16>
- Кошурникова НА, Шильникова НС, Окатенко ПВ, Креслов ВВ, Болотникова МГ, Сокольников МЭ и др. Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк» (Часть I). *Вопросы Радиационной Безопасности*. 1998;2:46–55.  
Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV, Kreslov VV, Bolotnikova MG, Sokolnikov ME, et al. Characteristics of the cohort of workers of the nuclear enterprise “Mayak PA” (Part I). *Radiation Safety Problems*. 1998;2:46–55 (In Russ.).  
EDN: [WBJZRP](#)
- Кошурникова НА, Шильникова НС, Окатенко ПВ, Креслов ВВ, Болотникова МГ, Сокольников МЭ и др. Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк» (Часть II). *Вопросы Радиационной Безопасности*. 1998;3:48–58.  
Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV, Kreslov VV, Bolotnikova MG, Sokolnikov ME, et al. Characteristics of the cohort of workers of the nuclear enterprise “Mayak PA” (Part II). *Radiation Safety Problems*. 1998;3:48–58 (In Russ.).  
EDN: [WBJZRP](#)
- Кошурникова НА, Окатенко ПВ, Шильникова НС, Кузнецова ИС, Сокольников МЭ. Медицинские по-

- следствия профессионального облучения (уровни онкосмертности среди персонала основных производств ПО «Маяк»). *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2006;2(16):5–14.
- Koshurnikova NA, Okatenko PV, Shilnikova NS, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME. Health effects of occupational radiation exposure (cancer mortality among employees of the main plants of the Mayak production association). *Extreme Medicine*. 2006;2(16):5–14 (In Russ.). EDN: [WLKKQZ](#)
13. Никипелов БВ, Лызлов АФ, Кошурникова НА. Опыт первого предприятия атомной промышленности (уровни облучения и здоровье персонала). *Природа*. 1990;2:30–8. Nikipelov BV, Lyzlov AF, Koshurnikova NA. Experience of the first nuclear industry enterprise (levels of radiation and health of personnel). *Priroda*. 1990;2:30–8 (In Russ.). EDN: [WBJMEB](#)
14. Василенко ЕК. Дозиметрия внешнего облучения работников ПО «Маяк»: приборы, методы, результаты контроля. В кн.: Киселев МФ, Романов СА, ред. *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия*. Озерск; 2009:66–135.
- Vasilenko EK. Dosimetry of external irradiation of manufacturers of PA Mayak: devices, methods, and monitoring results. In: Kiselev MF, Romanov SA, ed. *Sources and effects of irradiation of manufacturers of PA "Mayak" and the population located on the territory of the industrial enterprise*. Ozyorsk; 2009:66–135 (In Russ.). EDN: [ZBOYBT](#)
15. Napier BA. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): an introduction to the documentation. *Radiation Protection Dosimetry*. 2017;176(1–2):6–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx020>
16. Хохряков ВФ, Хохряков ВВ, Суслова КГ, Востротин ВВ, Щадилов АЕ, Соколова АБ и др. Достижения в области разработок дозиметрии плутония на ПО «Маяк». *Вопросы Радиационной Безопасности*. 2006;41(1):59–80. Hohriakov VF, Hohriakov VV, Suslova KG, Vostrotin VV, Shhadilov AE, Sokolova AB, et al. Progress in plutonium dosimetry development at Mayak PA. *Radiation Safety Problems*. 2006;41(1):59–80 (In Russ.). EDN: [JJURIP](#)
17. Ефимов АВ, Соколова АБ. История и программа биофизических обследований в эпидемиологической когорте работников ФГУП «ПО «Маяк». *Радиация и Риск*. 2024;33(4):131–43. Efimov AV, Sokolova AB. History and program of biophysical examinations in the epidemiological cohort of employees of the PA "Mayak". *Radiation and Risk*. 2024;33(4):131–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-4-131-143>
18. Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, Vostrotin VV, Vvedensky VE, Sokolova AB, et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of Internal Dose from Measurement Results of Plutonium Activity in Urine. *Health Physics*. 2013;104(4):366–78. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e31827dbf60>
19. Birchall A, Vostrotin VV, Puncher M, Efimov AV, Dorrian M-D, Soolova AB, et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiation Protection Dosimetry*. 2017;176(1–2):10–31. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx014>
20. Vostrotin VV, Napier BA, Zhdanov AV, Miller S, Sokolova AB, Bull RK, et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2016): internal dosimetry results and comparison with MWDS-2013. *Radiation Protection Dosimetry*. 2019;184(2):201–10. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy200>
21. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, Ron E, Shilnikova NS, Koshurnikova NA, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *International Journal of Cancer*. 2008;123(4):905–11. <https://doi.org/10.1002/ijc.23581>
22. Gilbert ES, Sokolnikov ME, Preston DL, Schonfeld SJ, Schadilov AE, Vasilenko EK, et al. Lung Cancer Risks from Plutonium: An Updated Analysis of Data from the Mayak Worker Cohort. *Radiation Research*. 2013;179(3):332–42. <https://doi.org/10.1667/RR3054.1>
23. Labutina EV, Kuznetsova IS, Hunter N, Harrison J, Koshurnikova NA. Radiation Risk of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium in the Cohort of Mayak Workers with Regard to Histological Types. *Health Physics*. 2013;105(2):165–76. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e31828f57df>
24. Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vasilenko EK, Koshurnikova NA, et al. Cancer Mortality Risk among Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiation Research*. 2003;159(6):787–98. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159)
25. Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N. Radiation Risks of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma Incidence in the Mayak Cohort: 1948–2004. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162710>
26. Сокольников МЭ, Престон ДЛ, Стрем Д, Мартиненко ИА, Кошурникова НА. Хроническое действие ионизирующего излучения и лейкогенетический риск. *Хроническое радиационное воздействие: отдаленные медико-биологические эффекты: Материалы VII научной конференции*. Челябинск; 2022.
- Sokolnikov ME, Preston DL, Stram D, Martinenko IA, Koshurnikova NA. Chronic effect of ionizing radiation and leukemogenic risk. *Chronic radiation exposure: late medical and biological effects*. Proceedings of the 7<sup>th</sup> scientific conference. Chelyabinsk; 2022 (In Russ.).
27. Sokolnikov M, Preston D, Stram DO. Mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone in relation to external dose among plutonium and non-plutonium workers in the Mayak Worker Cohort. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017;56(1):121–5. <https://doi.org/10.1007/s00411-016-0670-5>
28. Sokolnikov ME, Preston DL, Gilbert E, Schonfeld S, Koshurnikova NA. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948–2008. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117784>
29. Hunter N, Kuznetsova IS, Labutina EV, Harrison JD. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004. *British Journal of Cancer*. 2013;109(7):1989–96. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.543>
30. Wakeford R. What about the workers? *Journal of Radiology Protection*. 2024;44(2):011504. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ad4eea>
31. Laurent O, Samson E, Caer-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated mortality analysis of SELTINE, the French cohort of nuclear workers, 1968–2014. *Cancers*. 2022;15(1):79. <https://doi.org/10.3390/cancers15010079>
32. Haylock RGE, Gillies M, Hunter N, Zhang W, Phillipson M. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK National Registry for Radiation Workers. *British Journal of Cancer*. 2018;119(5):631–7. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0184-9>

33. Hunter N, Haylock R. Extended analysis of solid cancer incidence among nuclear industry workers in the UK 1955–2011: comparison of workers first hired in earlier and later periods. *Journal of Radiology Protection*. 2024;44(2):021515.  
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/ad4c72>
34. Kelly-Reif K, Bertke SJ, Daniels RD, Richardson DB, Schubauer-Berigan MK. Ionizing radiation and solid cancer mortality among US nuclear facility workers. *International Journal of Epidemiology*. 2023;52(4):1015–24.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyad075>
35. Richardson DB, Daniels RD, Hamra GB, Leuraud K, Thierry-Chef I. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. 2015;351:h535.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>
36. Wakeford R. Overview of epidemiological studies of nuclear workers: opportunities, expectations, and limitations. *Journal of Radiological Protection*. 2021;41(4):1075.  
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac0df4>
37. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill G, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiation Research*. 2007;167(4):396–416.  
<https://doi.org/10.1667/RR0553.1>
38. Wakeford R. Solid cancer mortality among US radiation workers. *International Journal of Epidemiology*. 2023;52(6):1992–4.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyad131>
39. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ, Tseng C-Y, Richardson DB. Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. *Radiation Research*. 2015;183(6):620–31.  
<https://doi.org/10.1667/RR13988.1>
40. Кузнецова ИС. Сравнительный анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями среди работников разных периодов деятельности ПО «Маяк». *Медицинская Радиология и Радиационная Безопасность*. 2021;66(6):50–6.  
Kuznetsova IS. Comparison of Radiation Risk of Cancer Incidence among PA Mayak Workers Hired at Different Calendar Periods. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(6):50–6 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-6-50-56>
41. Кузнецова ИС. Радиогенный риск смерти от злокачественных новообразований среди работников, нанятых в разные периоды деятельности ПО «Маяк». *Вопросы Радиационной Безопасности*. 2023;4(112):82–9.  
Kuznetsova IS. Radiation risk of mortality from malignant neoplasms among workers hired at different periods of Mayak PA activity. *Radiation Safety Problems*. 2023;4(112):82–9 (In Russ.).  
EDN: [ZMZQJW](#)

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.С. Кузнецова — концептуализация, формальный анализ, подготовка черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование, визуализация; М.Э. Сокольников — методология, руководство исследованием, администрирование проекта, получение финансирования; Н.Р. Кабирова — администрирование данных; Ю.В. Царева — проведение исследования; Е.В. Денисова — верификация данных; П.В. Окатенко — программное обеспечение.

## ОБ АВТОРАХ

**Кузнецова Ирина Сергеевна**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-1214-295X>  
[kuznetsova@subi.su](mailto:kuznetsova@subi.su)

**Сокольников Михаил Эдуардович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-9492-4316>  
[sokolnikov@subi.su](mailto:sokolnikov@subi.su)

**Кабирова Наиля Равильевна**  
<https://orcid.org/0000-0001-7724-6103>  
[kabirova@subi.su](mailto:kabirova@subi.su)

**Царева Юлия Вячеславовна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-5559-4457>  
[tsareva@subi.su](mailto:tsareva@subi.su)

**Денисова Елена Владимировна**  
<https://orcid.org/0000-0002-6262-0067>  
[denisova@subi.su](mailto:denisova@subi.su)

**Окатенко Павел Викторович**  
<https://orcid.org/0000-0002-8260-1808>  
[okatenko@subi.su](mailto:okatenko@subi.su)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-316>

УДК 539.1.047



## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА КАК ПРОТИВОЛУЧЕВОГО СРЕДСТВА

В.Н. Зорина<sup>✉</sup>, Е.А. Евдокимова

Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Многообразие клинических проявлений лучевой болезни создает значительные сложности в разработке универсального средства профилактики и терапии радиационных поражений.

**Цель.** Оценка перспектив использования альфа-2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) как противолучевого средства.

**Обсуждение.** Установлено, что существующие средства не позволяют одновременно реализовать несколько механизмов противолучевого действия, основным направлением является разработка комплексных рецепторов. Однако многие радиопротекторы токсичны и имеют побочные эффекты, разнонаправленность их воздействия препятствует комплексному применению. Известно, что  $\alpha$ 2-МГ, помимо ингибиции протеиназ, задействован в обмене липидов и регуляции антиоксидантной системы, влияет на активность ферментов, связывает и транспортирует многие цитокины, воздействует на функции иммунокомпетентных клеток, контролирует развитие воспалительной реакции и процессы ремоделирования тканей. Опубликован ряд работ, подтверждающих, что  $\alpha$ 2-МГ является перспективным радиопротектором и основным компонентом врожденной радиозащиты.

**Выводы.** Препараты полифункциональных белков крови человека могут служить основой для разработки средств профилактики и лечения радиационных поражений. Введение  $\alpha$ 2-МГ в организм снижает летальность, защищает ДНК от повреждения, снижает уровень окислительного стресса, уменьшает выраженность лейкопении и тромбоцитопении, количество очагов некроза. Требуются дополнительные исследования радиозащитных свойств данного белка и оптимизация методов выделения из крови под производственные нужды.

**Ключевые слова:** альфа-2-макроглобулин; радиопротекторы; лучевая болезнь; терапия радиационных поражений; противолучевые средства

**Для цитирования:** Зорина В.Н., Евдокимова Е.А. Перспективы использования альфа-2-макроглобулина как противолучевого средства. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):516–524. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-316>

**Финансирование:** работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>✉</sup> Зорина Вероника Николаевна [nilimmun@yandex.ru](mailto:nilimmun@yandex.ru)

**Статья поступила:** 29.04.2025 **После доработки:** 16.07.2025 **Принята к публикации:** 29.08.2025 **Online first:** 17.10.2025

## PROSPECTS FOR THE USE OF ALPHA-2-MACROGLOBULIN AS A RADIOPROTECTIVE AGENT

Veronika N. Zorina<sup>✉</sup>, Elena A. Evdokimova

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** The diversity of clinical manifestations of radiation sickness creates significant difficulties in the development of a versatile means for the prevention and treatment of radiation injuries.

**Objective.** Assessment of the prospects for using alpha-2-macroglobulin ( $\alpha$ 2M) as a radioprotective agent.

**Discussion.** The existing agents were established to be incapable of simultaneous implementation of multiple mechanisms of radioprotective action, rendering the development of complex formulations the primary research direction. However, the toxicity, side effects, and multidirectional nature of many radioprotectors hinders their combined application. Along with inhibiting proteinases, alpha-2-macroglobulin ( $\alpha$ 2M) is involved in lipid metabolism and regulation of the antioxidant system. It influences enzyme activity, binds and transports numerous cytokines, affects the functions of immunocompetent cells, and controls the development of the inflammatory response and tissue remodeling processes. A number of published studies confirm  $\alpha$ 2M to be a promising radioprotector and a key component of innate radioprotection.

**Conclusions.** Preparations based on human blood polyfunctional proteins can serve as a basis for the development of means for preventing and treating radiation injuries. The  $\alpha$ 2M administration into the body reduces lethality, protects DNA from damage, lowers the oxidative stress level, mitigates the severity of leukopenia and thrombocytopenia, and reduces the number of necrosis foci. Further research into the radioprotective properties of this protein and the optimization of methods for its isolation from blood for industrial-scale production are required.

**Keywords:** alpha-2-macroglobulin; radioprotectors; radiation sickness; therapy of radiation injuries; radioprotective agents

**For citation:** Zorina V.N., Evdokimova E.A. Prospects for the use of alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):516–524. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-316>

**Funding:** the work was carried out without sponsorship.

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

<sup>✉</sup> Veronika N. Zorina [nilimmun@yandex.ru](mailto:nilimmun@yandex.ru)

**Received:** 29 Apr. 2025 **Revised:** 16 July 2025 **Accepted:** 29 Aug. 2025 **Online first:** 17 Oct. 2025

© В.Н. Зорина, Е.А. Евдокимова, 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Современный период развития мирового сообщества характеризуется глобализацией радиационной опасности, все чаще публично обсуждается применение тактического ядерного оружия. При этом, как правило, игнорируются отложенные эффекты лучевой болезни начиная с острой лейкемии, массово развивавшейся через 9–10 суток после бомбардировок Хиросимы и Нагасаки [1], до тератогенных эффектов, наблюдавшихся у мирных граждан, проживающих на сопредельных с загрязненными обедненным ураном территориях (Ирак, Сербия, Ливия, Сомали, Гаити и др.) в течение многих лет [2]. Необходимо учитывать, что все существующие на сегодняшний день технологии восстановления экосистем для обеспечения безопасности человека, включая методы биоревитализации и биоминерализации, имеют свои особенности и недостаточно эффективны [3]. Безусловно, трагедия Хиросимы и Нагасаки явилась для современников тяжелым уроком, стимулировав экспериментальное изучение особенностей лучевой болезни на лабораторных животных, разработку средств индивидуальной защиты и медицинских средств противорадиационной защиты. На сегодняшний день биологическое действие ионизирующего излучения рассматривается как совокупность изменений (молекулярных, биохимических, морфологических, физиологических и генетических), описаны и изучены многие детерминированные и стохастические (не зависящие от полученной дозы) эффекты [4]. В целом радиационная патология характеризуется многообразием клинических форм, и ныне не существует единой классификации радиационных поражений. Помимо длительности воздействия и дозы, большое значение для патогенеза имеют пути поступления радионуклидов в организм, особенности распределения, тропность к органам и тканям, способность индивидуального организма к адаптации и регенерации. С ростом поглощенной дозы последовательно поражаются костный мозг, кишечник, развиваются сосудисто-токсемическая, кардиоваскулярная и церебральная формы острой лучевой болезни, с соответствующим сокращением сроков летального исхода (курабельной считается доза до 10 Грэй) [4]. Многообразие клинических проявлений лучевой болезни создает значительные сложности в разработке универсальных средств профилактики и лечения.

Цель работы — оценка перспектив использования альфа-2-макроглобулина как противолучевого средства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществлялся в электронных библиографических базах данных на русском (E-library, CyberLeninka) и английском (PubMed) языках и патентных источниках (ФИПС, EspaceNet). Поисковые запросы включали слова: альфа-2-макроглобулин, радиопротектор, радиопrotection, radioprotector, radioprotection, anti-radiation). Глубина поиска по сочетанию ключевых слов «альфа-2-макроглобулин» и других не задавалась, глубина поиска по остальным ключевым словам составляла 10 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Существующие и разрабатываемые противолучевые средства

Лекарственные препараты, применяемые для профилактики и лечения радиационных поражений, не имеют единой классификации, но условно могут быть разделены на радиопротекторы, средства длительного повышения резистентности организма и средства профилактики поражений. При делении по сценариям воздействия различают радиопротекторы (оказывающие кратковременный эффект), радиомитигаторы (длительное воздействие, стимуляция репарации), радиомодификаторы (неспецифическое повышение резистентности организма), препараты, препятствующие инкорпорации и способствующие выведению радионуклидов из организма, средства подавления нежелательных реакций организма на облучение. Также условно медицинские средства подразделяются на профилактические (радиопротекторы, стимуляторы радиорезистентности организма), лечебно-профилактические (радиомитигаторы, средства купирования первичной реакции организма и средства профилактики от воздействия инкорпорированных нуклеотидов), средства терапии (терапия острого костномозгового синдрома, поражений кожи и слизистых оболочек). Помимо этого, существуют классификации на основе биологической активности средств и других критерии [4, 5].

Необходимо учитывать, что ни одна из гипотез радиозащитного действия фармакологических соединений не позволяет приблизиться к единому теоретическому обобщению механизма действия радиопротекторов, поскольку ни одно из рекомендованных и разрабатываемых средств не позволяет одновременно реализовать несколько механизмов противолучевого действия [6]. В качестве радиопротектора в России рекомендован индралин (Б-190) [4, 6], являющийся биогенным амином. Высокая защитная эффективность индралина связана преимущественно с вазоконстрикторской активностью, приводящей к региональному нарушению кровоснабжения, в том числе в радиочувствительных тканях. Высказано предположение, что Б-190 провоцирует развитие тканевой гипоксии за счет активации тканевого дыхания через  $\alpha$ -адренорецепторы. Описано и радиомитигирующее действие: предполагается, что индралин опосредованно высвобождает серотонин из тканей костного мозга, а серотонин, в свою очередь, стимулирует пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток. Однако радиомитигирующие свойства индралина, внося определенный вклад в повышение радиорезистентности, все же не сопоставимы с его радиозащитным эффектом [6]. Помимо Б-190, в качестве радиопротектора применяют и такой распространенный альфа-адреномиметик сосудосуживающего действия, как нафтизин. Рекомендованный как средство профилактики и купирования первичной лучевой реакции, ондансетрона гидрохлорида дигидрат (Латран<sup>®</sup>, гранисетрон) фактически является противоротным препаратом [5, 6]. Энтеросорбенты и прочие средства профилактики поражений инкорпорированными радионуклидами, включая калия

йодид, калий-железо гексацианоферрат (Ферроцин<sup>®</sup>), кальций-тринатриевую соль диэтилентриаминопен-тауксусной кислоты (Пентацин), 2,3-димеркаптопропан-сульфонат (унитиол) [5, 6], защищают только отдельные органы и имеют ограничения по применению, причем многие разработанные в СССР энтеросорбенты ныне не выпускаются.

Разработка и тестирование новых средств радиационной защиты не стоят на месте. Часть созданных ранее противолучевых средств (цистамин, Мексамин<sup>®</sup>) уступили по переносимости и защитным свойствам современным радиопротекторам и ищут новое медицинское применение [6]. Лекарственные эффекты амифостина (WR-2721 — основной радиопротектор в США и в Западной Европе) пытаются уменьшить путем модификации действующего компонента: для снижения токсичности синтезирован новый полицистеиновый пептид с тремя тиоловыми группами, отличающийся сопоставимой с амифостином эффективностью и лучшим профилем безопасности [7].

Среди оригинальных инноваций можно упомянуть предложение применять для радиозащиты молекулярный водород (как антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое средство и фактор, влияющий на экспрессию генов). Сообщалось о защитных эффектах в отношении когнитивных функций, иммунной системы, легких, сердца, органов пищеварения, кроветворных органов, семенников, кожи и хрящевых тканей при введении мелким лабораторным животным обогащенной Н<sub>2</sub> воды. У пациентов, получавших лучевую терапию в лечебных целях, прием такой обогащенной воды уменьшал побочные эффекты, при этом не влиял на основной эффект лечения. При ингаляции Н<sub>2</sub> в газообразном состоянии у больных в терминальной стадии рака наблюдалось улучшение функции кроветворения [8].

Из веществ растительного происхождения описан целастрол (триптерин), представляющий собой пентациклический тритерпеноид семейства хинонметидов, получаемый из корня китайских лекарственных растений (*Tripterygium wilfordii* или *Celastrus regelii*) и отличающийся, по мнению авторов исследования, способностью ингибировать пути NF-кБ, антиоксидантной активностью, способностью подавлять перекисное окисление липидов и окислительное повреждение ДНК, повышать выживаемость животных в эксперименте [9].

В качестве отдельного направления исследований описано введение в организм бактериальных штаммов для повышения выживаемости. В частности, опубликованы данные о том, что при введении в организм радиорезистентного варианта *St. Aureus* и последующего облучения животных на уровне ЛД<sub>100/30</sub> выживаемость увеличивалась на 77,7% [10]. Предполагается, что измененные штаммы активно синтезируют антиоксидантные факторы, оказывающие влияние на разные органы и системы, что в совокупности и обеспечивает повышение резистентности организма.

Поскольку создание оригинального низкомолекулярного химического соединения, отличающегося мультитаргетностью и различными видами биологической активности, представляет большую проблему, научные группы разработчиков давно уже взяли

на вооружение использование созданного природой: в качестве средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений изучены цитокины, гормоны, витамины [5]. Более 10 лет тому назад Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) одобрило ряд противолучевых средств (радиомитигаторов), включая 5-андро-стендиол (neumune), генистейн (BIO 300), протеин-киназу ON01210 (Ex-RAD), агонист 5-Toll-like рецепторов CBLB502 (entolimod), кортикостероид беклометазон (OrbeShield<sup>®</sup>), рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (HemaMax<sup>®</sup>) и рекомбинантный фактор роста G-CSF (Neupogen<sup>®</sup>) [5]. Аналог последнего из упомянутых средств (филграстим) также позиционируется как средство патогенетической терапии острой лучевой болезни [6], но фактически является генно-инженерным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, стимулирующим лейкопоэз. Ныне не выпускаемый беталейкин, рекомендованный в качестве эффективного радиомитигатора, предназначенный для применения в ранние сроки после аварийного облучения [5, 6], является рекомбинантным аналогом провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  человека. Вышеперечисленные природные соединения и их рекомбинантные аналоги, демонстрируя определенную радиопротекторную активность, прямо или косвенно (например, путем стимуляции воспалительной реакции, противодействующей процессам, развивающимся при лучевой болезни), защищая отдельные органы и системы от развития лучевой болезни, все же не обеспечивают комплексной защиты организма.

Основным направлением развития подходов к фармакологической коррекции первичной реакции на облучение, по мнению ряда специалистов-радиологов, является создание комплексных рецепторов, компоненты которых способны эффективно воздействовать на различные органы и системы и, соответственно, на разные звенья патогенеза ранних расстройств [5]. Последствием такого подхода стало поразительное разнообразие средств профилактики и лечения отдельных проявлений лучевой болезни при сомнительной приемлемости результата их сочетанного применения. Пример такого разнообразия продемонстрирован китайскими авторами [11], проиллюстрировавшими все упоминаемые в научных изданиях средства радиопротекции (рис. 1). Среди перечисленных средств, помимо «классического» амифостина, есть и нестероидный противовоспалительный бензидамин для лечения мукозита ротовой полости, и глутамин для восстановления слизистых оболочек, и пентоксифиллин со статинами для уменьшения воспаления с профилактикой фиброза, и мелоксикам как антипролиферативное средство, и супероксиддисмутаза для защиты от повреждающего действия свободных радикалов, также упомянуты агонисты Toll-подобных рецепторов, низкомолекулярные нитроксидные соединения и сфингозин-1-фосфат. Из радиозащитных средств природного происхождения описаны растительные экстракты (флавоноиды и прочее), витамины (A, C, E), микроэлементы (селен) и компоненты бактериальных лизатов (флагеллин). Отдельно перечислены цитокины (включая ряд провоспалительных цитокинов и факторов роста) и некоторые иммуномодуляторы (β-глюкан

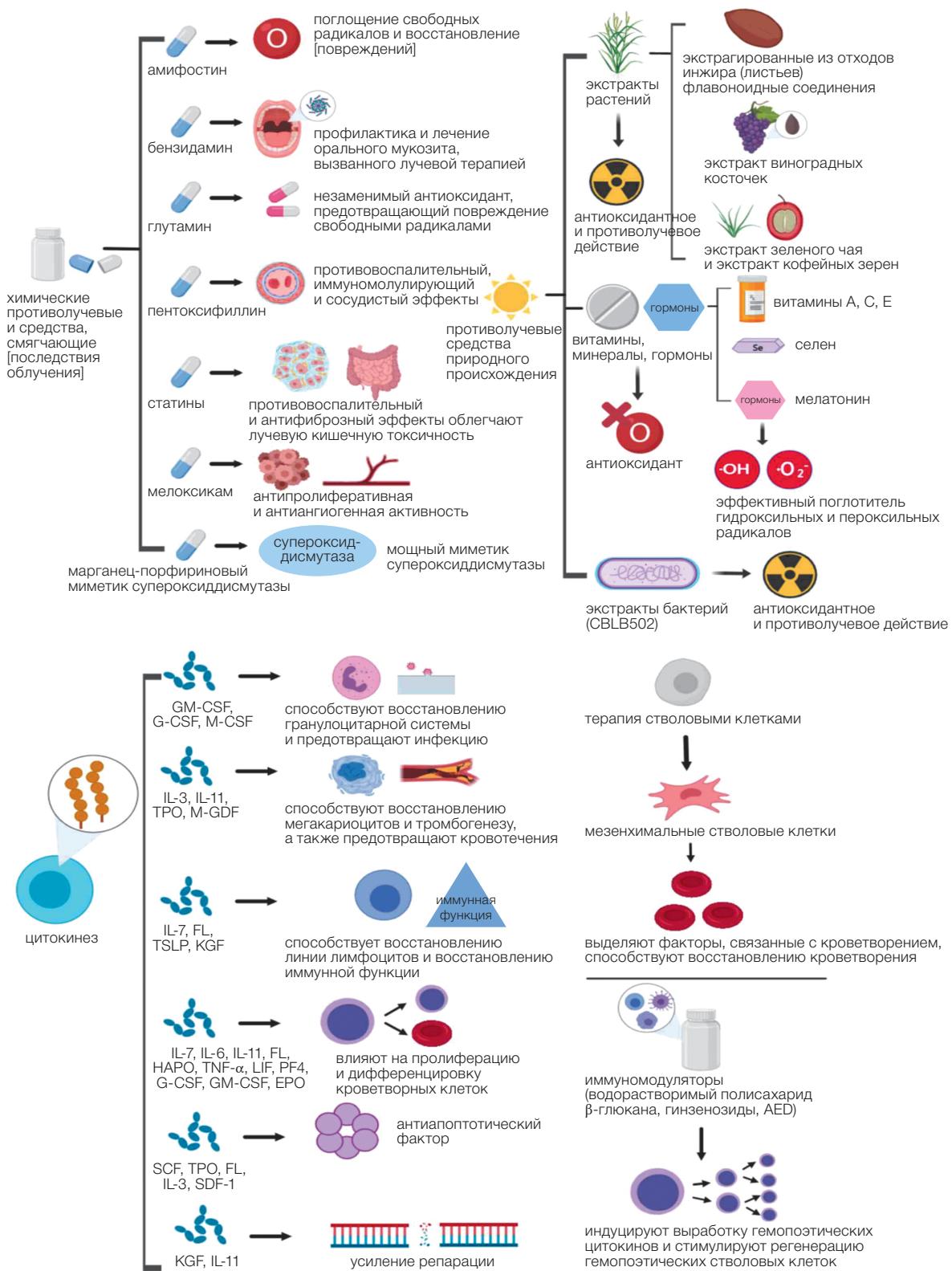


Рисунок подготовлен авторами по данным [11], лицензия CC BY

**Рис. 1. Основные противолучевые средства:** GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ); G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ); M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ); IL — интерлейкин (ИЛ); ТРО — тромбоэозин (ТПО); M-GDF — мегакариоцитарный фактор роста и развития; FL (Flt-3 ligand) — лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (ФЛТ-3 лиганд); TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП); KGF — кератиноцитарный фактор роста (КФР); HAPO — гемагнондоэтин; LIF — фактор, ингибирующий лейкемию (ЛИФ); PF4 — тромбоцитарный фактор 4 (ТФ4); EPO — эритропоэтин (ЭПО); SCF — фактор стволовых клеток (ФСК); SDF-1 — стромальный фактор, производный от стромальных клеток-1 (SDF-1); MSC — мезенхимальная стволовая клетка (МСК); AED (5-androstenone) — 5-андростенон

и другие), упомянута терапия стволовыми клетками и генная терапия [11].

Совершенно очевидно, что применять подобную комплексную терапию веществами с разнонаправленным биологическим действием опасно для здоровья даже в случае прямой угрозы жизни человека, поскольку по совокупности побочных эффектов она вполне может превзойти последствия облучения. Это обосновывает необходимость поиска более универсальных медикаментозных способов защиты.

### Свойства альфа-2-макроглобулина и перспективы его использования как средства профилактики и лечения радиационных поражений

Тенденция к использованию природных молекул со средней или большой молекулярной массой, позволяющих оказывать более разнообразное воздействие на организм по сравнению с низкомолекулярными химическими соединениями, очевидна, однако логического завершения она так и не нашла: высокомолекулярные компоненты препаратов крови, имеющие противолучевые свойства, в научной литературе ныне обсуждаются крайне редко.

Между тем уже более полумиллиарда лет существует семейство белков, оказывающих комплексное воздействие на органы и системы организма и обладающих в числе прочего выраженными противолучевыми свойствами. У человека основным представителем данного семейства является альфа-2-макроглобулин ( $\alpha 2\text{-МГ}$ ); его концентрация в сыворотке крови составляет 2–3 г/л. У человека к этому семейству также относят два белка, ассоциированных с беременностью: альфа-2-гликопротеин и протеин плазмы-А (их содержание в крови возрастает как при беременности, так и при эстроген-зависимых опухолях, но даже в этих случаях оно значительно уступает концентрации  $\alpha 2\text{-МГ}$ ). У грызунов к данному семейству дополнительно относят муриноглобулины. Ряд авторов также причисляют к суперсемейству C3 и C4 компоненты комплекса. Обладая значительной молекулярной массой (720 кДа),  $\alpha 2\text{-МГ}$  способен осуществлять регуляторно-транспортные функции в межклеточной среде, поскольку биологически активные, но низкомолекулярные

соединения, как известно, очень медленно диффундируют при отсутствии тока жидкости. Данный гликопротеин имеет в своей структуре 4 субъединицы, каждая из которых содержит замаскированный тиоловый эфир, специфически связывающий широкий спектр протеиназ с частичным сохранением активности последних. Помимо этого, на субъединицах наличествует достаточно обширный гидрофобный участок, также являющийся сайтом связывания. Уникальным свойством  $\alpha 2\text{-МГ}$ , помимо способности образовывать ковалентные и нековалентные взаимосвязи с самыми разнообразными соединениями, является способность менять конформацию и доступность сайтов связывания на своей поверхности; ряд функций запускается только после взаимодействия с протеиназами (пример структуры  $\alpha 2\text{-МГ}$  по данным криоэлектронной микроскопии представлен на рисунке 2). Подобные особенности обусловливают вариативность свойств данного белка даже в части скорости его выведения из циркуляции: комплекс  $\alpha 2\text{-МГ}$  с некоторыми цитокинами может длительно циркулировать в организме, в то время как после взаимодействия с протеиназой период полувыведения комплекса составляет не более 1,5 минут. В целом структура и функции  $\alpha 2\text{-МГ}$ , включая вышеупомянутые, достаточно подробно описаны в научной литературе от восьмидесятых годов прошлого века по наши дни [12–17].

К числу свойств данного белка, прямо или косвенно задействованных в механизмах радиопротекции, можно отнести и тот факт, что субъединицы  $\alpha 2\text{-МГ}$  связаны попарно двумя атомами цинка и могут взаимодействовать с различными металлами по конкурентному типу [18]. Данный белок способен осуществлять свои функции через рецепторы разных типов и экспрессируемые разными типами клеток, включая рецепторы эндоцитоза (семейство липопротеиновых рецепторов низкой плотности или так называемые LRP-рецепторы) и сигнальные рецепторы (в том числе GRP-78, относимый к белкам теплового шока). Ранее установлено, что  $\alpha 2\text{-МГ}$  задействован в обмене липидов, ремоделировании тканей, регуляции функций ферментативной и антиоксидантной систем, контроле развития воспалительной реакции. Тот факт, что  $\alpha 2\text{-МГ}$  связывает и транспортирует многие цитокины и его

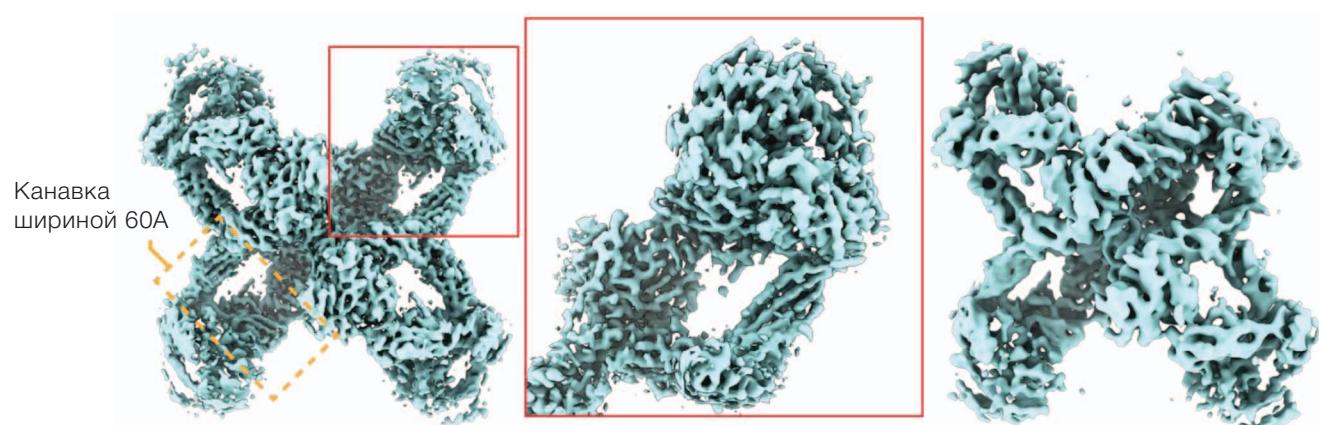


Рисунок подготовлен авторами по данным [17], лицензия CC BY

**Рис. 2. Структура нативной и трансформированной после взаимодействия с протеиназой молекулы альфа-2-макроглобулина по данным криоэлектронной микроскопии**

синтез регулируется цитокинами и факторами роста (ИЛ-6 стимулирует синтез, а TGF- $\beta$  ингибирует), равно как и то обстоятельство, что  $\alpha$ 2-МГ влияет на функции лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов), лимфоцитов, макрофагов, активно задействован в воспалительных, аутоиммунных и пролиферативных процессах [12–16], сам по себе свидетельствует о том, что многие эффекты применяемых на сегодняшний день радиопротекторов реализуются при непосредственном участии данного белка. В числе прочего  $\alpha$ 2-МГ может индуцировать активацию сигнальных путей NF- $\kappa$ B [19], способен взаимодействовать с гистонами [20]. Тем не менее работ, посвященных противолучевым свойствам  $\alpha$ 2-МГ, очень мало.

Первые из обнаруженных в научной литературе попыток использовать  $\alpha$ 2-МГ в качестве противолучевого средства относятся еще к шестидесятым годам прошлого века: в 1967 г. было показано, что фракции альфа-макроглобулинов (19S), выделенные методом зонального ультрацентрифугирования из сыворотки крови крыс и мышей и вводимые как по отдельности, так и в смеси, увеличивают выживаемость мышей, облученных в дозе 750 рентген. Показано, что «мышиная» фракция  $\alpha$ 2-МГ стимулирует гемопоэз: различия в активности кроветворения у облученных (400 рентген) мышей, получавших фракцию макроглобулинов, по сравнению с контролем в среднем составляли 3–5 раз в костном мозге и 9–10 раз в селезенке. При этом введение фракции изологичных белков с меньшей молекулярной массой не давало подобного эффекта [21], что подчеркивает важность использования именно нативных, не поврежденных при очистке препаратов высокомолекулярных белков. О способности  $\alpha$ 2-МГ к радиозащите, в том числе в составе фракций или имеющего примеси IgA, сообщали и английские исследователи в 1974 г.: мышей облучали в сублетальной дозе 500 рад, затем вводили  $\alpha$ 2-МГ или содержащую его фракцию белков через четырех часов после облучения всего тела, повторное введение осуществляли через 4 дня. В качестве «белка сравнения» использовали человеческий альбумин. Установлено, что введение  $\alpha$ 2-МГ способствовало увеличению общего количества лейкоцитов. Поскольку нефизиологично высокая доза (20 мг), напротив, отличалась супрессивным эффектом, перспективной сочли дозу 5 мг. Было высказано предположение, что более раннее введение (менее 4 часов после воздействия радиации) будет отличаться большей эффективностью [22].

Попытки использовать  $\alpha$ 2-МГ в качестве противолучевого средства предпринимались и в России. В частности, в 1995 г. был зарегистрирован патент на изобретение способа получения фракции плазмы крови, содержащей в своем составе  $\alpha$ 2-МГ и предназначенной в числе прочего для лечения лучевых поражений [23]. Несмотря на достаточно примитивный и спорный способ получения (фактически фракция является смесью  $\alpha$ 2-МГ и IgM), эффективность разработки продемонстрирована в клинических исследованиях с участием больных онкологическими заболеваниями, принимающих химио- и радиотерапию по показаниям. Получаемый «препарат» вводили внутримышечно многократно. У пациентов, дополнительно получавших

«препарат» на фоне лечения, уменьшалась частота лейкопении и тромбоцитопении, улучшалось общее самочувствие, уменьшалось количество воспалительных инфильтратов, в отдельных случаях наблюдалась регрессия метастазов [23].

Сербские ученые опубликовали серию работ по радиопротективным свойствам  $\alpha$ 2-МГ в 2003, 2009 и 2011 гг. Первые эксперименты проводили на крысах, которых облучали в дозе 6,7 Гр. В качестве препарата сравнения использовался амифостин. Метод очистки  $\alpha$ 2-МГ включал хроматографию на DEAE-целлюлозе и гель-фильтрацию. Продемонстрировано, что профилактическое ведение  $\alpha$ 2-МГ давало 100% защиты от летального исхода при облучении в указанной дозе, как и амифостин; сохранению общего количества лейкоцитов и тромбоцитов в данном эксперименте лучше всего способствовала смесь из амифостина и  $\alpha$ 2-МГ [24]. В другом исследовании эта же группа авторов вводила  $\alpha$ 2-МГ в физиологическом солевом растворе в дозе 4,5 мг на крысу весом 200–250 г через 30 минут после облучения на уровне 6,7 Гр. В группе без терапии через 4 недели наблюдения погибло около 50% животных, в группах, получавших амифостин или  $\alpha$ 2-МГ, все животные выжили, зарегистрирована прибавка в весе. У облученных животных без введения средств уменьшался относительный вес печени, рассчитываемый из отношения абсолютной массы органа к массе животного, при введении  $\alpha$ 2-МГ и амифостина относительный вес, напротив, увеличивался, достигая пика различий через 14 дней. При изучении морфологических изменений в тканях печени облученных животных введение  $\alpha$ 2-МГ и амифостина способствовало минимизации поражения и отсутствию очагов некроза [25].

Экспериментально установлено, что  $\alpha$ 2-МГ и амифостин значимо снижали количество повреждений ДНК у облученных животных (хотя и не нормализовали полностью данный показатель), также выявлено сопоставимое по направленности и выраженности влияние амифостина и  $\alpha$ 2-МГ на активность супероксиддисмутазы, экспрессию универсального фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) и изменения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови крыс при облучении. На основании полученных результатов авторы исследований сделали вывод, что радиозащитная эффективность  $\alpha$ 2-МГ является результатом сочетания нескольких механизмов действия, каждый из которых эффективен сам по себе. Возможно, ряд защитных эффектов амифостина обусловлен его способностью стимулировать синтез  $\alpha$ 2-МГ. Таким образом,  $\alpha$ 2-МГ является центральным эффектором естественной радиозащиты, по крайней мере, у крыс [26, 27]. Эти данные представляют особый интерес в связи с тем, что амифостин токсичен, а ряд его радиозащитных эффектов опосредован активностью нетоксичного белка ( $\alpha$ 2-МГ), синтез которого он стимулирует.

Китайские исследователи Y. Liu и соавт. в 2018 г. в экспериментах на культурах клеток продемонстрировали, что  $\alpha$ 2-МГ благотворно влиял на дифференцировку и пролиферацию облученных клеток костной ткани, уменьшал аутофагию, снижал уровень окислительного стресса и активность апоптоза, проявляя выраженное радиозащитное действие [28]. Другие

китайские исследователи, С. Huangfu и соавт., в 2022 г. опубликовали данные, подтверждающие восстановление функций и поддержание жизнеспособности фибробластов, подвергшихся облучению, а также снижение уровня окислительного стресса под воздействием  $\alpha$ 2-МГ. Повреждение митохондрий, вызванное облучением, было уменьшено с помощью  $\alpha$ 2-МГ, предположительно за счет ингибирования потери потенциала митохондриальной мембраной, экспрессии кальция и TRPM2 [29].

Неоднократно подтверждена значимость  $\alpha$ 2-МГ и его рецептора LRP1 (CD91) в прогрессии злокачественных новообразований; предполагается, что восстановление гомеостаза  $\alpha$ 2-МГ в опухоли до уровня, характерного для здоровых тканей, может подавлять способность опухоли уклоняться от иммунного надзора и способствовать гибели раковых клеток [30]. Поскольку уровень  $\alpha$ 2-МГ и активность экспрессии LRP-рецепторов напрямую взаимосвязаны с активностью роста целого ряда злокачественных опухолей и старения организма, со снижением резистентности к внешним воздействиям в целом, очевидно, что и ряд тератогенных эффектов, наблюдавшихся при радиационных поражениях, также может регулироваться путем воздействия на содержание данного белка в организме.

Обращает на себя внимание, что в открытой печати практически отсутствуют публикации ученых Западной Европы и Северной Америки, посвященные изучению противолучевых свойств  $\alpha$ 2-МГ. Нами найдена только одна работа, в которой американские исследователи продемонстрировали, что люди с высокими уровнями  $\alpha$ 2-МГ в крови легче переносят облучение, назначаемое в терапевтических целях [31].

Из обзоров научной литературы, обобщающих информацию о радиозащитных свойствах  $\alpha$ 2-МГ, обнаружен обзор специалистов из Китая, предпринявших попытку описать возможные механизмы его действия, включая способность стимулировать активность антиоксидантных ферментов, профилактику развития фиброзов, способность поддерживать гомеостаз и гемодинамическое равновесие, улучшать процессы reparации ДНК и восстановления клеток [32].

Необходимо отметить, что одной из возможных причин отсутствия большого количества работ, посвященных научным исследованиям радиозащитных свойств  $\alpha$ 2-МГ, является ряд сложностей в выделении из крови высокочищенных препаратов  $\alpha$ 2-МГ с сохраненной структурой и активностью.

Поскольку агрессивные растворители (например, ацетонитрил), а также буферы для элюции с кислым pH разрушают структуру белка, методы хроматографии с использованием ВЭЖХ малоприменимы, хотя и имеют ограниченное использование для научных целей, как и попытки получить рекомбинантные белки, позволяющие очищать  $\alpha$ 2-МГ методом аффинной хроматографии [33]. Наиболее приемлемыми являются щадящие методы многоэтапной препаративной хроматографии низкого давления.

Значительный вклад в изучение и разработку методов препаративного выделения  $\alpha$ 2-МГ внесли датские специалисты: в период с 1970 по 1990 г. были опубликованы результаты целого ряда исследований, посвященных изучению данного белка и других представителей семейства, включая описание структуры, механизмов взаимодействия с рецепторами и лигандами [34–36]. Основным предложенным методом выделения  $\alpha$ 2-МГ из крови являлось удаление плазминогена путем осаждения полиэтиленгликолем, цинк-хелатная хроматография, затем гель-фильтрация и концентрирование методом ультрафильтрации [37]. Изучением  $\alpha$ 2-МГ и его рецепторов, предполагающим получение препаратов нативного  $\alpha$ 2-МГ в приемлемых количествах, также занимались ученые из США [20], Германии [13], Аргентины [19] и России [38–40]. Зарегистрирован патент на изобретение, описывающий два этапа цинк-хелатной хроматографии, применяемой для выделения данного белка из крови [41]. Опубликован методический подход к получению препаратов  $\alpha$ 2-МГ, включающий удаление плазминогена на лизин-сефарозе, осаждение полиэтиленгликолем, хроматографию на анионообменнике, цинк-хелатную хроматографию и гель-фильтрацию [42]. Некоторыми авторами предпринимаются попытки по упрощению методов получения и объединения их с общими подходами к переработке крови, а также попытки сделать более безопасными, что уже является большим шагом вперед [43, 44], однако описанный ими способ получения  $\alpha$ 2-МГ из так называемой IV фракции Кона нельзя назвать идеальным с точки зрения качества получаемого белка.

В любом случае методические подходы к получению препаратов нативного  $\alpha$ 2-МГ требуют адаптации под нужды промышленного производства препаратов крови. Однако не обнаружено публикаций, посвященных прикладным научным исследованиям по глубокой переработке сыворотки и плазмы крови, позволяющим получать подобные препараты крови, помимо «стандартного» перечня, рекомендованного к практическому применению в клинической практике: альбумин, протеиновая фракция (тот же альбумин с примесями), ряд белков, влияющих на свертываемость крови (фибриноген, тромбин, антигемофильтрный глобулин, фибринолизин, компоненты криопреципитата), отдельные классы иммуноглобулинов<sup>1</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альфа-2-макроглобулин является перспективным противолучевым средством и основным компонентом врожденной радиорезистентности. Введение данного белка в организм снижает летальность и уровень окислительного стресса, защищает ДНК от повреждения, уменьшает выраженность лейкопении и тромбозитопении, количество очагов некроза. Требуются дополнительные исследования радиозащитных свойств данного белка и оптимизация методов выделения из крови под производственные нужды.

<sup>1</sup> Белобородов ВА, Кельчевская ЕА. Переливание крови и ее компонентов: Учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ; 2020.

## Литература / References

- Супотницкий МВ. Ядерная война так, как она выглядит. *Вестник войск РХБ защиты*. 2023;7(3):205–36. Supotnitskiy MV. Nuclear war as it looks. *Journal of NBC Protection Corps*. 2023;7(3):205–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-3-205-235>
- Indic DR. Remediation of the areas contaminated by depleted uranium ammunition. *Military Technical Courier*. 2021;69(1):230–52. EDN: [HFRRZX](#)
- Cheng C, Chen L, Guo K, Xie J, Shu Y, He S, et al. Progress of uranium-contaminated soil bioremediation technology. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2022;241:106773. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2021.106773>
- Гладких ВД, Баландин НВ, Башарин ВА, Беловолов АЮ, Гребенюк АН, Дружков АВ и др. *Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений*. Ред. Гладких ВД. М.: Комментарий; 2017. Gladkikh VD, Balandin NV, Basharin VA, Belovolov AYu, Grebenyuk AN, Druzhkov AV, et al. *Status and prospects of development of means of prevention and treatment of radiation injuries*. Ed. of Gladkikh VD. Moscow: Commentary; 2017 (In Russ.).
- Гребенюк АН, Гладких ВД. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений. *Радиационная Биология. Радиоэкология*. 2019;59(2):132–49. Grebenyuk AN, Gladkikh VD. Modern Condition and prospects of medicines for prevention and early treatment of radiation injures. *Radiation Biology. Radioecology*. 2019;59(2):132–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0869803119020085>
- Васин МВ. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов. *Радиационная Биология. Радиоэкология*. 2020;60(4):378–95. Vasin MV. B-190 (indralin) in the light of history of formation of ideas of the mechanism of action of radioprotectors. *Radiation Biology. Radioecology* 2020;60(4):378–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803120040128>
- Zhang J, Li K, Zhang Q, Zhu Z, Huang G, Tian H. Polycysteine as a new type of radio-protector ameliorated tissue injury through inhibiting ferroptosis in mice. *Cell Death and Disease*. 2021;12(2):195. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03479-0>
- Hirano S, Ichikawa Y, Sato B, Yamamoto H, Takefuji Y, Satoh F. Molecular hydrogen as a potential clinically applicable radioprotective agent. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4566. <https://doi.org/10.3390/ijms22094566>
- Wang H, Ahn KS, Alharbi SA, Shair OH, Arfuso F, Sethi G, et al. Celastrol alleviates gamma irradiation-induced damage by modulating diverse inflammatory mediators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1084. <https://doi.org/10.3390/ijms21031084>
- Гайнутдинов ТР, Рыжкин СА, Шавалиев РФ, Вагин КН, Курбагалеев ЯМ, Калимуллин ФХ и др. Оценка противо-радиационной эффективности лечебного средства на основе *Staphylococcus aureus*. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2024;6(2):67–75. Gaynutdinov TR, Ryzhkin SA, Shavaliev RF, Vagin KN, Kurbangaleev YM, Kalimullin FH, et al. Evaluation of anti-radiation efficacy of the *Staphylococcus aureus*-derived therapeutic agent. *Extreme Medicine*. 2024;6(2):63–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2024.023>
- Liu L, Liang Z, Ma S, Li L, Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2023;27(3):66.
- Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum level, alpha 2-macroglobuline receptors, cel- lular synthesis and aspects of function relation to immunology. *Danish Medical Bulletin*. 1993;40:409–46.
- Birkenmeier G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin. *Mod. Asp. Immunobiol*. 2001;2:32–6.
- Зорин НА, Зорина ВН. Сигнальная система макроглобулинов. Обзор литературы. *Биомедицинская химия*. 2012;58(4):400–10. Zorin NA, Zorina VN. Macroglobulin signaling system. *Biomedical Chemistry*. 2012;58(4):400–10 (In Russ.).
- Зорина ВН, Зорин НА. Эволюция и механизмы реализации регуляторной системы белков семейства макроглобулинов. Успехи Современной Биологии. 2013;133(3):284–91. Zorina VN, Zorin NA. Evolution and mechanisms for implementing functions of the regulatory system of proteins belonging to the macroglobulin family. *Advances in Current Biology*. 2013;133(3):284–91 (In Russ.). EDN: [QYZWJN](#)
- Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in inflammation, immunity and infections. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:803244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803244>
- Arimura Y, Funabiki H. Structural mechanics of the Alpha-2-Macroglobulin transformation. *Journal of Molecular Biology*. 2022;434(5):167413. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167413>
- Зорина ВН, Евдокимова ЕА, Рейнюк ВЛ. Изучение возможности взаимодействия различных металлов с альфа-2-макроглобулином и другими белками крови человека *in vitro*. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2023;25(2):105–11. Zorina VN, Evdokimova EA, Rejniuk VL. Assessing the possibility of interactions of various metals with alpha-2-macroglobulin and other human blood proteins *in vitro*. *Extreme Medicine*. 2023;25(2):105–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.011>
- Cáceres LC, Bonacci GR, Sánchez MC, Chiabrando GA. Activated  $\alpha$ (2) macroglobulin induces matrix metalloproteinase 9 expression by low-density lipoprotein receptor-related protein 1 through MAPK-ERK1/2 and NF- $\kappa$ B activation in macrophage-derived cell lines. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2010;111(3):607–17. <https://doi.org/10.1002/jcb.22737>
- Chu CT, Howard GC, Misra UK, Pizzo SV. Alpha 2-macroglobulin: a sensor for proteolysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;737:291–307. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb44319.x>
- Hanna MG, Nettesheim P, Fisher WD, Peters LC, Francis MW. Serum alpha globulin fraction: survival-and-recovery effect in irradiated mice. *Science*. 1967;157(3795):1458–61.
- Tunstall AM, James K. The effect of human alpha 2-macroglobulin on the restoration of humoral responsiveness in x-irradiated mice. *Clinical and Experimental Immunology*. 1975;21(1):173–80.
- Терещенко ИП, Мурашова НС, Шальнова ГА. Способ получения вещества для лечения опухолей, лучевых поражений и токсикоинфекционных состояний. Патент Российской Федерации № 2042953; 1995. Tereshchenko IP, Murashova NS, Shalnova GA. *Method for obtaining a substance for the treatment of tumors, radiation injuries and toxic infectious conditions*. Patent of the Russian Federation No. 2042953; 1995 (In Russ.). EDN: [CJUSLD](#)
- Sevaljević L, Dobrić S, Bogojević D, Petrović M, Koricanac G, Vulović M, Kanazir D, Ribarac-Stepić N. The radioprotective activities of turpentine-induced inflammation and alpha2-macroglobulin: the effect of dexamethasone on the radioprotective efficacy of the inflammation. *Journal of Radiation Research*. 2003;44(1):59–67. <https://doi.org/10.1269/jrr.44.59>

25. Mihailović M, Milosević V, Grigorov I, Poznanović G, Ivanović-Matić S, Grdović N, et al. The radioprotective effect of alpha2-macroglobulin: a morphological study of rat liver. *Medical Science Monitor*. 2009;15(7):BR188–93.
26. Mihailović M, Dobrić S, Poznanović G, Petrović M, Uskoković A, Arambasic J, et al. The acute-phase protein alpha2-macroglobulin plays an important role in radioprotection in the rat. *Shock*. 2009;31(6):607–14. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31818bb625>
27. Bogojević D, Poznanović G, Grdović N, Grigorov I, Vidaković M, Dinić S, et al. Administration of rat acute-phase protein alpha(2)-macroglobulin before total-body irradiation initiates cytoprotective mechanisms in the liver. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2011;50(1):167–79. <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0331-z>
28. Liu Y, Cao W, Kong X, Li J, Chen X, Ge Y, et al. Protective effects of alpha-2-macroglobulin on human bone marrow mesenchymal stem cells in radiation injury. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(5):4219–28. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9449>
29. Huangfu C, Tang N, Yang X, Gong Z, Li J, Jia J, et al. Improvement of irradiation-induced fibroblast damage by alpha2-macroglobulin through alleviating mitochondrial dysfunction. *Pharmaceutical Biology*. 2022;60(1):1365–73. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2096077>
30. Olbromski M, Mrozowska M, Piotrowska A, Kmiecik A, Smolarz B, Romanowicz H, et al. Prognostic significance of alpha-2-macroglobulin and low-density lipoprotein receptor-related protein-1 in various cancers. *American Journal of Cancer Research*. 2024;14(6):3036–58. <https://doi.org/10.62347/VUJV9180>
31. von Reibnitz D, Yorke ED, Oh JH, Apte AP, Yang J, Pham H, et al. Predictive modeling of thoracic radiotherapy toxicity and the potential role of serum alpha-2-macroglobulin. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1395. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01395>
32. Chen X, Kong X, Zhang Z, Chen W, Chen J, Li H, et al. Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review. *Clinical Journal of Cancer Research*. 2014;26(5):611–21. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2014.09.04>
33. Гупалова ТВ, Бормотова ЕА. Использование рекомбинантного белка, связывающего альбумин и иммуноглобулин G для целей протеомики. Патент Российской Федерации № 2758604; 2021. Gupalova TV, Bormotova EA. Use of a recombinant protein that binds albumin and immunoglobulin G for proteomics purposes. Patent of the Russian Federation No. 2758604; 2021 (In Russ.). EDN: [OINWVX](https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2014.09.04)
34. Sottrup-Jensen L. Alpha-macroglobulins: structure, shape, and mechanism of proteinase complex formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(20):11539–42.
35. Sottrup-Jensen L, Stepanik TM, Kristensen T, Wierzbicki DM, Jones CM, Lønblad PB, et al. Primary structure of human alpha 2-macroglobulin. V. The complete structure. *The Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(13):8318–27.
36. Kristensen T, Moestrup SK, Gliemann J, Bendtsen L, Sand O, Sottrup-Jensen L. Evidence that the newly cloned low-density-lipoprotein receptor related protein (LRP) is the alpha 2-macroglobulin receptor. *FEBS Letters*. 1990;276(1–2):151–5. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80530-v](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80530-v)
37. Sottrup-Jensen L, Petersen TE, Magnusson S. A thiol-ester in alpha 2-macroglobulin cleaved during proteinase complex formation. *FEBS Letters*. 1980;121(2):275–9. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(80\)80361-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(80)80361-9)
38. Зорин НА, Жабин СГ, Чирикова ТС. Изменение а2-макроглобулинов в процессе эволюции. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 1990;26(3):289. Zorin NA, Zhabin SG, Chirikova TS. Changes in a2-macroglobulins during evolution. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 1990;26(3):289 (In Russ.).
39. Зорин НА, Жабин СГ, Белогорлова ТИ, Архипова СВ. Сравнительное изучение альфа-2-макроглобулина и ассоциированных с беременностью альфа2-гликопротеина и протеина A как возможных аналогов. *Вопросы Медицинской Химии*. 1991;37:48–50. Zorin NA, Zhabin SG, Belogorlova TI, Arkhipova SV. Possible similarity between  $\alpha 2$ -macroglobulin and pregnancy-dependent  $\alpha 2$ -glycoprotein and protein A: comparative study. *Problems of Medical Chemistry*. 1991;37:48–50 (In Russ.).
40. Дорофеев ВВ, Фрейдлин ТС, Щербак ИГ. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови. *Медицинская Иммунология*. 1999;1(5):5–12. Doropheikov VV, Freidlin TS, Shcherbak IG. Human alpha-2-macroglobulin as a main cytokine-binding plasma protein. *Medical Immunology*. 1999;1(5):5–12 (In Russ.).
41. Зорин НА, Жабин СГ. Способ выделения альфа-макроглобулина и альфа-гликопротеина, ассоциированного с беременностью, из плазмы крови. Патент Российской Федерации № RU 2000809; 1993. Zorin NA, Zhabin SG. Method for isolation of alpha-macroglobulin and alpha-glycoprotein associated with pregnancy from blood plasma. Patent of the Russian Federation No. RU 2000809; 1993 (In Russ.). EDN: [CTLDGH](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.05.013)
42. Зорин НА, Зорина РМ, Зорина ВН. Получение препаратов а-макроглобулина с заданными свойствами. *Гематология и Трансфузиология*. 2000;5:20–1. Zorin NA, Zorina RM, Zorina VN. Production of alpha-2-macroglobulin preparations with desired properties. *Russian Journal of Hematology and Transfusion*. 2000;5:20–1 (In Russ.).
43. Huangfu C, Ma Y, Lv M, Jia J, Zhao X, Zhang J. Purification of alpha2-macroglobulin from Cohn Fraction IV by immobilized metal affinity chromatography: A promising method for the better utilization of plasma. *Journal of Chromatography B*. 2016;1025:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.05.013>
44. Huangfu C, Zhao X, Lv M, Jia J, Zhu F, Wang R, et al. Inactivation of viruses during a new manufacturing process of alpha2-macroglobulin from Cohn Fraction IV by dry-heat treatment. *Transfusion*. 2016;56(9):2274–7. <https://doi.org/10.1111/trf.13714>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.Н. Зорина — концептуализация, администрирование данных, поиск источников литературы, написание, оформление текста и его редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Е.А. Евдокимова — обобщение патентной информации, сбор и анализ данных, поиск источников литературы, создание рукописи и ее редактирование.

## ОБ АВТОРАХ

**Зорина Вероника Николаевна**, д-р биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-9183-7663>  
[nillimmun@yandex.ru](mailto:nillimmun@yandex.ru)

**Евдокимова Елена Алексеевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-5415-6460>  
[niao@toxicology.ru](mailto:niao@toxicology.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-344>

УДК 615.03



## БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРОКСАЛУРИИ 1-ГО ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК-АГЕНТОВ (ЛУМАСИРАН): СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

С. Наджафи<sup>1</sup>, Ф. Абасабади<sup>2</sup>, М.С. Сагафи<sup>3</sup>, Ф. Косрави<sup>4</sup>, М. Рахманян<sup>4</sup>✉<sup>1</sup> Мешхедский медицинский университет, Мешхед, Иран<sup>2</sup> Тегеранский университет, Тегеран, Иран<sup>3</sup> Кумский университет, Кум, Иран<sup>4</sup> Медицинский университет им. Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

**Введение.** Первичная гипероксалурия 1-го типа (ПГ1) — наследственное заболевание, вызывающее избыточную выработку оксалатов в печени, что приводит к гипероксалурии, образованию камней в почках, нефрокальцинозу и прогрессирующему повреждению почек. В основе ПГ1 лежат мутации гена *AGXT*, в то время как 2-й и 3-й типы гипероксалурии вызваны мутациями *GRHPR* и *HOGA1* соответственно. Лумасиран, препарат на основе РНК-интерференции (RNAi), воздействует на ген *HAO1* (оксидаза гидроксикислот 1) и снижает уровень гликолатоксидазы, что приводит к снижению выработки оксалатов печенью.

**Цель.** Оценка эффективности, безопасности и особенностей клинического применения лумасирана у взрослых и детей с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией 1-го типа.

**Материалы и методы.** Систематический обзор проведен согласно критериям PRISMA 2020; выполнен поиск в четырех базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science и EMBASE). Отобраны исследования о применении лумасирана у детей или взрослых пациентов с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией 1-го типа. Качество и риск системной ошибки оценивали с помощью инструментов критического анализа JBI (Института Джоанны Бриггс). В работу включено 11 исследований (2 рандомизированных контролируемых исследования, 2 проспективных несравнительных исследования с одной группой, 1 серия случаев (с участием 5 пациентов) и 6 индивидуальных отчетов о клинических случаях с участием детей и взрослых).

**Обсуждение.** Установлено, что применение лумасирана способствовало снижению уровней оксалатов в моче (UOx) (примерно на 60–75%) и оксалатов плазмы крови (POx) (примерно на 30–60%). У пациентов разного возраста, от младенцев до взрослых, значительно стабилизировалась или улучшалась функция почек и снижалось прогрессирование нефрокальциноза. Лумасиран продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, при этом наиболее частыми побочными эффектами были слабые реакции в месте инъекции и серьезных проблем, требующих прекращения лечения, не возникало.

**Выводы.** Подавляя экспрессию гликолатоксидазы, лумасиран неизменно демонстрировал выраженную эффективность в снижении уровня оксалатов, однако есть различия в терапевтических подходах применения препарата у взрослых пациентов и младенцев, а также различные эффекты от воздействия в зависимости от исходной ренальной функции и режимов дозирования. Как у детей, так и у взрослых наблюдали значительное улучшение и нормализацию почечной функции, но младенцам и пациентам с прогрессирующей хронической болезнью почек требовалась корректировка дозы; в исследованиях также продемонстрирована большая вариабельность в значениях ренальных показателей и особенно в отношении прогрессирования нефрокальциноза. Хотя необходимы дополнительные крупномасштабные долгосрочные исследования, наши результаты показывают, что лумасиран может замедлять прогрессирование заболевания почек и потенциально снижать или отсрочить необходимость в трансплантации почек при ПГ1.

**Ключевые слова:** первичная гипероксалурия 1-го типа; лумасиран; малая интерферирующая РНК; пациенты детского возраста; взрослые пациенты; оксалат; повреждение почек

**Для цитирования:** Наджафи С., Абасабади Ф., Сагафи М.С., Косрави Ф., Рахманян М. Безопасность и эффективность терапии первичной гипероксалурии 1-го типа с использованием малых интерферирующих РНК-агентов (лумасиран): систематический обзор. Медицина экстремальных ситуаций. 2025;27(4):525–535. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-344>

**Финансирование:** исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Мухаммад Рахманян [mmdrahmanian@gmail.com](mailto:mmdrahmanian@gmail.com)

**Статья поступила:** 01.11.2024 **После доработки:** 05.09.2025 **Принята к публикации:** 19.09.2025 **Online first:** 24.10.2025

## SAFETY AND EFFICACY OF SMALL INTERFERING RNA AGENTS (LUMASIRAN) IN THERAPY FOR PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1: A SYSTEMATIC REVIEW

Sara Najafi<sup>1</sup>, Fatemeh Abasabadi<sup>2</sup>, Mohammad Sadra Saghafi<sup>3</sup>, Farbod Khosravi<sup>4</sup>, Mohammad Rahmanian<sup>4</sup>✉<sup>1</sup> Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran<sup>2</sup> University of Tehran, Iran<sup>3</sup> Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran<sup>4</sup> Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Introduction.** Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is an inherited disorder characterized by excessive oxalate production in the liver, leading to hyperoxaluria, kidney stone formation, nephrocalcinosis, and progressive kidney damage. PH1 is caused by mutations in the *AGXT* gene, whereas types 2 and 3 are associated with mutations in *GRHPR* and *HOGA1*, respectively. Lumasiran, an RNA interference (RNAi)-based

© С. Наджафи, Ф. Абасабади, М.С. Сагафи, Ф. Косрави, М. Рахманян, 2025

therapeutic agent, targets the *HAO1* gene (hydroxyacid oxidase 1), thus reducing the levels of glycolate oxidase. This action results in decreased hepatic oxalate production.

**Objective.** Evaluation of the efficacy, safety, and clinical use of lumasiran in adults and children with genetically confirmed primary hyperoxaluria type 1.

**Materials and methods.** The systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. A comprehensive literature search was performed across four databases (PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE). Studies were selected based on their focus on the use of lumasiran in pediatric or adult patients with genetically confirmed primary hyperoxaluria type 1. The quality and risk of bias were assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tools. The final analysis included 11 studies: two randomized controlled trials, two prospective single-arm studies, one case series (involving five patients), and six individual clinical case reports involving both pediatric and adult populations.

**Discussion.** Lumasiran treatment was found to lead to a significant reduction in urinary oxalate (UOx) levels (approximately 60–75%) and plasma oxalate (POx) levels (approximately 30–60%). Patients across all age groups, from infants to adults, exhibited markedly stabilized or improved renal function, alongside reduced progression of nephrocalcinosis. Lumasiran demonstrated a favorable safety profile, with the most common adverse events being mild injection-site reactions. No serious treatment-related adverse events requiring discontinuation of therapy were reported.

**Conclusions.** By suppressing glycolate oxidase expression, lumasiran has consistently demonstrated significant efficacy in reducing oxalate levels. However, there exist differences in therapeutic approaches for adult patients and infants, as well as in treatment effects based on baseline renal function and dosing regimens. Both pediatric and adult populations showed substantial improvement and stabilization of renal function, although infants and patients with advanced chronic kidney disease required dose adjustments. Studies also revealed a greater variability in renal outcomes, particularly regarding the progression of nephrocalcinosis. Although additional large-scale long-term studies are needed, our findings indicate that lumasiran may impede the progression of kidney disease and potentially reduce or delay the need for kidney transplantation in PH1.

**Keywords:** primary hyperoxaluria type 1; lumasiran; small interfering RNA; pediatric patients; adult patients; oxalate; kidney injury

**For citation:** Najafi S., Abasabadi F., Saghafi M.S., Khosravi F., Rahmanian M. Safety and efficacy of small interfering RNA agents (lumasiran) in therapy for primary hyperoxaluria type 1: A systematic review. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):525–535. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-344>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

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

✉ Mohammad Rahamanian [mmdrahmanian@gmail.com](mailto:mmdrahmanian@gmail.com)

**Received:** 1 Nov. 2024 **Revised:** 5 Sep. 2025 **Accepted:** 19 Sep. 2025 **Online first:** 24 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная гипероксалурия (ПГ) представляет собой редкое (орфанное) генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение метаболизма глиоксилата печени, вызванного мутациями в генах *AGXT*, *GRHPR* и *HOGA1*, кодирующих ферменты метаболизма глиоксилата [1, 2]. В частности, первичная гипероксалурия 1-го типа (ПГ1) вызвана мутациями в гене *AGXT*, который кодирует фермент аланин-глиоксилатаминотрансферазу (AGT), при дефиците или дисфункции AGT глиоксилат избыточно продуцируется в оксалат. Заболевание приводит к чрезмерной продукции оксалатов печенью, повышенному их содержанию в крови с увеличением экскреции с мочой и образованием почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и рентгеноконтрастных конкрементов (главным образом моногидрата оксалата кальция). Клинические проявления заболевания включают образование камней в почках, нефрокальциноз и прогрессирующее хроническое заболевание почек, которое может привести к отложению оксалатов во многих органах и развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [3–6].

Вследствие критических нарушений ферментативной функции печени и экскреторной функции почек на поздних стадиях заболевания пациентам с ПГ1 может потребоваться одновременная или поэтапная трансплантация печени и почек [7]. Терапевтические возможности при ПГ1 традиционно ограничивались консервативным медикаментозным лечением, включая

увеличение потребления жидкости, прием витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина), а также ингибиторов кристаллизации (цитратов), которые часто не останавливают неуклонное прогрессирование ХПН [8]. Изолированной трансплантации почек, как правило, недостаточно, поскольку выработка оксалатов печенью продолжается, что приводит к рецидивирующей оксалатной нефропатии, в связи с чем предпочтительным методом лечения в настоящее время признана комбинированная трансплантация печени и почек [3]. Однако трансплантация сопряжена с хирургическими рисками, а также рисками развития несостоительности трансплантата и иммунологическими осложнениями.

Лекарственный препарат на основе малых интерферирующих РНК (миРНК) лумасиран в ноябре 2020 г. получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) как первое средство для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше [9]. Oxlumoto<sup>TM</sup> (lumasiran) (далее лумасиран) действует по молекулярному механизму РНК-интерференции (RNAi), вызывая деградацию целевых мишеней матричной РНК (мРНК) в цитоплазме клетки, высокоспецифично регулируя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Данный терапевтический подход предполагает использование небольших молекул РНК для подавления экспрессии определенных генов в организме путем взаимодействия с определенной последовательностью мРНК-мишени и запуска ее деградации [10, 11]. Лумасиран воздействует на ген *HAO1*, кодирующий в гепатоцитах синтез фермента оксидаза гидроксикислот 1, и, соответственно, ингибирует выработку

белка под названием гликолатоксидаза (GO) [9, 12]. Подавляя выработку GO, лумасиран снижает уровень AGT и уменьшает выработку оксалата, тем самым предотвращает накопление кристаллов оксалата в почках и других органах [12].

При проведении клинических испытаний установлено, что препарат обладает высокой эффективностью в снижении уровня оксалатов в крови и моче, вызывая улучшение функции почек у пациентов с ПГ1 [13–15]. По данным S.F. Garrels и соавт., в ходе проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования *Oxlumo™* (lumasiran) у пациентов было отмечено значительное процентное снижение экскреции оксалата с мочой в течение 24 ч на 53,5 процентного пункта больше при применении лумасирана, чем при приеме плацебо в течение 6-месячного периода лечения; у большинства пациентов, получавших *Oxlumo™* (lumasiran), уровень оксалата в моче был нормальным или почти нормальным к 6-му месяцу наблюдения. Кроме того, ни у одного из пациентов в группе, получавших *Oxlumo™* (lumasiran), не образовались камни в почках, в то время как у 6 из 12 пациентов в группе плацебо они были обнаружены. Также у 84% пациентов, получавших лумасиран, суточная экскреция оксалата с мочой не превышала верхнюю границу нормального диапазона более чем в 1,5 раза на 6-м месяце наблюдения по сравнению с группой плацебо [14]. Наряду с этим препарат обладает хорошим профилем безопасности при минимальных побочных эффектах [15]. С другой стороны, сообщалось, что для обеспечения эффективности применения препарата у младенцев необходимы более высокие дозы *Oxlumo™* (lumasiran), и это не может предотвратить развитие нефрокальциноза в будущем [16].

Хотя результаты этих клинических испытаний обнадеживают, необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания безопасности и эффективности лумасирана для лечения гипероксалурии. Полученные результаты помогут пересмотреть терапевтические протоколы и снизить потребность в трансплантации печени у пациентов с ПГ1.

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и особенностей клинического применения *Oxlumo™* (lumasiran) у взрослых и детей с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией 1-го типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования и стратегия научного поиска

Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA 2020 [17]. Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed, Scopus, EMBASE и Web of Science; выявляли оригинальные исследования применения лумасирана у пациентов с генетическим или клиническим диагнозом первичной гипероксалурии 1-го типа.

В базе данных PubMed/Medline поиск проводился по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам: «lumasiran», «RNAi», «primary hyperoxaluria type 1 (PH1)», «excessive hepatic oxalate», «glycolate oxidase

inhibition», «small interfering RNA (siRNA)». Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов использовались операторы OR (любое из ключевых слов) и AND (совокупность всех ключевых слов).

### Критерии включения и исключения

В систематический обзор были включены: интервенционные исследования (рандомизированные контролируемые исследования, несравнительные исследования, квазиэкспериментальные проекты), исследования серии случаев и отчеты о клинических случаях, содержащие оригинальные данные о клинических исходах терапии *Oxlumo™* (lumasiran) у детей и взрослых с ПГ1. Из рассмотрения были исключены обзоры, исследования на животных, дубликаты полнотекстовых версий, тезисы конференций без данных и статьи с недостаточной информацией о пациентах. Затем мы анализировали размеры выборок, демографические данные пациентов, детали диагностики ПГ1, дозы и режимы назначения лумасирана, продолжительность терапии, изменения в уровнях оксалата в моче/плазме, данные по оценке функции почек и любые зарегистрированные нежелательные явления. Исследования охватывали возрастной диапазон пациентов от младенцев (младше 1 года) до пожилых людей (50 и более лет) с различной степенью тяжести основного заболевания.

### Выбор исследования и извлечение данных

Из первоначально выявленной 91 статьи из баз данных было исключено 53 публикации по дублированию названия. Два независимых эксперта провели скрининг оставшихся 38 записей по заголовкам и аннотациям, исключив 12 нерелевантных публикаций. Также после поиска в серой литературе Google Scholar и проверки цитирований были добавлены две статьи. Для изучения полнотекстовых версий было отобрано 26 публикаций из баз данных, дополнительно добавлено 2 после проверки «серой» литературы в Google Scholar и цитатах. Исключили из скрининга 15 статей, которые содержали перекрывающиеся данные, одна публикация — несистематический обзор, 1 — нерелевантная тема. Оставшиеся 11 работ соответствовали нашим критериям отбора.

В систематический обзор были включены 11 исследований, из них: 2 рандомизированных контролируемых исследования, 2 несравнительных проспективных исследования с одной группой, 1 серия случаев (с участием 5 пациентов) и 6 индивидуальных отчетов о клинических случаях с участием детей и взрослых. Рассмотрены исследования, которые были проведены в возрастных группах: до 1 года (младенцев) и старше 50 лет (пожилых людей), пациентов с различной степенью выраженности основного заболевания ПГ1.

### Оценка качества включенных исследований

Оценка качества включенных исследований проводилась с использованием утвержденных Институтом Джоанны Бриггс (JBI) контрольных списков,

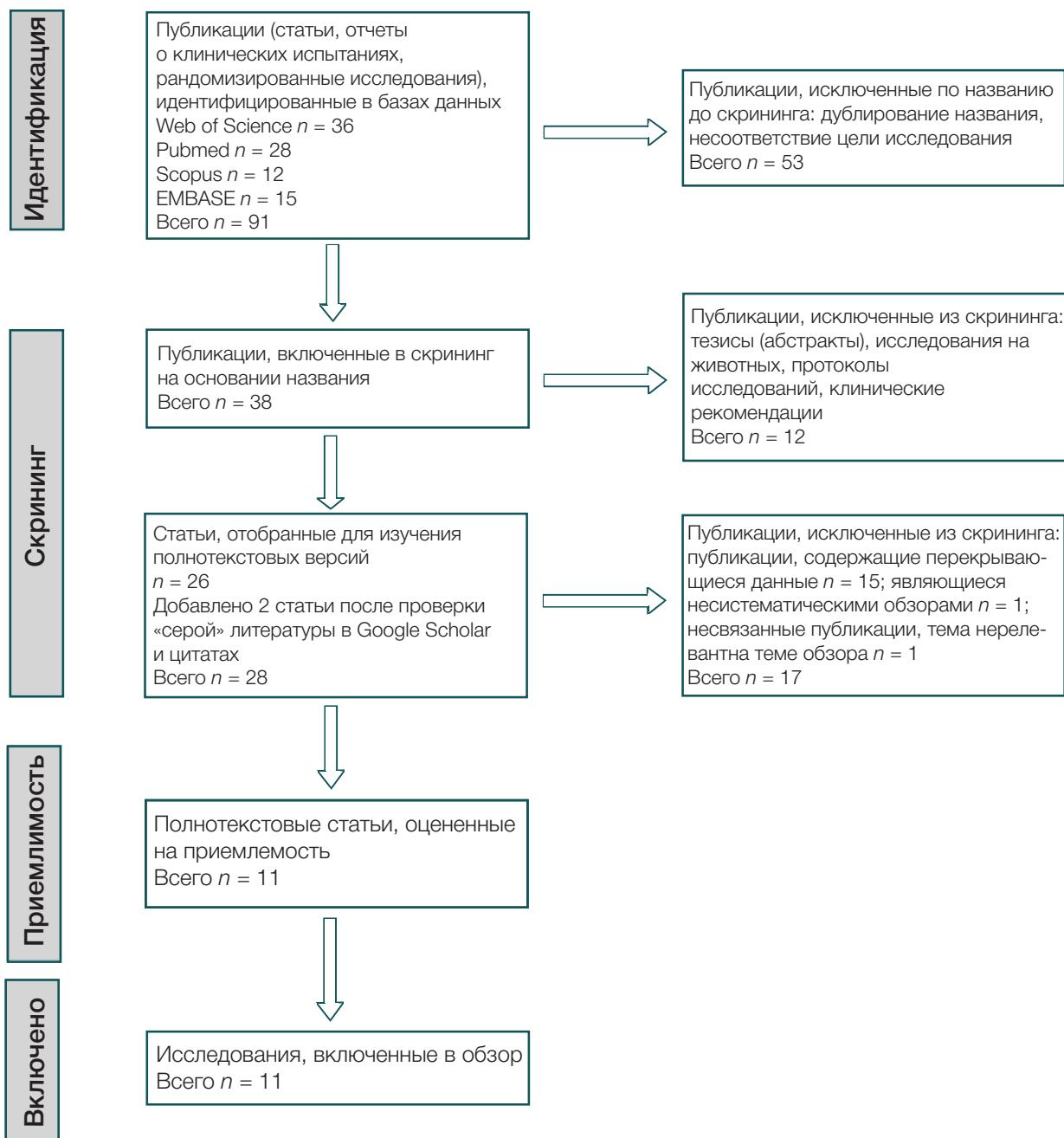


Рисунок подготовлен авторами

#### Рис. Блок-схема систематического обзора

соответствующих дизайну каждого исследования (рандомизированные контролируемые испытания, отчеты о клинических случаях и исследования серии случаев). Критерии каждого контрольного списка были независимо оценены двумя экспертами, а разногласия были разрешены путем консенсуса или консультаций с третьим экспертом. Большинство исследований продемонстрировали высокое методологическое качество при минимальной предвзятости.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены обобщенные данные исследований, демографические данные пациентов, режимы дозирования Oxlumo™ (lumasiran) и основные

исходы / динамика течения заболевания, а также задокументировано тщательное изучение влияния Oxlumo™ (lumasiran) на течение ПГ1.

Y. Frishberg и соавт. [18] отметили значительное снижение средних максимальных уровней экскреции UOx за 24 ч на 75%, или 43–92% от исходного значения 1,69 ммоль/24 ч на 1,73 м<sup>2</sup>. Следует отметить, что все участники исследования достигли уровней UOx в пределах типичного диапазона или превышали в 1,5 раза верхнюю границу нормы. Таким образом, основной принцип действия лумасирана заключается в его способности расщеплять мРНК гликолатоксидазы. Эти результаты в совокупности дают полное представление об эффективности лумасирана в облегчении течения ПГ1.

S.F. Garrelfs и соавт. [14] оценили влияние терапии лумасираном на процентное изменение 24-часовой экскреции оксалата натрия и уровня оксалата азота в плазме крови (РОх) у пациентов с ПГ1. Полученные данные показали, что у 84% пациентов, принимавших лумасиран, уровни UОх в течение 24 ч не превышали в 1,5 раза верхнюю границу стандартного диапазона. Кроме того, лечение лумасираном продемонстрировало значительное снижение уровня РОх, что является убедительным доказательством установленного механизма действия, приписываемого лумасирану.

M. Michael и соавт. [13] наблюдали, что применение лумасирана приводило к значительному снижению уровня РОх при сохранении удовлетворительного профиля безопасности у лиц с прогрессирующим заболеванием почек и ПГ1.

D.J. Sas и соавт. [19] провели исследование, в котором изучали эффективность лумасирана в качестве терапевтического средства для лечения ПГ1 у пациентов детского возраста. В ходе исследования использовали терапию 4 или 6 курсовыми дозами препарата в зависимости от веса пациента. Полученные

**Таблица.** Обобщенные данные исследований, включенных в систематический обзор по изучению влияния Oxlumo™ (lumasiran) на течение первичной гипероксалурии 1-го типа (ПГ1)

№ ис- сле- дова- ния	Авторы, страна	Год пу- бли- кации	Вид иссле- дова- ния	Размер выбор- ки, воз- раст	Способ применения и режим дозирования лумасирана	Пе- риод наблю- дения	Популяция	Исходы
1	Michael, Израиль, Франция, Германия, Велико- британия, Нидер- ланды [13]	2023	НРКИ	Общее число участ- ников: 21 че- ловек, возраст 0–59 лет	Детям с массой <10 кг: 6 мг/кг ежемесячно трижды (3 мес.), затем по 3 мг/кг ежемесячно. Детям массой от 10 кг до <20 кг 6 мг/кг ежемесячно трижды (3 мес.), затем по 6 мг/ кг ежеквартально. Детям массой >20 кг. 3 мг/кг ежемесячно трижды (3 мес.), затем по 3 мг/кг ежеквар- тально. Все инъекции выполнялись подкожно	6–12 мес.	Общее число участников: 21 человек. Все пациенты получали ле- чение лумаси- раном в двух отдельных когортах: Когорта А (n = 6; 50% женщин, 50% мужчин). Когорта В (n = 15; 40% женщин, 60% мужчин)	Снижение РОх на 33,3% и 42,4% при приемле- мой безопас- ности для пациентов
2	Garrelfs, Нидер- ланды [14]	2021	РКИ	Общее число участни- ков: 39 человек, возраст 6–47 лет	3 мг/кг ежемесячно в течение 3 мес. С последующим введением поддерживающих доз один раз в 3 мес. начиная через 1 мес. после последней нагрузочной дозы, затем в течение 6 мес. Все инъекции выполнялись подкожно	6 мес.	Общее число участников: 39 человек. Группа лума- сирана: n = 26 (31% женщин; 69% мужчин). Группа плаце- бо: n = 13 (38% женщин; 62% мужчин)	Уменьшение на 64% су- точной экс- креции UОх (на 84% ниже 1,5-кратной верхней гра- ницы). Снижение уровня РОх. рСКФ оставалась стабильной. Уменьшение соотношения UОх/Cr
3	Méaux, Франция [16]	2022	КС	Общее число участни- ков: 3	6 мг/кг ежемесячно в течение 3 мес. с последующим снижением до 3 мг/кг ежемесячно у детей с массой менее 10 кг. Все инъекции выполнялись подкожно	10 мес.	Дети младше 2 лет	Снижение уровня РОх. Уменьшение отношения UОх/Cr. Почечная функция оставалась в норме

Продолжение таблицы

№ ис- сле- дова- ния	Авторы, страна	Год пу- бли- кации	Вид иссле- дова- ния	Размер выбор- ки, воз- раст	Способ применения и режим дозирования лумасирана	Пе- риод наблю- дения	Популяция	Исходы
4	Frishberg, Израиль, Франция, Германия, Велико- британия, Нидер- ланды [18]	2021	РКИ	Общее число участни- ков: 52 чело- века, возраст 6–64 года	Дозировки и режимы введения: • 1 мг/кг один раз в мес., • 3 мг/кг один раз в мес., • 3 мг/кг каждые 3 мес. Период наблюдения: не менее 12 недель. Все инъекции выполня- лись подкожно	85 дней, 197 дней	Общее число участников: 52 человека. Здоровые добровольцы: $n = 32$ Группа лума- сирана: $n = 24$ (46% женщин; 54% мужчин). Группа плаце- бо: $n = 8$ (63% женщин; 37% мужчин) Пациенты: $n = 20$ Группа лума- сирана: $n = 17$ (71% женщин; 29% мужчин). Группа плаце- бо: $n = 3$ (33% женщин; 67% мужчин)	Сокра- жение на 75% суточной экскреции UOx (не превышая 1,5-кратной верхней гра- ницы нормы). Уменьшение плазменной концентра- ции POx
5	Sas, Израиль, Франция, Германия, Велико- британия, Нидер- ланды [19]	2022	НРКИ	Общее число участни- ков: 18, возраст 0 мес. — 6 лет	Детям массой <10 кг 6 мг/кг ежемесячно трижды (3 мес.), затем по 3 мг/кг ежемесячно. Детям массой от 10 кг до <20 кг 6 мг/кг ежемесячно трижды (3 мес.), затем по 6 мг/ кг ежеквартально. Дети массой >20 кг 3 мг/кг ежемесячно трижды (3 мес.), затем 3 мг/кг ежеквартально. Все инъекции выполня- лись подкожно	6 мес.	Общее число участников: 18 человек. Все пациенты получали ле- чение лумаси- раном. <10 кг, $n = 3$ , 33% женщин); от 10 до <20 кг, $n = 12$ , 75% женщин); ≥20 кг, $n = 3$ , 0 женщин) Все леченные ( $n = 18$ , 56% женщин)	Уменьшение UOx/Cr на 72% и уровня Рох у детей возрастом <6 лет (на 50% ниже 1,5-кратной верхней границы
6	Khaled Aldabek, США [20]	2022	КС	Общее число участни- ков: 2	6 мг/кг ежемесячно первые 3 мес. Затем 3 мг/кг ежемесячно. Все инъекции выполня- лись подкожно	8 мес.	Два близнеца мужского пола 12 мес.	Заметное уменьшение симптомов
	Lombardi, Франция [21]	2023	КС	Общее число участни- ков: 1	3 мг/кг ежемесячно в течение 3 мес. За- тем прием поддер- живающих доз один раз в 3 мес. начиная через 1 мес. после по- следней нагрузочной дозы. Все инъекции выполнялись подкожно	14 мес.	Мужчина 51 год	Уменьшение концентра- ции SOx и UOx, а так- же кристал- лов оксалата в почках

Продолжение таблицы

№ ис- сле- дова- ния	Авторы, страна	Год пу- бли- кации	Вид иссле- дова- ния	Размер выбор- ки, воз- раст	Способ применения и режим дозирования лумасирана	Пе- риод наблю- дения	Популяция	Исходы
	Sellier-Leclerc, Франция [22]	2023	Серия случаев	Общее число участников: 5, возраст 3–45 лет	Подкожные инъекции лумасирана ежемесячно в течение 3 мес. с последующим поддерживающим дозированием каждые 3 мес. Данные о точной дозировке препарата отсутствуют	13 мес.	Общее число участников: 5 человек. Все пациенты получали лечение лумасираном	Снижение уровня РОх
7	Benedetta Chiodini, Бельгия [23]	2022	КС	Общее число участников: 1	3 мг/кг ежемесячно в течение 3 мес. Затем прием поддерживающих доз один раз в 3 мес. начиная через 1 мес. после последней нагрузочной дозы. Все инъекции выполнялись подкожно	18 мес.	Мальчик 13 лет	Снижение уровней РОх и УОх до нормы. Уменьшение на 70% соотношения УОх/Cr. рСКФ оставалась стабильной (60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
10	Joher, Франция [24]	2022	КС	Общее число участников: 1	Терапия лумасираном до почечной трансплантации	Продолжительность лечения не указана	Женщина 39 лет	Нормализация концентрации сывороточных оксалатов, до почечной трансплантации
11	Poyah, Канада [25]	2021	КС	Общее число участников: 1 (взрослый пациент с ТПН и кожными проявлениями)	Не указано	Продолжительность лечения не указана	40-летняя женщина с ПГ, страдающая терминальной почечной недостаточностью (ХПН) с кожными проявлениями	Уровень оксалатов в плазме крови снизился на 36%, но восстановление функции почек не произошло; прогрессирование внепочечно-го поражения с деформацией «лебединой шеи» и легочной гипертензией

Таблица составлена авторами по данным источников [13, 14, 16, 18–25]

**Примечание:** РКИ — рандомизированное контролированное исследование; НРКИ — нерандомизированное контролированное исследование; КС — клинический случай; ТПН — терминальная почечная недостаточность РОх — оксалаты плазмы; УОх/Cr — соотношение оксалатов в моче и уровня креатинина; УОх — оксалаты мочи; СОх — оксалаты сыворотки; КТх — почечная трансплантация; eGFR — скорость клубочковой фильтрации.

результаты показали уменьшение соотношения экскреции оксалатов и креатинина (UOx:Cr) на 72,0%. Более того, у половины пациентов были достигнуты значения UOx:Cr в пределах половины верхней границы нормы. Уровень POx составил 31,7%. Для оценки влияния терапии лумасираном на ПГ1 были включены шесть клинических исследований.

M.N. Méaux и соавт. [16] в своем исследовании наблюдали трех младенцев с диагнозом ПГ1. Пациенты получали терапию лумасираном, дозы и частота которого подбирались в зависимости от массы тела ребенка. В течение первых 3 месяцев назначали дозу 6 мг/кг в месяц; для младенцев весом до 10 кг эта норма была скорректирована до 3 мг/кг в месяц. Как объяснили M.N. Méaux и соавт., этот метод подчеркивает важность учета факторов, основанных на весе, при определении подходящей дозы лумасирана для младенцев с ПГ1. Пациенту 1 был поставлен диагноз ПГ1 в пренатальном периоде в связи с тем, что у его старшей сестры в возрасте 4 месяцев была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) 5-й стадии. После 10 месяцев наблюдения гиперэхогенность почек у пациента начала снижаться с сохранением функции почек. Пациент 2 с диагнозом ПГ1 был госпитализирован в связи с острой почечной недостаточностью и обезвоживанием в возрасте 2,5 месяца. Уровни креатинина в сыворотке крови составляли 243 мкмоль/л, азота мочевины в крови 19 ммоль/л при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношении UOx:Cr (806 мкмоль/ммоль) и POx (184 мкмоль/л), которые были существенно повышенены. После 9 инъекций соотношение UOx:Cr снизилось более чем на 60% — до 310 мкмоль/ммоль, что почти соответствовало норме. В течение 10-месячного периода наблюдения отмечали резкое снижение уровня креатинина в сыворотке крови, который в конечном счете выровнялся примерно до 120 мкмоль/л (рСКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако нефрокальциноз III степени сохранялся. В связи с наличием нефрокальциноза III степени в возрасте 3,5 месяца пациент 3 был включен в исследование с диагнозом ПГ1. Через неделю соотношение UOx:Cr увеличилось до 2167 мкмоль/ммоль с повышенных 1651 мкмоль/моль по данным биохимического анализа. Уровень POx соответствовал 36 мкмоль/л, что сопровождалось повышенным уровнем гликолята в плазме крови, но нормальной функцией почек (креатинин 30 мкмоль/л, рСКФ 77 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). После первоначального введения наблюдалось быстрое снижение соотношения UOx:Cr до 1640 мкмоль/ммоль. Функция почек оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. После пятой инъекции нефрокальциноз уменьшился с III до II степени. Результаты показывают, что лумасиран эффективен у младенцев и не имеет каких-либо негативных побочных эффектов. Однако, несмотря на хорошую переносимость лумасирана, нельзя полностью избежать возникновения или прогрессирования нефрокальциноза, особенно в его тяжелых формах, даже при назначении терапии в раннем неонатальном периоде или сочетании с традиционными подходами лечения ПГ1 [22].

В исследовании, проведенном K. Aldabek и соавт. [20], основное внимание было уделено двум младенцам-близнецам мужского пола с диагнозом ПГ1,

у которых наблюдали симптомы нефролитиаза и нефрокальциноза. Эти пациенты получали лечение лумасираном начиная с 12-месячного возраста, в течение первых 3 месяцев в начальной дозе 6 мг/кг 1 раз/месяц с последующей коррекцией до 3 мг/кг в месяц. Примечательно, что у мальчиков-близнецов симптомы значительно уменьшились. На основании положительных результатов K. Aldabek и соавт. пришли к выводу, что лумасиран является успешным средством лечения детской ПГ1.

В исследовании B. Chiodini и соавт. [23] один пациент-подросток с ПГ1 получал лечение лумасираном в дозе 3 мг/кг в течение 18 месяцев. У пациента наблюдали быстрое и устойчивое снижение соотношения UOx:Cr в среднем на 70% после приема лумасирана. В течение всего 18-месячного периода наблюдения уровень UOx оставался низким, практически приближаясь к норме. Кроме того, было отмечено быстрое снижение уровня POx, при этом среднее снижение составило примерно 60% после приема лумасирана. Расчетная скорость клубочковой фильтрации не претерпела существенных изменений за весь срок лечения, варьируя в диапазоне от 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на исходном уровне до 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 18 мес.

В исследовании Y. Lombardi и соавт. [21] изучалась эффективность терапии лумасираном у 51-летнего пациента с ПГ1, у которого наблюдался рецидив оксалатной нефропатии после изолированной почечной трансплантации. Лекарственная терапия включала подкожное введение лумасирана в дозировке 3 мг/кг. В общей сложности каждый месяц делались 3 инъекции, затем инъекции проводились каждые три месяца. После начала приема лумасирана наблюдалось снижение концентрации оксалата в сыворотке крови (SOx), оксалата в моче и кристаллов оксалата в почках.

Другое исследование, проведенное A.L. Sellier-Leclerc и соавт. [22], включало 5 пациентов с генетически подтвержденной ПГ1, перенесших изолированную почечную трансплантацию. Пациенты со средним возрастом 26 лет (3–45 лет) получали терапию лумасираном в течение 13 мес. (5–17 лет). Результаты показали постоянное и значительное снижение уровня POx у всех пациентов после начала приема лумасирана со 110 (20–150) до 53 (10–72) мкмоль/л на момент почечной трансплантации (KTx) и до 7 (5–26) мкмоль/л через 3 мес. ( $p < 0,05$ ). Таким образом, если уровень POx составляет 80–90 мкмоль/л, полученные данные указывают на то, что изолированная KTx на фоне терапии лумасираном может быть безопасным вариантом лечения больных ПГ1 с почечной недостаточностью.

N. Joher и соавт. [24] наблюдали 39-летнюю женщину с ПГ1 и KTx, которая ранее уже получала терапию лумасираном. Результаты показали, что концентрация SOx нормализовалась еще до операции KTx. Терапия лумасираном привела к благоприятным результатам в виде снижения концентрации SOx и POx, уровня суточной экскреции UOx и процентного соотношения UOx:Cr. Это было достигнуто за счет снижения содержания матричной РНК, кодирующей фермент гликолатоксидазу, регулирующую AGT.

В работе P. Poyah [25] описан клинический случай первичной гипероксалурии 1-го типа у 40-летней женщины с рецидивирующими нефролитиазом в анамнезе.

Терапия лумасираном была назначена спустя 11 мес. на фоне гемодиализа и применения пиридоксина. После 14 мес. высокointенсивного гемодиализа и 3 мес. применения лумасирана не было никаких признаков восстановления почек, а внепочечное поражение увеличилось с прогрессирующими деформациями «лебединой шеи», снижением систолической функции сердца и легочной гипертензией. Пациент был внесен в список ожидания на трансплантацию почек и печени.

Основным побочным эффектом, связанным с применением лумасирана, была незначительная преходящая реакция в месте инъекции. Типичные признаки и проявления включали покраснение, изменение цвета кожи и гематому в месте инъекции [18, 23, 25]. В ходе исследований у некоторых пациентов наблюдались незначительные побочные эффекты, включая лихорадку, рвоту, ринит, боль в животе, диарею, анемию, головную боль или случайную передозировку [13]. Предполагается, что лумасиран не оказывает какого-либо клинического воздействия на результаты лабораторных исследований (включая анализы крови и функции печени), ЭКГ или прочие жизненные показатели [23]. Это подтверждает, что терапия лумасираном является безопасным и эффективным методом лечения младенцев, детей младшего возраста и взрослых.

В нашей работе изучались эффективность, безопасность и клинические результаты применения лумасирана при лечении ПГ1. В результате анализа 11 исследований, включая рандомизированные контролируемые исследования, отчеты о клинических случаях и исследования серии случаев, было установлено, что лумасиран, препарат на основе РНК-интерференции, значительно снижает уровень оксалатов как в плазме, так и в моче, улучшает функцию почек и уменьшает нефротицизм у пациентов разного возраста, включая взрослых и детей. Установлено, что у большинства пациентов уровень оксалатов был нормальным или почти нормальным на фоне применения препарата. Препарат в целом хорошо переносился, при этом основным побочным эффектом, о котором сообщалось, были незначительные реакции в месте инъекции. Таким образом, лумасиран представляет собой многообещающий прорыв в лечении ПГ1.

Во всех рассмотренных работах лумасиран неизменно демонстрировал выраженную эффективность в снижении уровня оксалатов, однако наблюдались различия в возрасте пациентов, а также исходной функции почек и режимах дозирования. Как у детей, так и у взрослых было отмечено значительное улучшение и нормализация почечной функции, но младенцам и пациентам с прогрессирующей хронической болезнью почек требовалась корректировка дозы; в исследованиях также продемонстрирована большая вариабельность в значениях ренальных показателей, особенно в отношении прогрессирования нефротицизма.

Лумасиран действует путем подавления гена НАО1, который кодирует гликолатоксидазу — фермент, участвующий в производстве оксалатов [9]. Впоследствии за счет ингибиции гликолатоксидазы количество субстрата, необходимого для производства оксалата, уменьшается, а количество гликолата кальция, более безопасного продукта, увеличивается [17]. В результате снижение выработки оксалатов приводит к снижению

уровня оксалатов в крови и моче [25]. Многочисленные клинические испытания и отчеты о клинических случаях продемонстрировали эти эффекты и их последствия, такие как улучшение функции почек как у детей, так и у взрослых пациентов с ПГ1 [13, 18, 25]. Согласно фармакокинетическим исследованиям лумасиран быстро всасывается и выводится из организма, что делает его безопасным в применении [9].

В ходе III фазы открытого несравнительного исследования (ILLUMINATE-B), проведенного в 2021 году, 18 детей с ПГ1 в возрасте до 6 лет получали лечение лумасираном в течение 6 месяцев и показали быстрое снижение концентрации оксалатов, в конечном итоге достигнув верхней границы нормы [18].

По данным исследования ILLUMINATE-A, образование камней в почках уменьшилось после 6–12 мес. лечения лумасираном у пациентов с ПГ1 в возрасте старше 6 лет [18, 11]. Экскреция оксалатов с мочой также нормализовалась [14].

Более того, эффективность лумасирана оценивали у пациентов различных возрастных групп и лиц с прогрессирующей ХБП в течение 12 месяцев в ходе исследования ILLUMINATE-C [13, 17]. В результате концентрация Рох была значительно снижена. Это может привести к отсрочке необходимости в диализе и трансплантации у пациентов с ХБП, а также улучшить прогноз у тех, кто уже перенес трансплантацию почки [28]. Что касается функции почек, то после нескольких месяцев лечения лумасираном рСКФ оставалась стабильной или даже улучшалась [18, 28].

Подводя итог, можно сказать, что лумасиран может замедлить прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности за счет улучшения функции почек [20, 23]. Однако оптимальные сроки начала приема лумасирана остаются неясными. Хотя раннее начало лечения может помочь предотвратить накопление кристаллов оксалата в почках и других органах и замедлить прогрессирование нефротицизма, у некоторых пациентов оно не предотвращает его полностью [23]. Следовательно, необходимы дополнительные исследования, чтобы понять цель комплексной терапии.

Еще одним важным преимуществом лумасирана является его хорошая переносимость. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были кратковременные, легкие реакции в месте инъекции [14, 18]. У некоторых пациентов наблюдалось по крайней мере одно переносимое незначительное побочное действие, включая лихорадку, рвоту, ринит, боль в животе, инфекцию верхних дыхательных путей, диарею, анемию, ушную инфекцию, головную боль или случайную передозировку, которые быстро прошли в ходе исследования [13]. Многообещающе, что лумасиран не оказывает клинического влияния на результаты лабораторных исследований (включая гематологические и функциональные тесты печени), электрокардиограммы или показатели жизнедеятельности [23]. В ходе исследований не только не сообщалось о серьезных проблемах с безопасностью, таких как прерывание лечения или смерть, связанные с приемом препарата [23], но и не наблюдалось ухудшения каких-либо тяжелых симптомов [15]. Такие симптомы, как усталость, тошнота, снижение аппетита, боль

в костях, снижение подвижности, одышка, почечная колика и другие симптомы, либо уменьшались, либо не изменились во время лечения лумасираном [15].

Несмотря на то что исследования по применению лумасирана для лечения ПГ1 являются многообещающими, все еще существуют некоторые ограничения и области, требующие дальнейшего изучения. Одной из заметных проблем является небольшой размер выборки (один или несколько пациентов) в исследованиях, проведенных ранее описанных в нашей работе. Чтобы получить более глубокое представление о безопасности и эффективности этого метода лечения, необходимо провести более масштабные рандомизированные контролируемые исследования. Также следует провести дополнительные исследования в различных возрастных группах, таких как дети младшего возраста и пожилые люди, а также в конкретных подгруппах пациентов, в том числе с прогрессирующими заболеваниями почек.

Кроме того, нет достаточного количества долгосрочных данных о воздействии лумасирана в течение более чем одного года, что имеет решающее значение для понимания всех преимуществ и потенциальных рисков этой терапии. Оптимальная дозировка и график лечения также еще не определены, особенно для пациентов детского возраста. Хотя раннее начало лечения может предотвратить или уменьшить развитие нефрокальциноза у некоторых детей, оно не устраняет это заболевание полностью.

Несмотря на то что терапия, по-видимому, уменьшает отложение оксалатов в почках, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить ее влияние на экстаренальное отложение оксалатов. С другой стороны, большинство исследований проводилось в специализированных центрах с использованием передовых протоколов лечения ПГ1, что потенциально ограничивает их широкую применимость.

Наконец, комбинированная терапия лумасираном и вспомогательными препаратами может иметь дополнительные преимущества, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять ее потенциал. Для проведения метаанализа требуется больше клинических испытаний. Поэтому мы рекомендуем проводить дополнительные систематические обзоры в дополнение к метаанализу.

В целом, несмотря на то что лумасиран демонстрирует потенциал перспективного средства лечения ПГ1, будущие крупномасштабные исследования или испытания на основе регистров помогут определить его эффективность, безопасность, потенциальные области

применения, оптимальную дозировку для новорожденных или пациентов с поздними стадиями ХБП, а также выяснить, может ли комбинированная терапия надежно предотвратить необходимость трансплантации печени и почек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подчеркивают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности лумасирана, прорывного препарата на основе RNAi, который снижает уровень оксалатов в плазме крови и моче, что приводит к предотвращению повреждения почек при первичной гипероксалурии 1-го типа как у детей, так и у взрослых пациентов. Применение лумасирана сопровождается в основном легкими, транзиторными реакциями в месте инъекции и может использоваться в качестве терапии первой линии при ПГ1.

Препарат продемонстрировал выраженную эффективность в снижении уровня оксалатов, однако есть различия в терапевтических подходах применения препарата у взрослых пациентов и младенцев, а также различные эффекты от воздействия в зависимости от исходной ренальной функции и режимов дозирования. Как у детей, так и у взрослых наблюдали значительное улучшение и нормализацию почечной функции, но младенцам и пациентам с прогрессирующей хронической болезнью почек требовалась корректировка дозы; в исследованиях также продемонстрирована большая вариабельность в значениях ренальных показателей и особенно в отношении прогрессирования нефрокальциноза.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лумасиран может замедлять прогрессирование заболевания почек и потенциально снижать или отсрочивать необходимость их трансплантации при ПГ1, при этом необходимы дополнительные крупномасштабные долгосрочные исследования. Будущие исследования должны быть сосредоточены на определении оптимальных сроков начала терапии, особенно в младенческом возрасте, оценке потенциальных аддитивных эффектов комбинированных стратегий лечения и подтверждении его устойчивых преимуществ и безопасности при долгосрочном наблюдении. Дальнейшие исследования помогут получить основанные на принципах доказательной медицины данные, которые будут способствовать более широкому применению лумасирана в клинической практике, что, в свою очередь, позволит расширить сведения о терапии, долгосрочных прогнозах и исходах у пациентов с ПГ1.

## Литература / References

1. Huang Y, Zhu W, Zhou J, Huang Q, Zeng G. Navigating the Evolving Landscape of Primary Hyperoxaluria: Traditional Management Defied by the Rise of Novel Molecular Drugs. *Biomolecules*. 2024;14(5):511. <https://doi.org/10.3390/biom14050511>
2. Cellini B. A molecular journey on the pathogenesis of primary hyperoxaluria. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2024;33(4):398–404. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000987>
3. Demoulin N, Aydin S, Gillion V, Morelle J, Jadoul M. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2022;79(5):717–27. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.018>
4. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association*. 2012;27(5):1729–36. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078>
5. Amoroso A, Pirulli D, Florian F, Puzzer D, Boniotto M, Crovella S, et al. AGXT gene mutations and their influence on clinical heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. *JASN*. 2001;12(10):2072–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.V12102072>

6. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nature reviews. Nephrology*. 2012;8(8):467–75. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.113>
7. Devresse A, Cochot P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: Designing New Strategies in the Era of Promising Therapeutic Perspectives. *Kidney International Reports*. 2020;5(12):2136–45. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2020.09.022>
8. Gupta A, Somers MJG, Baum MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clinical Kidney Journal*. 2022;15(Suppl. 1):i9–13. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab232>
9. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(2):277–82. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01463-0>
10. Hu B, Zhong L, Weng Y, Peng L, Huang Y, Zhao Y, et al. Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):101. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0207-x>
11. D'Ambrosio V, Ferraro PM. Lumasiran in the Management of Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1: From Bench to Bedside. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2022;15:197–206. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S293682>
12. Hulton SA. Lumasiran: expanding the treatment options for patients with primary hyperoxaluria type 1. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2021;9(7–10):189–98. <https://doi.org/10.1080/21678707.2021.2003779>
13. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *American Journal of Kidney Disease*. 2023;81(2):145–55.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.05.012>
14. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O’Riordan WD, Cochot P, et al. ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(13):1216–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021712>
15. Hulton SA, Groothoff JW, Frishberg Y, Koren MJ, Overcash JS, Sellier-Leclerc AL, et al. Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney International Reports*. 2022;7(3):494–506. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2021.12.001>
16. Méaux MN, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C, Harambat J, Allard L, Bacchetta J. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. *Pediatric Nephrology*. 2022;37(4):907–11. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05393-1>
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
18. Frishberg Y, Deschenes G, Groothoff JW, Hulton SA, Magen D, Harambat J, et al. Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(7):1025–36. <https://doi.org/10.2215/CJN.14730920>
19. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2022;24(3):654–62. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.024>
20. Aldabek K, Grossman OK, Al-Omar O, Fox JA, Moritz ML. Infantile Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated With Lumasiran in Twin Males. *Cureus*. 2022;14(1):e21673. <https://doi.org/10.7759/cureus.21673>
21. Lombardi Y, Isnard P, Chavarot N, Chauvet S, Martinez F, Thervet É, et al. Stiripentol and Lumasiran as a Rescue Therapy for Oxalate Nephropathy Recurrence After Kidney Transplantation in an Adult Patient With Primary Hyperoxaluria Type 1. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023;82(1):113–6.10. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.12.005>
22. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S, Perrin P, Acquaviva-Bourdain C, Levi C, et al. Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(2):517–21. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac295>
23. Chiodini B, Tram N, Adams B, Hennaut E, Lolin K, Ismaili K. Case Report: Sustained Efficacy of Lumasiran at 18 Months in Primary Hyperoxaluria Type 1. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:791616. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.791616>
24. Joher N, Moktefi A, Grimbert P, Pagot E, Jouan N, El Karoui K, et al. Early post-transplant recurrence of oxalate nephropathy in a patient with primary hyperoxaluria type 1, despite pretransplant lumasiran therapy. *Kidney International*. 2022;101(1):185–6. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.10.022>
25. Poyah P, Bergman J, Geldenhuys L, Wright G, Walsh NM, Hull P, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1) Presenting With End-Stage Kidney Disease and Cutaneous Manifestations in Adulthood: A Case Report. *Canadian Journal of Kidney Health Diseases*. 2021;8. <https://doi.org/10.1177/20543581211058931>
26. Garrelfs S, Frishberg Y, Hulton S, Koren M, O’Riordan W, Cochot P, et al. LB002 ILLUMINATE-A, a phase 3 study of lumasiran, an investigational RNAi therapeutic, in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (PH1). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(Supplement 3):gfaa146. LB002. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa146.LB002>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Сара Наджафи — проверка, исследование, подготовка первоначального проекта, написание, редактирование; Фатима Абасабади — исследование, написание, редактирование; Мохаммад Садра Сагафи — проверка достоверности, обработка данных, написание, редактирование черновика рукописи; Фарбод Хосрави — сбор данных, написание, редактирование; Мохаммад Рахманян — исследовательский проект, редактирование статьи, утверждение окончательной версии рукописи, общее руководство проектом.

## ОБ АВТОРАХ

### Сара Наджафи

<https://orcid.org/0000-0003-1218-1817>  
[sara.najafi@gmail.com](mailto:sara.najafi@gmail.com)

### Фатима Абасабади

<https://orcid.org/0000-0003-0846-4320>  
[Fatemeh.abasabadi@gmail.com](mailto:Fatemeh.abasabadi@gmail.com)

### Мохаммад Садра Сагафи

<https://orcid.org/0009-0004-7225-5704>  
[Saghafisadra@gmail.com](mailto:Saghafisadra@gmail.com)

### Фарбод Хосрави

<https://orcid.org/0000-0001-7312-9233>  
[Farbodkhosravi@gmail.com](mailto:Farbodkhosravi@gmail.com)

### Мохаммад Рахманян

<https://orcid.org/0000-0002-0024-1934>  
[mmdrahmanian@gmail.com](mailto:mmdrahmanian@gmail.com)



## ИЗУЧЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ СПОРТСМЕНОК С ПЕРВИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Е.П. Исаева<sup>1,4✉</sup>, П.Л. Окороков<sup>1,2</sup>, С.А. Столярова<sup>1</sup>, И.В. Зябкин<sup>1,4</sup>, М.Р. Исаев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup> Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

**Введение.** Переломы, в особенности низкоэнергетические, чаще встречаются у спортсменок с олиго/аменореей по сравнению со сверстницами без нарушений менструального цикла, что связано с различными гормональными изменениями и нарушением процессов ремоделирования костной ткани.

**Цель.** Оценка состояния метаболизма костной ткани и гормональных показателей в сыворотке крови у высококвалифицированных спортсменок, не достигших 18-летнего возраста, с первичной аменореей и без нарушений менструального цикла.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное одноцентровое исследование с участием 111 юных спортсменок в возрасте 15–18 лет (средний возраст 15,9 [14,9; 16,6] года), входящих в состав сборных команд РФ по 5 видам спорта и проходивших углубленное медицинское обследование в ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» в период с марта 2021 по июль 2023 г. Спортсменки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия первичной аменореи. В группу с первичной аменореей включены 23 спортсменки (средний возраст 15,8 [15,1; 16,3] года); в группу сравнения — 88 спортсменок (средний возраст 15,9 [14,9; 16,6] года) с регулярным менструальным циклом. У спортсменок определялись уровень остеокальцина, С-концевого телопептида ( $\beta$ -CrossLaps), проколагена 1-го типа (P1NP), паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D (25(OH)D3) и активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови. Для оценки гормонального статуса проведена оценка уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и лептина. Оценка полового развития проведена по классификации Tanner, оценка композиционного состава тела — методом биомпеданского анализа. Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Для спортсменок с первичной аменореей характерны более низкие значения массы тела ( $p < 0,0001$ ) и содержания жировой ткани (%) в организме ( $p < 0,0001$ ) по сравнению со сверстницами без нарушений менструального цикла. Анализ уровней ЛГ ( $p = 0,328$ ) и ФСГ ( $p = 0,069$ ) не выявлял статистически значимых различий в исследуемых группах, однако у девочек с первичной аменореей отмечали более низкие уровни эстрадиола 182,0 [123,0; 227,0] и 244,0 [143,5; 518,5] ( $p = 0,002$ ) и лептина 2,1 [1,2; 4,1] и 9,1 [5,1; 14,9] ( $p < 0,0001$ ) по сравнению со спортсменками без нарушений менструального цикла. У спортсменок с первичной аменореей выявлено повышение как маркеров костеобразования (P1NP, остеокальцин), так и костной резорбции ( $\beta$ -CrossLaps и ЩФ) по сравнению со сверстницами без нарушений менструального цикла.

**Выводы.** Для несовершеннолетних спортсменок с первичной аменореей характерно дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела, сопровождающееся снижением содержания жировой ткани в организме, снижением уровня лептина и эстрадиола и сохранной функцией гонадостата, а также повышением маркеров метаболизма костной ткани. Выявленные гормональные и метаболические особенности могут являться значимым фактором риска развития нарушений ремоделирования костной ткани у данной группы спортсменок.

**Ключевые слова:** юные спортсменки; спортивная медицина; первичная аменорея; лептин; гормоны; маркеры костного метаболизма; витамин D

**Для цитирования:** Исаева Е.П., Окороков П.Л., Столярова С.А., Зябкин И.В., Исаев М.Р. Изучение гормонального статуса и метаболизма костной ткани у несовершеннолетних спортсменок с первичной аменореей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):536–541. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-326>

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Развитие персонализированного подхода в ведении несовершеннолетних спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации» (шифр «Дети в спорте-25/27»).

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» (протокол № 1 от 13.02.2025). 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](mailto:dora7474@mail.ru)

**Статья поступила:** 09.06.2025 **После доработки:** 31.07.2025 **Принята к публикации:** 03.09.2025 **Online first:** 16.10.2025

## STUDY OF HORMONAL STATUS AND BONE METABOLISM IN UNDERAGE FEMALE ATHLETES WITH PRIMARY AMENORRHEA

Elena P. Isaeva<sup>1,4✉</sup>, Pavel L. Okorokov<sup>1,2</sup>, Svetlana A. Stolyarova<sup>1</sup>, Ilya V. Zyabkin<sup>1,4</sup>, Maxim R. Isaev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

**Introduction.** Fractures, particularly low-energy ones, are more common in female athletes with oligo/amenorrhea compared to their peers without menstrual disorders. This problem is associated with various hormonal changes and impaired bone remodeling processes.

**Objective.** Assessment of bone metabolism and serum hormonal parameters in highly qualified under-18 female athletes both with primary amenorrhea and without menstrual cycle disorders.

**Materials and methods.** A single-center single-stage study involved 111 young female athletes aged 15–18 years (median age 15.9 [14.9; 16.6] years), who were members of Russian national teams in five sports. All the participants underwent comprehensive medical examination at the Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of FMBA of Russia between March 2021 and July 2023. The athletes were divided into two groups based on the presence of primary amenorrhea. The group with primary amenorrhea included 23 athletes (median age 15.8 [15.1; 16.3] years); the comparison group consisted of 88 athletes (median age 15.9 [14.9; 16.6] years) with a regular menstrual cycle. Serum levels of osteocalcin, C-terminal telopeptide ( $\beta$ -CrossLaps), type 1 procollagen (P1NP), parathyroid hormone (PTH), vitamin D (25(OH)D3), and alkaline phosphatase (ALP) activity were measured. To assess hormonal status, levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, and leptin were evaluated. Sexual maturity was assessed according to the Tanner rating, and body composition was evaluated using bioelectrical impedance analysis. Statistical data processing was performed using the Statistica v. 10.0 software package (StatSoft Inc., USA).

**Results.** Athletes with primary amenorrhea were characterized by lower body weight ( $p < 0.0001$ ) and body fat percentage ( $p < 0.0001$ ) compared to their peers without menstrual disorders. The analysis of LH ( $p = 0.328$ ) and FSH ( $p = 0.069$ ) levels did not reveal statistically significant differences between the study groups; however, the adolescent athletes with primary amenorrhea had lower levels of estradiol 182.0 [123.0; 227.0] and 244.0 [143.5; 518.5] ( $p = 0.002$ ) and leptin 2.1 [1.2; 4.1] and 9.1 [5.1; 14.9] ( $p < 0.0001$ ) compared those without menstrual cycle disorders. The athletes with primary amenorrhea showed an increase in both bone formation markers (P1NP, osteocalcin) and bone resorption markers ( $\beta$ -CrossLaps and ALP) compared to their peers without menstrual disorders.

**Conclusions.** Minors with primary amenorrhea are characterized by disharmonious physical development due to underweight, accompanied by reduced body fat content, decreased levels of leptin and estradiol, preserved gonadostat function, and increased markers of bone metabolism. The identified hormonal and metabolic features may represent a significant risk for impaired bone remodeling in this group of athletes.

**Keywords:** young athletes; sports medicine; primary amenorrhea; leptin; hormones; bone metabolism markers; vitamin D

**For citation:** Isaeva E.P., Okorokov P.L., Stolyarova S.A., Zyabkin I.V., Isaev M.R. Study of hormonal status and bone metabolism in underage female athletes with primary amenorrhea. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):536–541. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-326>

**Funding:** the study was conducted within the framework of the applied research project “Development of a Personalized Approach in Managing Underage Athletes of Russian National Sports Teams” (code “Children in Sports-25/27”).

**Compliance with the ethical principles:** the study was approved by the ethical committee of the Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of FMBA (protocol No. 1 of 13.02.2025). Parents/guardians or legal representatives of the athletes signed voluntary informed consent for participation in the study.

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

✉ Elena P. Isaeva [dora7474@mail.ru](mailto:dora7474@mail.ru)

**Received:** 9 June 2025 **Revised:** 31 July 2025 **Accepted:** 3 Sep. 2025 **Online first:** 16 Oct. 2025

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром относительного дефицита энергии спортсменов (Relative energy deficiency in sport, RED-s) у подростков женского пола часто связан с развитием функциональной гипоталамической аменореи (ФГА) [1, 2]. Продолжительный дефицит энергии сопровождается снижением импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе с последующим нарушением высвобождения лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов из гипофиза, что приводит к снижению уровня эстрadiола и развитию нарушений менструального цикла в виде первичной и вторичной аменореи [3]. Дефицит массы тела и в особенности жировой ткани у спортсменок с длительно существующим энергодефицитом сопровождается также снижением уровня лептина — гормона жировой

ткани, являющегося важным регулятором функциональной активности гонадостата [4].

Развитие ФГА ассоциировано со снижением интенсивности набора костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и является одним из ведущих факторов риска низкоэнергетических переломов у профессиональных спортсменок, особенно не достигших 18-летнего возраста [1, 5, 6].

Работы по изучению маркеров костного метаболизма и их связи с гормональными показателями у несовершеннолетних высококвалифицированных спортсменок с первичной аменореей немногочисленны и противоречивы [5].

Цель исследования — оценка состояния метаболизма костной ткани и гормональных показателей в сыворотке крови у высококвалифицированных спортсменок, не достигших 18-летнего возраста, с первичной аменореей и без нарушений менструального цикла.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное одноцентровое исследование, в котором участвовали юные спортсменки 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 111 юных спортсменок в возрасте 15–18 лет ( $M_e$  среднего возраста 15,9 [14,9; 16,6] года), представительниц 5 видов спорта (художественная гимнастика, спортивная гимнастика, фигурное катание, софтбол, синхронное плавание), разделенных на две группы в зависимости от наличия первичной аменореи. Первичная аменорея диагностировалась при отсутствии менструаций в 15 лет (при условии развития вторичных половых признаков)<sup>1</sup>.

В группу с первичной аменореей были включены 23 спортсменки (средний возраст 15,8 [15,1; 16,3] года); в группу сравнения — 88 спортсменок (средний возраст 15,9 [14,9; 16,6] года) с регулярным менструальным циклом. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,794$ ) и стадии полового развития, но статистически значимо различались по основным антропометрическим показателям (табл. 1). Антропометрические измерения несовершеннолетних спортсменок включали в себя: измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ оценивался для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Оценка композиционного состава тела осуществлялась методом биоимпедансного анализа (анализатор InBody 570, Южная Корея). Оценка полового развития несовершеннолетних спортсменок проводилась по классификации Tanner.

При оценке полового созревания 21 (92%) спортсменка исследуемой группы и 88 (100%) спортсменок группы сравнения имели завершенное или близкое к завершенному половое развитие. Оценка полового

развития проведена согласно классификации Tanner [7]. Критерии включения участников в исследование: спортсменки сборных команд РФ в возрасте 15–18 лет. Критерии включения в исследуемую группу: наличие первичной аменореи. Критерии включения в группу сравнения: регулярный менструальный цикл, гинекологический возраст >1 года.

Для проведения клинико-лабораторного анализа забор крови осуществляли из периферической вены утром натощак. У всех юных спортсменок определяли уровень остеокальцина (Roche, Швейцария), N-терминального пропептида человеческого проколлагена 1-го типа (P1NP) (Roche, Швейцария), С-концевого телопептида ( $\beta$ -CrossLaps) (Roche, Швейцария), витамина D (25 гидроксикальциферола-25(OH)D3) (Roche, Швейцария) в сыворотке крови (нг/мл); паратиреоидного гормона (ПТГ) (Roche, Швейцария) в сыворотке крови (пмоль/л). Исследование лептина (нг/мл), лютеинизирующего гормона (ЛГ) (МЕ/л), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (в МЕ/л) и эстрадиола (пмоль/л) произведено методом иммуноферментного анализа (производитель Bender MedSystems, Австрия). Исследование  $\beta$ -Cross Laps выполнено методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия). Исследование P1NP, остеокальцина, ПТГ, 25(OH)D3 осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование активности ЩФ в сыворотке крови (Ед/л) выполнено кинетическим калориметрическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Так как изучаемые количественные показатели имели ненормальное распределение (согласно критерию Колмогорова – Смирнова), все данные представлены в виде медианы ( $M_e$ ) и 1-го и 3-го квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применяли критерий

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатели	Группа с первичной аменореей ( $n = 23$ )	Группа с регулярным менструальным циклом ( $n = 88$ )	Уровень статистической значимости, $p$
Возраст, лет	15,8 [15,1; 16,3]	15,9 [14,9; 16,6]	0,794
Рост, м	1,63 [1,56; 1,67]	1,66 [1,61; 1,71]	0,023
SDS роста	0,15 [-1,17; 0,87]	0,66 [-0,06; 1,5]	0,016
Масса тела, кг	46,8 [40,5; 48,8]	60,6 [54,2; 67,7]	<0,0001
ИМТ	17,4 [16,6; 18,2]	21,8 [19,7; 24,0]	<0,0001
SDS ИМТ	-1,34 [-1,69; -0,88]	0,5 [-0,07; 1,14]	<0,0001
Половое развитие: Таннер II–III Таннер IV–V	2 (8%) 21 (92%)	– (–) 88 (100%)	0,059

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:**  $n$  — количество спортсменок; «–» — отсутствие спортсменок со II–III стадиями полового развития по классификации Tanner в данной группе.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации «Аменорея и олигоменорея», 2024. URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/644\\_2?ysclid=mdyjwyzaqy766941934](https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/644_2?ysclid=mdyjwyzaqy766941934)

Манна – Уитни. 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 ( $\chi^2$ ) Пирсона с поправкой Ийтса. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмена. Статистический уровень значимости различий принимали при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для спортсменок с первичной аменореей характерны более низкие значения роста ( $p = 0,023$ ), массы тела ( $p < 0,0001$ ), ИМТ ( $p < 0,0001$ ) и SDS ИМТ ( $p < 0,0001$ ) по сравнению со сверстницами без нарушений менструального цикла.

Анализ уровней гонадотропинов (табл. 2) не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах ( $p = 0,328$  для ЛГ;  $p = 0,069$  для ФСГ), однако у девочек с первичной аменореей отмечали более низкие уровни эстрадиола 182,0 [123,0; 227,0] и лептина 2,1 [1,2; 4,1] по сравнению со спортсменками без нарушений менструального цикла: 244,0 [143,5; 518,5] ( $p = 0,002$ ) и 9,1 [5,1; 14,9] ( $p < 0,0001$ ) соответственно.

При проведении корреляционного анализа установлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и процентным содержанием жировой ткани в организме ( $r_s = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем ЛГ ( $r_s = 0,16$ ;  $p < 0,05$ ) и эстрадиола ( $r_s = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

Оценка параметров метаболизма в костной ткани продемонстрировала, что у спортсменок с первичной аменореей выявлено повышение как маркеров костеобразования Р1НР в 2,5 раза и остеокальцина практически в 2 раза, так и показателей костной резорбции  $\beta$ -CrossLaps и ЩФ по сравнению

со сверстницами без нарушений менструального цикла; соответствующие данные представлены в таблице 2. По уровню ПТГ исследуемые группы статистически значимо не различались ( $p = 0,242$ ). Однако при оценке обеспеченности витамином D у спортсменок с регулярным менструальным циклом зафиксирован более низкий уровень 25(OH)D3 по сравнению с группой первичной аменореи ( $p = 0,001$ ).

При оценке композиционного состава тела у несовершеннолетних спортсменок с первичной аменореей обнаружено статистически значимое снижение содержания жировой ткани в организме (%) по сравнению с группой спортсменок с регулярным менструальным циклом: 10,8 [9,3; 12,8] и 20,5 [16,1; 24,4] ( $p < 0,0001$ ).

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная взаимосвязь умеренной степени выраженности между уровнем лептина и остеокальцина ( $r_s = -0,33$ ), Р1НР ( $r_s = -0,39$ ),  $\beta$ -CrossLaps ( $r_s = -0,45$ ) и ЩФ ( $r_s = -0,43$ ). При этом маркеры метаболизма костной ткани у несовершеннолетних спортсменок не зависели от уровней эстрадиола и гонадотропинов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что переломы, в особенности низкоэнергетические, чаще встречаются у спортсменок с олиго/аменореей по сравнению со сверстницами без нарушений менструального цикла и обычным уровнем физической активности [8]. В настоящее время наличие первичной аменореи рассматривается советом экспертов Международного олимпийского комитета в качестве важного фактора риска, применяемого для стратификации рисков развития синдрома RED-s, в том числе у несовершеннолетних спортсменок [1].

**Таблица 2.** Гормональные показатели и маркеры метаболизма костной ткани у несовершеннолетних высококвалифицированных спортсменок в зависимости от наличия первичной аменореи

Исследуемые показатели	Группа с первичной аменореей ( $n = 23$ )	Группа с регулярным менструальным циклом ( $n = 88$ )	Уровень статистической значимости, $p$
Остеокальцин, нг/мл	92,2 [60,0; 110,0]	49,0 [37,0; 65,0]	<0,0001
P1NP, нг/мл	505,3 [406,8; 750,8]	200,7 [136,0; 244,9]	<0,0001
ЩФ, Ед/л	200,2 [161,7; 285,1]	92,7 [75,3; 127,3]	<0,0001
$\beta$ -CrossLaps, нг/мл	1,78 [1,39; 2,11]	1,27 [0,98; 1,51]	0,0001
ПТГ, пмоль/л	4,6 [2,7; 5,4]	5,0 [3,6; 6,6]	0,242
25(OH)D3, нг/мл	23,5 [13,3; 32,8]	14,3 [11,1; 19,8]	0,001
ЛГ, МЕ/л	2,8 [2,3; 4,1]	3,4 [2,0; 5,8]	0,328
ФСГ, МЕ/л	5,4 [4,6; 6,5]	4,8 [3,5; 6,1]	0,069
Эстрадиол, пмоль/л	182,0 [123,0; 227,0]	244,0 [143,5; 518,5]	0,002
Лептин, нг/мл	2,1 [1,2; 4,1]	9,1 [5,1; 14,9]	<0,0001

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание:  $n$  = количество спортсменок.

Одним из эффективных диагностических инструментов для оценки функционального состояния костной системы в клинической практике является исследование маркеров костного метаболизма [9]. В нашей работе продемонстрировано, что у несовершеннолетних спортсменок с первичной аменореей уровни основных маркеров костного метаболизма оказались повышенными по сравнению со спортсменками без нарушений менструального цикла. Известно, что эстрогены способствуют ингибированию процессов костной резорбции [10], а их дефицит, выявленный у спортсменок с первичной аменореей, приводит к повышению маркеров костной резорбции. В то же время полученные нами результаты не согласуются с данными K. Christo и соавт., которые выявили снижение уровней N-терминального телопептида (NTX) и P1NP у спортсменок с аменореей и низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), объяснив это «замедлением» метаболизма в костной ткани на фоне хронического дефицита энергии у спортсменок [5].

Некоторыми авторами показано, что наличие нарушений менструального цикла у юных спортсменок сопровождается снижением МПКТ, определяемым при проведении рентгеновской денситометрии [5]. Снижение минерализации костной ткани у высококвалифицированных юных спортсменок происходит, несмотря на наличие силовых и интенсивных физических нагрузок, которые оказывают протективный эффект на костную ткань [11].

В нашей работе продемонстрировано, что у спортсменок с первичной аменореей выявлено более низкое значение SDS ИМТ, которое, по данным литературы, является предиктором снижения МПКТ [12]. В группе спортсменок с первичной аменореей преобладали представительницы художественной гимнастики и фигурного катания. В данных видах спорта одним из ключевых факторов достижения успеха является низкая масса тела, ради которой спортсменкам часто приходится прибегать к гипокалорийным несбалансированным диетам, что является одной из причин развития ФГА в рамках RED-s и объясняет наличие первичной аменореи [13]. Так, при обследовании спортсменок 11–17 лет, занимающихся художественной гимнастикой, было выявлено дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела, сопровождающееся уменьшением количества жировой ткани в организме и высокой распространенностью первичной аменореи (38%) [14].

Таким образом, именно SDS ИМТ и дефицит эстрогенов являются ведущими независимыми факторами, способствующими нарушению минерализации и микроархитектоники костной ткани у спортсменок с ФГА. Дефицит массы тела у спортсменок связан с уменьшением количества жировой ткани и циркулирующего в крови лептина. В норме лептин, воздействуя на секреторную активность гонадотрофов, повышает импульсную секрецию ЛГ и в меньшей степени ФСГ [15]. В настоящее время лептин рассматривается в качестве важнейшего эндогенного регулятора и модулятора функций репродуктивной системы, дисфункция которой является ведущим звеном нарушений

ремоделирования костной ткани и снижения МПКТ у спортсменок с RED-s синдромом [1, 17].

Помимо дефицита веса, у спортсменок с нарушениями менструального цикла зафиксированы более низкие показатели роста и SDS роста, что может быть обусловлено снижением секреции инсулиноподобного фактора роста-1 и развитием парциальной резистентности к гормону роста [1, 2].

Важным ограничением данного исследования является то, что большинство спортсменок в обеих исследуемых группах имели дефицит или недостаточность витамина D, что могло повлиять на уровни изучаемых маркеров метаболизма костной ткани. В рамках работы не оценивалось влияние вида спорта на уровни исследуемых маркеров метаболизма костной ткани в связи с небольшим объемом выборки спортсменок с первичной аменореей. Кроме того, несовершеннолетним спортсменкам не проводилось исследование биологического (костного) возраста методом рентгенографии кистей рук. Известно, что именно костный возраст является независимым предиктором уровня маркеров ремоделирования костной ткани, для которых характерно физиологическое повышение на фоне активного роста в период полового созревания [17–19]. Чем больше значения костного созревания, тем меньше ростовой потенциал ребенка и тем ниже уровни маркеров ремоделирования костной ткани.

Дальнейшее изучение особенностей гормонального статуса и маркеров ремоделирования костной ткани и их влияние на МПКТ может иметь большое практическое значение для разработки индивидуального подхода к диагностике нарушений ремодуляции костной ткани и стратификации рисков низкоэнергетических переломов у несовершеннолетних спортсменок с ФГА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие первичной аменореи у несовершеннолетних высококвалифицированных спортсменок с ФГА сопровождается снижением уровней эстрогенов, но не связано с нарушением функции гонадостата. Дефицит массы тела, выявленный у спортсменок с первичной аменореей, обусловлен дефицитом жировой ткани в организме и сопровождается снижением уровня лептина в крови, что может вносить вклад в прогрессирование нарушений репродуктивной системы.

Повышение маркеров метаболизма костной ткани у спортсменок с ФГА может свидетельствовать о нарушениях процессов ремоделирования костной ткани или же является отражением процессов продолжающегося роста и развития подростка. Учитывая данные о негативном влиянии дефицита эстрогенов на МПКТ, несовершеннолетние спортсменки с дефицитом массы тела и ФГА составляют группу риска по развитию низкоэнергетических переломов.

Уточнение влияния повышенных уровней метаболитов костной ткани у спортсменок с аменореей на минеральную плотность и структуру костной ткани, а также риск повышенного травматизма требует проведения дальнейших исследований.

## Литература / References

- 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>
- 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>
- Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(8):3569–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0856>
- de Assis GG, Murawska-Ciałowicz E. Exercise and weight management: the role of leptin — a systematic review and update of clinical data from 2000–2022. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(12):4490. <https://doi.org/10.3390/jcm12134490>
- 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>
- 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>
- 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>
- Ackerman KE, Cano Sokoloff N, de Nardo Maffazioli G, Clarke HM, Lee H, Misra M. Fractures in relation to menstrual status and bone parameters in young athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2015;47(8):1577–86. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000574>
- 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>
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*. 2002;23(3):279–302. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465>
- Duncan CS, Blimkie CJ, Cowell CT, Burke ST, Briody JN, Howman-Giles R. Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2002;34(2):286–94. <https://doi.org/10.1097/00005768-200202000-00017>
- Markou KB, Mylonas P, Theodoropoulou A, Kontogiannis A, Leglise M, Vagenakis A, et al. The influence of intensive physical exercise on bone acquisition in adolescent elite female and male artistic gymnasts. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(9):4383–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031865>
- Безуглов ЭН, Лазарев АМ, Хайтин ВЮ, Барскова ЕМ, Колода ЮА. Влияние занятий профессиональным спортом на менструальную функцию. *Проблемы Репродукции*. 2020;26(4):37–47.  
Bezuglov EN, Lazarev AM, Khaitin VYu, Barskova EM, Koloda YuA. The impact of professional sports on menstrual function. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(4):37–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202604137>
- Евдокимова НВ, Бодрова МВ, Соловьева АС, Салкова ПД, Москвина АР. Особенности физического развития, менструальной функции и композиционного состава тела у детей, занимающихся профессиональным спортом (художественная гимнастика). *Медицина: Теория и Практика*. 2024;9(2):32–9.  
Evodkimova NV, Bodrova MV, Solovyova AS, Salikova PD, Moskvina AR. Features of physical development, menstrual function and body composition in children engaged in professional sports (rhythmic gymnastics). *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(2):32–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.58.20.004>
- Odle AK, Akhter N, Syed MM, Allensworth-James ML, Beneš H, Melgar Castillo Al, et al. Leptin regulation of gonadotrope gonadotropin-releasing hormone receptors as a metabolic checkpoint and gateway to reproductive competence. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;8:367. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00367>
- Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2018;86:18–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.006>
- Chubb SAP, Vasikaran SD, Gillett MJ. Reference intervals for plasma  $\beta$ -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>
- 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>
- 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.

**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. Окороков — сбор материала, критическая интерпретация результатов, редактирование рукописи; С.А. Столярова — создание графических материалов, куриция спортсменов на этапе обследования; И.В. Зябкин — утверждение протокола исследования и финальной версии рукописи; М.Р. Исаев — статистическая обработка материала.

## ОБ АВТОРАХ

**Исаева Елена Петровна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-0927-0288>  
[dora7474@mail.ru](mailto:dora7474@mail.ru)

**Окороков Павел Леонидович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>  
[pokorokov@gmail.com](mailto:pokorokov@gmail.com)

**Столярова Светлана Анатольевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-0199-3089>  
[stolyarovasa@mail.ru](mailto:stolyarovasa@mail.ru)

**Зябкин Илья Владимирович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>  
[dr.zyabkin@gmail.com](mailto:dr.zyabkin@gmail.com)

**Исаев Максим Ростиславович**  
<https://orcid.org/0009-0009-9177-1292>  
[maxim\\_isaev2903@mail.ru](mailto:maxim_isaev2903@mail.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-323>

УДК 616-08-035



## **ТРАВМЫ И ПОВРЕЖДЕНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ СПОРТСМЕНОВ. ТЕРАПИЯ ПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

И.В. Зябкин<sup>1,2</sup>, И.В. Панкратов<sup>1</sup>, А.М. Ковалькова<sup>1</sup>, В.В. Хижникова<sup>1</sup>, Е.В. Завалева<sup>1✉</sup>, В.А. Мухортых<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Введение.** Около 46% травм крупных суставов занимают повреждения коленного сустава, в структуре которых у детей и подростков порядка 15–24% приходится на переднюю крестообразную связку (ПКС). Для сокращения вероятности отдаленных осложнений после травм у несовершеннолетних профессиональных спортсменов, реабилитационного периода и скорейшего возвращения в спорт высших достижений необходимо внедрение в клиническую практику инновационных технологий регенеративной медицины, в том числе с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). Применение PRP имеет ряд преимуществ по сравнению с другими консервативными методами терапии, а именно: являясь ортобиологическим препаратом, PRP представляет собой биологическое вещество собственного организма пациента, способствующее ускорению регенерации с минимальным риском возникновения побочных явлений; это малоинвазивная манипуляция, при соблюдении методики не приводящая к осложнениям. Несмотря на то что PRP-терапия широко применяется при лечении заболеваний и повреждений крупных суставов у взрослой категории пациентов, использование данного терапевтического метода у несовершеннолетних спортсменов изучено недостаточно, в связи с чем и явилось целью настоящей работы.

**Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение профессионального спортсмена с травмой коленного сустава с оценкой функциональных и клинических результатов PRP-терапии. В данной работе продемонстрированы две стандартизированные методики по применению PRP, обозначены преимущества закрытого цикла приготовления PRP: минимизация контакта с внешней средой, снижающего возможные риски инфицирования: сокращение расходных материалов, повышающего экономическую эффективность. Описанный клинический случай травмы ПКС у юниора с полным функциональным и структурным (по данным магнитно-резонансной томографии) восстановлением при проведении PRP-терапии продемонстрировал эффективность, безопасность и хорошую переносимость применения плазмы, обогащенной тромбоцитами. Положительный результат отмечен как клинически (констатация регресса болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале, восстановления функции сустава, положительная динамика провокационных тестов (тест Лахмана и переднего выдвижного ящика)), так и по данным визуализации.

**Выводы.** Применение PRP-терапии при травмах ПКС у несовершеннолетних профессиональных спортсменов является перспективным терапевтическим подходом в ортопедии и спортивной медицине с использованием технологий регенеративной медицины. Закрытый цикл приготовления PRP имеет ряд преимуществ перед открытым, включая экономическую эффективность благодаря минимизации расхода медицинских изделий. Показана безопасность метода при соблюдении требований к его проведению (асептика, антисептика, ультразвуковой контроль и др.) и подтверждена высокая чувствительность магнитно-резонансной томографии в рамках оценки динамики повреждений ПКС.

**Ключевые слова:** спортивная медицина; детские спортивные травмы; повреждения крупных суставов; PRP-терапия; несовершеннолетние спортсмены

**Для цитирования:** Зябкин И.В., Панкратов И.В., Ковалькова А.М., Хижникова В.В., Завалева Е.В., Мухортых В.А. Травмы и повреждения крупных суставов у несовершеннолетних спортсменов. Терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):542–549. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-323>

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания № 124022800121-3 НИР «PRP-терапия при травмах и заболеваниях крупных суставов у юниоров спортивных сборных команд Российской Федерации»; шифр темы: «PRP-терапия при травмах»; код 83.002.24.800.

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» (протокол № 2 от 15.05.2025). От законного представителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, обезличенных медицинских сведений и данных МРТ.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Завалева Елена Валентиновна [zavalevaev@kidsfmba.ru](mailto:zavalevaev@kidsfmba.ru)

**Статья поступила:** 05.03.2025 **После доработки:** 21.07.2025 **Принята к публикации:** 01.09.2025 **Online first:** 24.10.2025

## **INJURIES AND DAMAGE TO LARGE JOINTS IN UNDERAGE ATHLETES. THERAPY WITH PLATELET-RICH PLASMA. A CLINICAL CASE**

Ilya V. Zyabkin<sup>1,2</sup>, Ivan V. Pankratov<sup>1</sup>, Aleksandra M. Kovalkova<sup>1</sup>, Victoria V. Khizhnikova<sup>1</sup>, Elena V. Zavaleva<sup>1✉</sup>, Valeriy A. Mukhortsykh<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

© И.В. Зябкин, И.В. Панкратов, А.М. Ковалькова, В.В. Хижникова, Е.В. Завалева, В.А. Мухортых, 2025

**Introduction.** Approximately 46% of large joint injuries involve damage to the knee joint, among which anterior cruciate ligament (ACL) injuries account for about 15–24% in children and adolescents. In order to reduce the likelihood of long-term complications after injuries in underage professional athletes, shorten the rehabilitation period, and enable a quicker return to elite sports, innovative regenerative medicine technologies should be implemented into clinical practice, including the use of platelet-rich plasma (PRP). In comparison with other conservative treatment methods, PRP offers several advantages. Being an orthobiological agent, PRP is a biological substance derived from the patient's own body, promoting accelerated regeneration with minimal risk of side effects. When performed correctly, this procedure shows minimal invasiveness and does not lead to complications. Although PRP therapy is widely used in treating diseases and injuries of large joints in adult patients, the application of this therapeutic method in underage athletes has not been sufficiently studied, which is the focus of this study.

**Case report.** We present a clinical case of a professional athlete with a knee joint injury, assessing the functional and clinical outcomes of PRP therapy. Two standardized methods for PRP application are demonstrated, highlighting the advantages of a closed-loop PRP preparation system. These include minimized exposure to the external environment, mitigating potential risks of infection, and reduced consumption of materials, enhancing cost-effectiveness. The described clinical case of an ACL injury in a junior athlete, with complete functional and structural recovery (as confirmed by magnetic resonance imaging, MRI), demonstrated the efficacy, safety, and good tolerability of PRP therapy. Positive outcomes were observed both clinically (regression of pain assessed via the visual analog scale, restoration of joint function, and positive dynamics in provocative tests such as the Lachman test and anterior drawer test) and through MRI data.

**Conclusions.** The use of PRP therapy for ACL injuries in underage professional athletes represents a promising therapeutic approach in orthopedics and sports medicine, utilizing regenerative medicine technologies. The closed-loop system for PRP preparation offers several advantages over open-loop systems, including cost-effectiveness due to minimized consumption of medical supplies. The safety of the method is ensured provided that the procedural requirements are met (asepsis, antisepsis, ultrasound guidance, etc.); the high sensitivity of MRI in tracking the dynamics of ACL injuries is confirmed.

**Keywords:** sports medicine; pediatric sports injuries; large joint damage; PRP therapy; underage athletes

**For citation:** Zyabkin I.V., Pankratov I.V., Kovalkova A.M., Khizhnikova V.V., Zavaleva E.V., Mukhortykh V.A. Injuries and damage to large joints in underage athletes. Therapy with platelet-rich plasma. A clinical case. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):542–549. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-323>

**Funding:** this work was conducted as part of State Task No. 124022800121-3, Research Project "PRP therapy for injuries and diseases of large joints in junior members of Russian Federation sports teams"; Theme Code: "PRP therapy for injuries"; Project Code: 83.002.24.800.

**Compliance with ethical principles:** the study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents (Protocol No. 2 of 15.05.2025). Written voluntary informed consent for the publication of the clinical case description, anonymized medical information, and MRI data was obtained from the legal representative.

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

✉ Elena V. Zavaleva [zavalevaev@kidsfmba.ru](mailto:zavalevaev@kidsfmba.ru)

**Received:** 5 Mar. 2025 **Revised:** 21 July 2025 **Accepted:** 1 Sept. 2025 **Online first:** 24 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с проводимой государственной политикой в настоящее время особое внимание уделяется развитию физической культуры и спорта, в том числе юношеского<sup>1,2</sup>. В перечне поручений Президента Российской Федерации<sup>3</sup> Федеральное медико-биологическое агентство выступает головной организацией по медицинскому обеспечению и медико-биологическому сопровождению спортсменов сборных команд Российской Федерации, что наряду со стратегическими национальными приоритетами страны в рамках научно-технологического развития формирует вектор на внедрение инновационных технологий в области спортивной медицины<sup>4</sup>.

В России около 24,3 млн детей систематически занимаются физической культурой, 3,2 млн — в спортивных центрах подготовки; в спорте высших достижений насчитывается порядка 17 тыс. детей. На спортивный травматизм в структуре детских (в возрасте 5–17 лет) повреждений приходится около 35,8% [1]. Лидирующую позицию (порядка 46% от всех повреждений крупных суставов) занимают травмы

коленных суставов. При этом травмы передней крестообразной связки (ПКС) по-прежнему широко распространены как среди профессиональных спортсменов, так и у детей и подростков и являются тяжелой патологией. Их доля составляет порядка 15–24%, а общий уровень травматизма мениска — 5,1 на 100 тыс. юниоров [2, 3]. Травмы верхних конечностей (плечевой, локтевой суставы) часто встречаются у спортсменов (в том числе детского возраста), работающих с поднятыми над головой руками. В 75% случаях они приводят к отстранению от занятий спортом [4], при этом только 5% требуют хирургического вмешательства [5].

Развитие физической культуры и спорта в России способствует росту количества профессиональных спортсменов, что сопряжено с повышением спортивного травматизма и требует внедрения новых терапевтических подходов, включая использование технологий регенеративной медицины, к которым относится и PRP-терапия — применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP).

Плазма, обогащенная тромбоцитами, будучи ортобиологическим препаратом и биологическим веществом собственного организма пациента, позволяет ускорить

<sup>1</sup> Распоряжение Правительства РФ от 24 ноября 2020 года № 3081-р «Об утверждении Стратегии развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2030 года». URL: <https://docs.cntd.ru/document/566430492>

<sup>2</sup> Постановление Правительства РФ от 30 сентября 2021 г. № 1661 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие физической культуры и спорта». URL: <https://base.garant.ru/402891691/>

<sup>3</sup> Перечень поручений Президента Российской Федерации по итогам заседания Совета при Президенте Российской Федерации по развитию физической культуры и спорта от 29.11.2024 № Пр-2500. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/75738>

<sup>4</sup> Указ Президента РФ от 28.02.2024 № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50358>

процесс восстановления и содействовать регенерации, купированию болевого синдрома и сокращению реабилитационного периода, что является немаловажным аспектом при занятиях спортом высших достижений [6, 7]. Кроме того, PRP-терапия при соблюдении правил ее проведения — малоинвазивная методика с минимальным количеством осложнений [8]. Большое количество публикаций посвящено применению плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях суставов у взрослых при остеоартрозе и у профессиональных спортсменов старшей возрастной категории [9, 10], однако исследований по оценке эффективности PRP у несовершеннолетних спортсменов с травмами и повреждениями крупных суставов недостаточно.

В данной работе представлено клиническое наблюдение профессионального спортсмена с травмой коленного сустава с оценкой функциональных и клинических результатов применения PRP-терапии.

### Приготовление плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP)

Травмы и повреждения различных сегментов конечностей, к сожалению, неотъемлемая часть большого спорта: «локоть теннисиста», «локоть гольфиста», повреждение ахиллова сухожилия и подошвенный фасциит, синдром вращательной манжеты плеча, энзопатия приводящих мышц, «колено прыгуна» и «колено бегуна» — это лишь некоторые из заболеваний, при которых успешно применяется PRP [11].

PRP — это плазма крови человека с концентрацией в ней тромбоцитов, превышающей физиологический уровень. Тромбоциты — безъядерные цитоплазматические тельца, которые образуются путем фрагментации предшественников мегакариоцитов. Они циркулируют в крови, экспрессируя гликопротеины на своих клеточных мембранах, и играют ключевую роль в гемостазе и заживлении ран посредством образования фибриновых сгустков [12].

Рядом исследований показано, что количество тромбоцитов у здоровых людей изменяется в течение жизни. Норма тромбоцитов у взрослых обоих полов составляет  $(150-400) \times 10^9 / \text{л}$ . У детей в процессе роста и развития уровень тромбоцитов меняется в зависимости от возраста. Так, у ребенка 1 месяца жизни уровень тромбоцитов составляет  $(208-352) \times 10^9 / \text{л}$ , а в 11 лет —  $(198-340) \times 10^9 / \text{л}$ <sup>5</sup>.

Обогащенную тромбоцитами плазму получают путем отделения тромбоцитов от остальных элементов крови, что достигается с помощью забора определенного количества крови пациента с последующим центрифугированием. Это позволяет получить плазму крови с высоким содержанием тромбоцитов (превышающим норму в 3–10 раз). Окончательная концентрация тромбоцитов может варьировать в зависимости от типа системы [13, 14].

В настоящее время достаточное количество научных работ посвящено рандомизированным клиническим исследованиям применения PRP-терапии при травмах и повреждениях опорно-двигательного аппарата [15, 16], в том числе у профессиональных спортсменов. Однако единой утвержденной методики

инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами, в России нет. С целью стандартизации подхода к применению PRP при травмах и повреждениях крупных суставов у юниоров в ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» утверждены две методики: открытая и закрытая (рис. 1).

При обработке с помощью закрытого цикла тромбоциты не подвергаются воздействию внешней среды после забора крови. Эта система предполагает использование коммерческого набора в сочетании в основном с дополнительным центрифугированием.

Существует много (более 40) протоколов и коммерческих систем для производства PRP; соответствующие данные представлены в таблице.

В работе T.R. Jildeh и соавт. представлены сравнительные характеристики методик приготовления PRP при помощи коммерческих систем. Технические характеристики, стоимость, время обработки и параметры центрифугирования различных доступных в продаже устройств для получения PRP значительно различаются. Врач сам определяет характеристики, которые лучше всего соответствуют его потребностям в PRP [17].

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент А., 16 лет (2007 г. р.), профессиональный спортсмен по пляжному волейболу, наблюдался в травматологическом отделении ФНКЦ детей и подростков ФМБА России с диагнозом: S83.7 Травма нескольких структур коленного сустава. Частичное повреждение передней крестообразной связки левого коленного сустава. W09.3 Падение, связанное с оборудованием спортивной площадки для занятий спортом и спортивных соревнований.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей физиологически, первых самостоятельных родов, масса тела при рождении 3450 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Грудное вскармливание проводилось до 10 месяцев. Психомоторное развитие на первом году жизни по возрасту. Перенесенные инфекционные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Профилактические прививки проводятся согласно национальному календарю вакцинации. Оперативных вмешательств не было.

Из анамнеза заболевания известно, что в марте 2025 г. во время одной из тренировок получил травму левого коленного сустава при падении. Учитывая полученную травму, выраженный болевой синдром, амбулаторно по месту жительства была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) поврежденного сустава: МР-признаки изолированного повреждения ПКС левого коленного сустава (рис. 2А).

На вторые сутки после полученной травмы ребенок был осмотрен врачом — травматологом-ортопедом ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России». *Status localis*: умеренно выраженный отек области левого коленного сустава, симптом баллотирования надколенника положительный, сгибание в суставе ограничено до 90°, обусловленное болевым синдромом. Провокационные тесты (тест Лахмана и переднего выдвижного ящика (ПВЯ)) на данном этапе провести

<sup>5</sup> Норма тромбоцитов в крови. URL: <https://wer.ru/articles/norma-trombotsitov-v-krovi/> (дата обращения: 27.05.2025).



Рисунок подготовлен авторами по данным [8]

**Рис. 1. Методики применения PRP при травмах и повреждениях крупных суставов у несовершеннолетних спортсменов**

не удалось из-за выраженного болевого синдрома. Оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), предусматривающей измерение интенсивности боли по 10-балльной шкале, где 0 баллов — отсутствие боли, 10 баллов — максимально выраженный болевой синдром, составила 5 баллов. На основании данных анамнеза заболевания, жалоб, данных объективного осмотра, результатов обследования выставлен диагноз: изолированное повреждение передней крестообразной связки левого коленного сустава.

**Тактика ведения и лечения.** С целью уменьшения болевого синдрома и стимуляции регенерации поврежденных тканей пациенту была выбрана стратегия консервативного лечения: иммобилизация коленного сустава (тутор в течение 2 недель); местное лечение: гель Троксерутин (в течение 2 недель), холод (3 дня); использование шарнирного ортеза с постепенным увеличением угла сгибания на 15–30° каждые 3 дня; исключение бега и прыжков; курс PRP-терапии (3 инъекции с интервалом в 7 дней) и контрольная МРТ через 6 месяцев после проведенного курса PRP-терапии.

**PRP-терапия.** В соответствии с разработанным и внедренным на базе ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» протоколом по отбору кандидатов для проведения PRP-терапии с целью своевременного выявления признаков системного воспаления и других состояний, при которых проведение данной терапии было бы противопоказано, перед началом курса PRP пациент был оценен по критериям включения, в том числе: результатам общеклинического

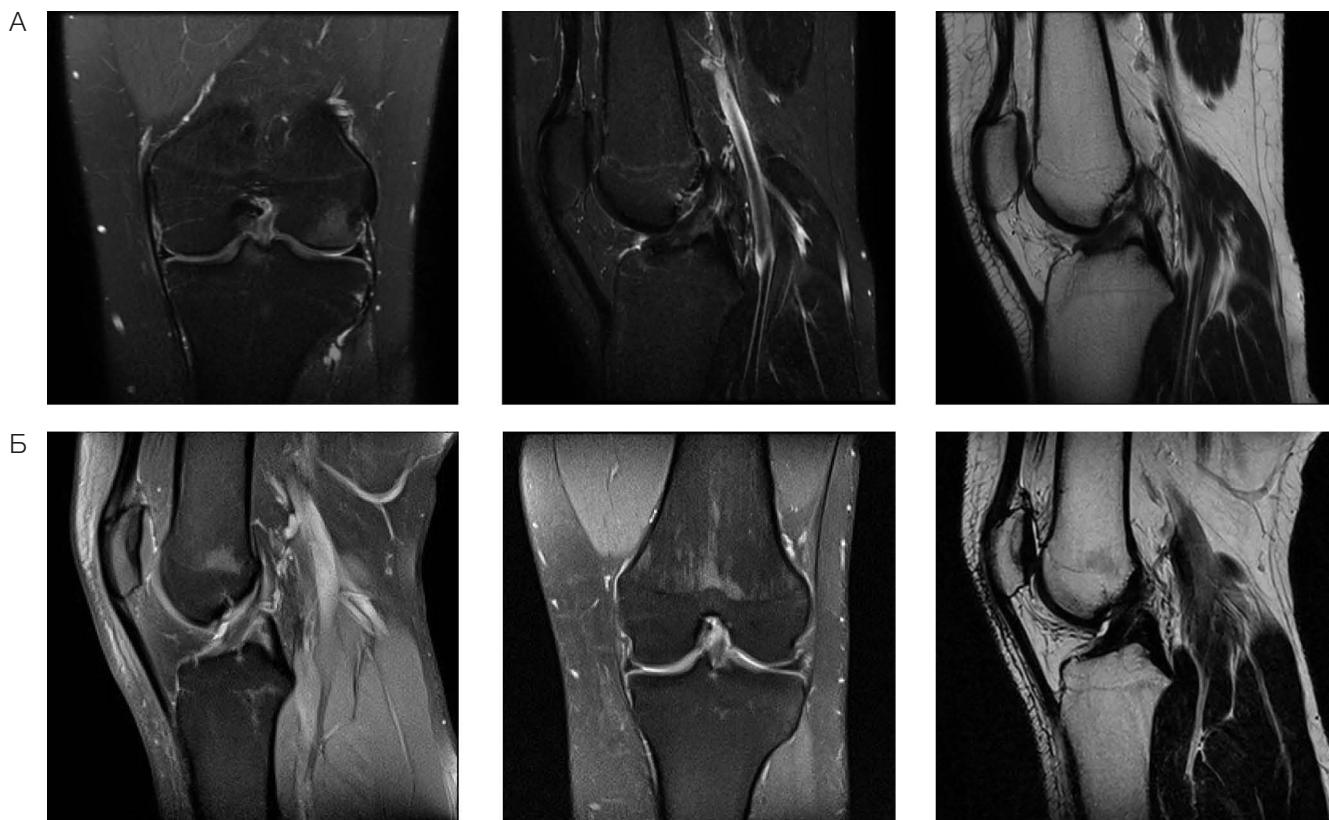
анализа крови (ОАК) и уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок, СРБ). Кроме того, с целью исключения возможных противопоказаний к манипуляции (в том числе наличие острого воспалительного процесса, тромбоцитопении) перед каждой инъекцией выполнялась оценка ОАК. Учитывая нормальные значения лабораторных показателей и отсутствие отклонений по другим критериям включения, спортсмену проведен курс PRP-терапии, состоящий из трех инъекций с интервалом в 7 дней.

Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы была выбрана закрытая методика с применением системы двойного шприца: из медиальной локтевой вены производили забор 15 мл цельной крови в пробирки Arthrex, которую центрифугировали на 1500 об/мин в течение 5 мин на центрифуге Rotofix 32A. После разделения компонентов крови сформированный слой плазмы, обогащенный тромбоцитами (около 5,0 мл), переносили из наружного шприца во внутренний. Часть полученного материала (около 1,0 мл) была направлена в клинико-диагностическую лабораторию для определения концентрации тромбоцитов, где было отмечено двукратное увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Инъекции PRP вводили чрескожно, под контролем системы ультразвуковой визуализации. Процедура проводилась в асептических условиях после обработки места инъекции кожным антисептиком в положении пациента лежа на спине, сгибая колено под углом 90°; инъекцию выполняли в полость коленного сустава латеральным

Таблица. Методы обработки плазмы, обогащенной тромбоцитами, в местах оказания медицинской помощи

Наименование коммерческого набора	Заявленное увеличение тромбоцитов (раз)	Кратность увеличения тромбоцитов (раз)	Время центрифугирования (мин)	Основные преимущества	Недостатки
ProofPoint	Нет данных	5,2	49	Более чем в 4 раза увеличение количества тромбоцитов в плазме	Перенос при помощи шприца, открытая система; 2 этапа центрифугирования
AcCELLerated	4	5,2	18	Более чем в 4 раза увеличение количества тромбоцитов в плазме	Нет
Arthrex	2–3	4,2	15	Сокращение времени обработки; более чем в 4 раза увеличение количества тромбоцитов в плазме	Непостоянное увеличение количества тромбоцитов
Celling	Нет данных	2,7	29	Удобство использования	Непостоянное увеличение количества тромбоцитов
Terumo	3,62	4,1	24	Более чем в 4 раза увеличение количества тромбоцитов в плазме	Изменчивость результатов

Таблица подготовлена авторами по данным [17]



Снимок предоставлен авторами

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого коленного сустава: А — после травмы; Б — после лечения

доступом. PRP-терапию пациент перенес удовлетворительно, патологических реакций на введение не отмечалось.

**Результаты терапии.** После проведенного курса PRP-терапии ребенок отметил улучшение функции коленного сустава в виде снижения болевого синдрома (ВАШ — 3 балла), улучшения функции сгибания, снижения явлений дискомфорта в левом коленном суставе при выполнении физических упражнений.

На контрольном осмотре через 6 недель: отек области коленного сустава регрессировал полностью, сгибание в суставе восстановлено в полном объеме, отсутствие болевого синдрома (ВАШ — 1 балл). Отмечается небольшая хромота при опоре на травмированную конечность. Провокационные тесты (тест Лахмана и ПВЯ) сомнительные, однако признаков выраженной нестабильности не выявлено. Что немаловажно для спортсмена, отмечено постепенное возвращение к прежней спортивной нагрузке, в том числе к занятиям бегом и езде на велосипеде. Через 5 месяцев после травмы пациент смог приступить к занятиям в тренажерном зале (жим ногами вес 120 кг).

Контрольный осмотр через 6 месяцев после травмы: пациент ходит самостоятельно, уверенно, без хромоты. Отек области левого коленного сустава отсутствует, надколенник по средней линии. Симптом баллотирования отрицательный, тесты Лахмана и ПВЯ отрицательные, симметричные с обеих сторон. Субъективных и объективных признаков нестабильности коленного сустава не определяется, ВАШ — 0 баллов. По данным проведенной контрольной МРТ: восстановление структуры передней крестообразной связки (рис. 2Б).

Таким образом, на данном клиническом случае продемонстрирована эффективность, безопасность и хорошая переносимость применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при травме ПКС у несовершеннолетнего профессионального спортсмена. При этом положительный результат отмечен как клинически, что выражается в регрессе болевого синдрома, оцениваемого по ВАШ, восстановлении функции сустава, положительной динамике провокационных тестов (тест Лахмана и ПВЯ), так и по данным визуализации в виде восстановления анатомической целостности связки, что подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору тактики лечения пациентов, в частности спортсменов с травмами и повреждениями крупных суставов. Полученные результаты согласуются с современными данными литературы, указывающими на перспективность терапевтических подходов в ортопедии и спортивной медицине с использованием технологий регенеративной медицины.

## ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Повреждение передней крестообразной связки по-прежнему является распространенной и тяжелой травмой среди профессиональных спортсменов и любителей спорта [2]. Из-за высокой степени вовлеченности ПКС в подвижность и стабильность колена ее травмы и повреждения представляют особый интерес

для специалистов в области спортивной медицины ввиду необходимости снижения реабилитационного периода, вероятности долгосрочных осложнений, склонности восстановления и возвращения спортсменов в спорт высшего мастерства. В данном контексте особое место в ортопедической области занимают технологии регенеративной медицины, в том числе применения плазмы, обогащенной тромбоцитами. Большое количество публикаций посвящено применению PRP-терапии, показывающей положительные результаты в виде купирования болевого синдрома, стимулирования регенерации тканей и ускорения процессов заживления у пациентов с травмами опорно-двигательного аппарата [18]. PRP-терапия является малоинвазивным методом, который может применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексе с консервативным лечением. Для верной оценки эффективности применения PRP необходимо комплексное и динамическое клинико-инструментальное обследование. Тщательный сбор анамнеза, оценка болевого синдрома и физикального исследования позволяют определить наиболее целесообразные инструментальные методы диагностики. Некоторые исследования при повреждениях связочного аппарата коленного сустава у детей отдают приоритет в диагностике магнитно-резонансной томографии [19].

Действительно, МРТ широко используется для оценки травм колена, однако точность МРТ при повреждениях различных структур коленного сустава остается неизвестной. Между тем при травмах ПКС доказана высокая чувствительность вышеизданного метода — 90,4% [20].

В приведенном клиническом примере применение PRP при травме ПКС у несовершеннолетнего профессионального спортсмена показало хорошие результаты как в части купирования болевого синдрома, так и в восстановлении функциональных способностей поврежденной конечности. Необходимо отметить, что данный метод является безопасным при соблюдении требований к его проведению (асептика, антисептика, ультразвуковой контроль и др.), малозатратным благодаря использованию собственной плазмы пациента и приносящим быстрый результат. Применение закрытого цикла при проведении PRP позволило минимизировать возможные риски, а также сократить использование расходных материалов и время на перенос PRP между пробирками, что сказывается на экономической составляющей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены стандартизованные методики PRP-терапии при травмах и повреждениях крупных суставов у несовершеннолетних спортсменов. Проведена оценка эффективности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при повреждении ПКС у профессионального спортсмена, занимающегося пляжным волейболом. Теоретически обоснован комплекс триггерных точек, на основании которых целесообразно отслеживать динамику изменений при проведении PRP-терапии при травмах ПКС, а именно: клинической картины, включая оценку болевого синдрома по ВАШ,

данных физикального обследования, результатов специфических функциональных тестов — теста Лахмана и ПВЯ, а также МРТ-диагностики. Представленный клинический случай показал эффективность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, с положительной динамикой по результатам обследования методами лучевой диагностики вплоть до полного восстановления структуры передней крестообразной связки в течение 6 месяцев.

Учитывая имеющийся отечественный и международный опыт применения PRP при заболеваниях

и травмах крупных суставов у старшей когорты населения, а также полученные результаты в рамках рассмотренного клинического случая, перспективным является продолжение применения PRP у несовершеннолетних спортсменов с травмами и повреждениями крупных суставов с последующей оценкой эффективности предложенного метода относительно локализации, вида поврежденной ткани и срока давности травмы, а также реабилитационного периода с фиксацией динамики клинических и функциональных изменений.

## Литература / References

1. Рябов ВП, Нуруллин ИФ, Курмаев ЗФ, Сунгатуллин РИ, Белов АМ *Профессиональные травмы и заболевания у спортсменов*. Казань: Казанский федеральный университет; 2017. Rjabov VP, Nurullin IF, Kurmaev ZF, Sungatullin RI, Belov AM *Professional injuries and diseases in athletes*. Kazan: Kazan Federal University; 2017 (In Russ.).
2. Campbell CJ, Carson JD, Diaconescu ED, Celebrini R, Rizzato MR, Godbout V, et al. Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine position statement: Neuromuscular training programs can decrease anterior cruciate ligament injuries in youth soccer players. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2014;24:263–7. <https://doi.org/10.1097/jsm.0000000000000068>
3. Mitchell J, Graham W, Best TM, Collins C, Currie DW, Comstock RD, et al. Epidemiology of meniscal injuries in US high school athletes between 2007 and 2013. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016;24:715–22. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3814-2>
4. McFarland EG, Wasik M. Epidemiology of collegiate baseball injuries. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 1998;8(1):10–3. <https://doi.org/10.1097/00042752-199801000-00003>
5. Fleisig GS, Andrews JR, Cutter GR, Weber A, Loftice J, McMichael C, et al. Risk of serious injury for young baseball pitchers: a 10-year prospective study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2011;39:253–7. <https://doi.org/10.1177/0363546510384224>
6. Bray CC, Walker CM, Spence DD. Orthobiologics in pediatric sports medicine. *Orthopedic Clinics of North America*. 2017;48(3):333–42. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2017.03.006>
7. Godek P. High-volume PRP therapy. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2022;24(1):43–60. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.7806>
8. Маланин ДА, Трегубов АС, Демещенко МВ, Черезов ЛЛ. *PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов*. Волгоград: Издательство ВолГГМУ; 2018. Malanin DA, Tregubov AS, Demeshenko MV, Cherezov LL. *PRP-therapy for osteoarthritis of large joints*. Volgograd: VolgGGMU Publishing House; 2018 (In Russ.).
9. Xiong Y, Gong C, Peng X, Liu X, Su X, Tao X, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1204144. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1204144>
10. Pontes de Macedo A, Santos Duarte Lana JF, Pedrozo CM, Corrêa Bottene I, De Medeiros JRM, Da Silva LQ. The regenerative medicine potential of PRP in elite athlete injuries. *Fortune Journal of Rheumatology*. 2020;2:16–26. <https://doi.org/10.26502/fjr.26880014>
11. Ficek K, Kamiński T, Wach E, Cholewiński J, Cięszczyk P Application of platelet-rich plasma in sports medicine. *Journal of Human Kinetics*. 2011;30:85–97.
12. Herdea A, Struta A, Derihaci R, Ulici A, Costache A, Furtunescu F, et al. Efficiency of platelet-rich plasma therapy for healing sports injuries in young athletes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(3):1–6. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11139>
13. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*. 2009;37(11):2259–72. <https://doi.org/10.1177/036354650934992>
14. Medina-Porqueres I, Martin-Garcia P, Sanz-De-Diego S, Gomez-Caceres A, Moya-Torrecilla F, Reyes-Eldblom M, et al. Clinical and functional outcome of meniscal injuries treated with platelet-rich plasma: a single-center case series. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(12):7118. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127118>
15. Zayni R, Thaunat M, Fayard JM, Hager JP, Carrillon Y, Clechet J, et al. Platelet-rich plasma as a treatment for chronic patellar tendinopathy: comparison of a single versus two consecutive injections. *Muscles, Ligaments Tendons Journal*. 2015;5(2):92–8.
16. Charousset C, Zaoui A, Bellaiche L, Bouyer B. Are multiple platelet-rich plasma injections useful for treatment of chronic patellar tendinopathy in athletes? A prospective study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2014;42(4):906–11. <https://doi.org/10.1177/0363546513519964>
17. Jilgdeh TR, Su CA, Vopat ML, Brown JR, Huard J. A review of commercially available point-of-care devices to concentrate platelet-rich plasma. *Cureus*. 2022;14(8):e28498. <https://doi.org/10.7759/cureus.28498>
18. Zhang JY, Fabricant PD, Ishmael CR, Wang JC, Petriglano FA, Jones KJ. Utilization of platelet-rich plasma for musculoskeletal injuries: an analysis of current treatment trends in the United States. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2016;4(12):2325967116676241. <https://doi.org/10.1177/2325967116676241>
19. Askenberger M, Arendt EA, Ekström W, Voss U, Finnbogason T, Janarv PM. Medial patellofemoral ligament injuries in children with first-time lateral patellar dislocations: a magnetic resonance imaging and arthroscopic study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(1):152–8. <https://doi.org/10.1177/0363546515611661>
20. Li X, Hou Q, Zhan X, Chang L, Ma X, Yuan H. The accuracy of MRI in diagnosing and classifying acute traumatic multiple ligament knee injuries. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23:43. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04976-1>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.В. Зябкин — концептуализация, разработка методологии исследования; И.В. Панкратов — руководство и коорденирование исследованием; А.М. Ковалькова — создание черновика рукописи; В.В. Хижникова — редактирование рукописи; Е.В. Завалева — администрирование проекта; В.А. Мухортых — администрирование данных.

### ОБ АВТОРАХ

**Зябкин Илья Владимирович**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>  
[zyabkin@kidsfmba.ru](mailto:zyabkin@kidsfmba.ru)

**Панкратов Иван Владимирович**  
<https://orcid.org/0009-0007-6665-6394>  
[pankratoviv@kidsfmba.ru](mailto:pankratoviv@kidsfmba.ru)

**Ковалькова Александра Маратовна**  
<https://orcid.org/0009-0000-6070-0947>  
[gimadeeva.alexandra@yandex.ru](mailto:gimadeeva.alexandra@yandex.ru)

**Хижникова Виктория Валерьевна**  
<https://orcid.org/0009-0009-6101-7299>  
[adm@kidsfmba.ru](mailto:adm@kidsfmba.ru)

**Завалева Елена Валентиновна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-5305-9394>  
[zavalevaev@kidsfmba.ru](mailto:zavalevaev@kidsfmba.ru)

**Мухортых Валерий Алексеевич**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-8549-9493>  
[valera-89@yandex.ru](mailto:valera-89@yandex.ru)



## ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ОРТОДОНТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И ВЫНОСЛИВОСТЬ СПОРТСМЕНОВ-ЕДИНОБОРЦЕВ ВЫСОКОГО КЛАССА

Ж.И. Русак<sup>1</sup>, А.Л. Багинский<sup>1✉</sup>, Е.В. Милашенко<sup>2</sup>, В.В. Петрова<sup>3</sup>, А.А. Артамонов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>3</sup> Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

<sup>4</sup> Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

**Введение.** Проблемы со здоровьем полости рта, такие как кариес зубов, заболевания пародонта и неправильный прикус, могут вызывать боль, дискомфорт и системные проблемы со здоровьем, что, в свою очередь, может негативно сказаться на работоспособности и выносливости спортсмена. Наряду с этим существует и необходимость разработки комплексных стоматологических программ для профессионального спорта.

**Цель.** Определение статистически значимых различий параметров работоспособности у спортсменов-единоборцев для разработки мероприятий по коррекции стоматологического статуса у высококвалифицированных спортсменов.

**Материалы и методы.** Проведен математико-статистический анализ диперсонализированных медицинских данных результатов углубленного медицинского обследования спортсменов высокого класса. Обработаны данные 1887 представителей спортивных единоборств ( $n = 1887$ ; мужчины  $n = 1190$ ; женщины  $n = 697$ ). Выборка была разделена на 2 группы: спортсмены без стоматологической патологии — группа «0» ( $n = 791$ ;  $M_e$  среднего возраста 21,00 [19,00; 25,00]); спортсмены со стоматологическими диагнозами — группа «1» ( $n = 1096$ ;  $M_e$  среднего возраста 19,00 [17,00; 24,00]). В работе учитывали также диагнозы эндокринолога и гастроэнтеролога. Анализировали морфометрические характеристики и физиологические показатели нагрузочного тестирования. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.0.

**Результаты.** Выявлено значительное влияние стоматологических заболеваний на физическую работоспособность и выносливость. Наличие стоматологического диагноза (группа «1») связано со статистически значимыми различиями ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой спортсменов без стоматологического диагноза (группа «0»), по ряду физиологических показателей характеризующих физическую выносливость и работоспособность: дыхательный коэффициент  $R(0) = 1,05$  [1,03; 1,09],  $R(1) = 1,04$  [1,03; 1,07]; частота сердечных сокращений на уровне анаэробного порога  $ЧСС_{Ап}(0) = 110,00$  [100,00; 122,00],  $ЧСС_{Ап}(1) = 114,00$  [102,00; 126,00]; частота сердечных сокращений на уровне анаэробного порога  $ЧСС_{Пано}(0) = 143,00$  [132,00; 154,00],  $ЧСС_{Пано}(1) = 147,00$  [134,00; 158,00]; частота сердечных сокращений на пике нагрузки  $ЧСС_{Пик}(0) = 151,00$  [144,00; 160,00],  $ЧСС_{Пик}(1) = 152,00$  [144,00; 163,00]; частота сердечных сокращений на 3-й минуте восстановления  $ЧСС_{3\text{ мин.}}(0) = 91,00$  [82,00; 101,00],  $ЧСС_{3\text{ мин.}}(1) = 93,00$  [84,00; 102,00]; мощность ступени, на которой достигнут уровень порога анаэробного обмена,  $Мощ_{Пано}(0) = 190,00$  [165,00; 230,00],  $Мощ_{Пано}(1) = 200,00$  [165,00; 240,00].

**Выводы.** Стоматологические заболевания снижают работоспособность спортсменов, особенно на субмаксимальных уровнях нагрузки, что может негативно сказываться на тренировочном процессе и соревновательных результатах в боевых искусствах. В связи с этим рекомендованы комплексная программа профилактики и регулярные стоматологические осмотры как обязательная часть подготовки, особенно в контактных видах спорта. На основании анализа результатов исследования предложено использовать индивидуальные элайнеры для предотвращения избыточного воздействия на зубы в условиях перегрузок и экстремальных ситуаций.

**Ключевые слова:** стоматология; спортивная медицина; единоборцы; углубленное медицинское обследование; элайнеры; ретроспективное исследование; физическая работоспособность; физическая выносливость

**Для цитирования:** Русак Ж.И., Багинский А.Л., Милашенко Е.В., Петрова В.В., Артамонов А.А. Влияние стоматологических и ортодонтических заболеваний на физическую работоспособность и выносливость спортсменов-единоборцев высокого класса. Медицина экстремальных ситуаций. 2025;27(4):550–557. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-295>

**Финансирование:** работа выполнена в рамках темы FMFR-2024-0042 программы фундаментальных научных исследований РАН.

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено ЛЭК 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:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Багинский Алексей Леонидович [baginskii@inbox.ru](mailto:baginskii@inbox.ru)

**Статья поступила:** 12.03.2025 **После доработки:** 19.07.2025 **Принята к публикации:** 25.08.2025 **Online first:** 07.10.2025

## INFLUENCE OF DENTAL AND ORTHODONTIC DISEASES ON PHYSICAL PERFORMANCE AND ENDURANCE OF HIGH-CLASS COMBAT SPORTS ATHLETES

Zhaklin I. Rusak<sup>1</sup>, Aleksey L. Baginsky<sup>1✉</sup>, Ekaterina V. Milashenko<sup>2</sup>, Victoria V. Petrova<sup>3</sup>, Anton A. Artamonov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russian State Social University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

© Ж.И. Русак, А.Л. Багинский, Е.В. Милашенко, В.В. Петрова, А.А. Артамонов, 2025

**Introduction.** Oral health issues, such as dental caries, periodontal diseases, or malocclusion, can cause pain, discomfort, and systemic health problems, which in turn may negatively affect the performance and endurance of athletes. In this context, the development of comprehensive dental programs for athletes involved in professional sports is a relevant task.

**Objective.** To determine statistically significant differences in performance parameters among combat sports athletes for the development of measures to correct the dental status of highly qualified athletes.

**Materials and methods.** A mathematical and statistical analysis of anonymized medical data on comprehensive medical examination of elite athletes was conducted. Data from 1887 combat sports athletes were processed ( $n = 1887$ ; males  $n = 1190$ ; females  $n = 697$ ). The sample was divided into two groups: athletes without dental pathologies — Group 0 ( $n = 791$ ;  $M_e$  median age 21.00 [19.00; 25.00]); athletes with confirmed dental pathologies — Group 1 ( $n = 1096$ ;  $M_e$  median age 19.00 [17.00; 24.00]). Diagnoses from endocrinologists and gastroenterologists were also taken into account. Morphometric characteristics and physiological parameters from exercise stress testing were analyzed. Statistical analysis was performed using the StatTech v. 4.6.0 software.

**Results.** A significant influence of dental diseases on physical performance and endurance was identified. Compared to the group of athletes without a dental diagnosis (Group 0), the presence of a dental diagnosis (Group 1) was associated with statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) across a range of physiological indicators characterizing physical endurance and performance: respiratory exchange ratio  $R(0) = 1.05$  [1.03; 1.09],  $R(1) = 1.04$  [1.03; 1.07]; heart rate at the aerobic threshold level  $HR_{AeT}(0) = 110.00$  [100.00; 122.00],  $HR_{AeT}(1) = 114.00$  [102.00; 126.00]; heart rate at the anaerobic threshold  $HR_{AT}(0) = 143.00$  [132.00; 154.00],  $HR_{AT}(1) = 147.00$  [134.00; 158.00]; peak heart rate at peak load  $HR_{peak}(0) = 151.00$  [144.00; 160.00],  $HR_{peak}(1) = 152.00$  [144.00; 163.00]; heart rate at the 3<sup>rd</sup> min of recovery  $HR_{3min}(0) = 91.00$  [82.00; 101.00],  $HR_{3min}(1) = 93.00$  [84.00; 102.00]; power output at the level of the anaerobic threshold  $Pwr_{AT}(0) = 190.00$  [165.00; 230.00],  $Pwr_{AT}(1) = 200.00$  [165.00; 240.00].

**Conclusions.** Dental diseases reduce the performance of athletes, in particular at submaximal load levels. This has a negative effect on the training process and competitive results in martial arts. In this regard, a comprehensive prevention program and regular dental checkups are recommended as an essential part of preparation, in particular, in contact sports. The use of individual aligners for mitigating excessive impact on teeth under the conditions of overload and extreme situations is proposed.

**Keywords:** dentistry; sports medicine; combat sports athletes; comprehensive medical examination; aligners; retrospective study; physical performance; physical endurance

**For citation:** Rusak Zh.I., Baginsky A.L., Milashenko E.V., Petrova V.V., Artamonov A.A. Influence of dental and orthodontic diseases on physical performance and endurance of high-class combat sports athletes. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):550–557. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-295>

**Funding:** the work was carried out within the framework of the FMFR-2024-0042 project of the Fundamental Scientific Research Program of the Russian Academy of Sciences.

**Compliance with ethical principles:** the study was approved by the Local Ethical Committee of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (Protocol No. 121 of 23.01.2025). All participants provided signed informed consent for the use of their anonymized medical data in scientific research.

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

✉ Aleksey L. Baginsky [baginskii@inbox.ru](mailto:baginskii@inbox.ru)

**Received:** 20 Mar. 2025 **Revised:** 17 July 2025 **Accepted:** 25 Aug. 2025 **Online first:** 7 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Стоматологические и ортодонтические заболевания представляют собой многогранную проблему, прямо или косвенно влияющую на результаты спортсменов. Заболевания полости рта могут вызывать сильную боль, которая напрямую влияет на способность спортсмена тренироваться и соревноваться [1]. Это особенно актуально в боевых искусствах, где физическая подготовка, концентрация и выносливость имеют решающее значение. Болезни полости рта могут повлиять на способность спортсмена правильно питаться, что приводит к дефициту питательных веществ, отрицательно сказывающимся на физической работоспособности и выносливости. Боль, вызванная кариесом зубов или пародонтозом, может привести к снижению объема тренировок и затруднению участия в соревнованиях. В исследовании K.G. Teixeira и соавт. показано, что у спортсменов с заболеваниями полости рта работоспособность может снизиться до 21% [2]. Неудовлетворительное состояние зубного ряда может привести к системным заболеваниям (сердечно-сосудистые и респираторные осложнения, ухудшающие регенерацию мышц и общую физическую работоспособность) [2]; негативно повлиять на уверенность и качество жизни спортсменов [3], их внешний вид

и социальные взаимодействия, которые крайне важны для поддержания позитивного психического состояния [4]. Помимо этого, есть данные, свидетельствующие о том, что проблемы со здоровьем полости рта могут воздействовать на когнитивные функции, необходимые для стратегического мышления и принятия решений [5].

Цель исследования — определение статистически значимых различий параметров работоспособности у спортсменов-единоборцов для разработки мероприятий по коррекции стоматологического статуса у высококвалифицированных спортсменов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен математико-статистический анализ обезличенных медицинских данных результатов углубленного медицинского обследования (УМО) спортсменов высокого класса не ниже мастера спорта РФ.

В исследовании обработаны данные 1887 ( $n = 1887$ ; мужчины  $n = 1190$ ; женщины  $n = 697$ ) представителей спортивных единоборств: айкидо, армспорта, бокса, борьба, борьба на поясах, вольная борьба, греко-римская борьба, грэпплинг, джиу-джитсу, дзюдо, каратэ, кикбоксинг, кекусинкай, рукопашный бой, сават, самбо, сумо, тайский бокс, тхэквондо, универсальный бой,

ушу. Выборка была разделена на 2 группы: спортсмены без стоматологической патологии (медиана среднего возраста 21,00 [19,00; 25,00]); спортсмены со стоматологическими диагнозами (медиана среднего возраста 19,00 [17,00; 24,00]). Спортсмены, имеющие стоматологический диагноз в перечне К02–К08.9 по классификации МКБ-10, формировали группу «1» ( $n = 1096$ ); не имеющие стоматологического диагноза ( $n = 791$ ) формировали группу «0».

В работе учитывали также диагнозы эндокринолога из перечня МКБ-10: E00–E07, E10–E16, E40–E46, E65–E68, E70–E90; гастроэнтеролога из перечня МКБ-10: K00–K93.

Сопоставляли данные групп по результатам УМО с учетом результатов функционального тестирования на велоэргометре с использованием Рамп-30 протокола (метод нагрузочного тестирования — эргоспирометрия на велоэргометре V-ergoPro: «до отказа» с постепенно нарастающей нагрузкой начиная с 5 Вт).

Критериями включения в исследование являлось прохождение УМО и допуск спортсмена к соревнованиям.

Для последующей обработки выделены следующие количественные показатели:

- рост (см); вес (кг);
- потребление кислорода на уровне порога анаэробного обмена ( $\dot{V}O_2$  ПАНО, мл/мин/кг) — количество кислорода, утилизируемое преимущественно работающими мышцами в единицу времени в момент наступления анаэробного порога;
- потребление кислорода на максимальной ступени нагрузочного тестирования ( $\dot{V}O_2$  ПИК, мл/мин/кг) — количество кислорода, утилизируемое преимущественно работающими мышцами в единицу времени на максимальной достигнутой мощности при тестировании с субмаксимальными нагрузками (при недостижении МПК — максимальное потребление кислорода) либо совпадающее с МПК;
- дыхательный коэффициент ( $R$ , отн. ед.) — соотношение выделяемого углекислого газа к потреблению кислорода, отражающее соотношение окисляемых субстратов, вентиляционно-перфузионные отношения в легких и активность бикарбонатного буфера крови;
- частота сердечных сокращений до нагрузки ( $ЧСС_{до}$ , уд./мин), зависящая от возраста, пола, этапа тренировочного процесса и уровня мастерства;
- частота сердечных сокращений аэробного порога ( $ЧСС_{АП}$ , уд./мин), являющаяся верхней границей индивидуальной аэробной зоны и нижней границей для развивающей зоны интенсивности нагрузки;
- частота сердечных сокращений на уровне анаэробного порога ( $ЧСС_{ПАНО}$ , уд./мин), являющаяся верхней границей развивающей и нижней границей анаэробной индивидуальной зон интенсивности нагрузки;
- частота сердечных сокращений на пике нагрузки ( $ЧСС_{ПИК}$ , уд./мин) — максимально зарегистрированная частота сердечных сокращений при выполнении нагрузки «до отказа»;
- частота сердечных сокращений на 3 минуте восстановления ( $ЧСС_{3\text{ мин}}$ , уд./мин) — обеспечение восстановительных процессов организма, один из критериев оценки тренированности;

- мощность ступени, на которой достигнут уровень порога анаэробного обмена ( $Мощ_{ПАНО}$ , Вт), отражающая абсолютную мощность, которую спортсмен способен развить на уровне порога анаэробного обмена;
- мощность максимальной ступени при тестировании ( $Мощ_{ПИК}$ , Вт), отражающая абсолютную мощность, которую спортсмен способен развить;
- относительная мощность на уровне порога анаэробного обмена ( $Мощ_{ПАНО}/вес$ , Вт/кг) — относительный показатель, учитывающий массу тела спортсмена и позволяющий сравнивать эффективность работы с учетом индивидуальных физических параметров (он особенно важен при оценке спортсменов разного веса, так как дает более точное представление о функциональных возможностях в расчете на единицу массы тела);
- ( $Мощ_{ПИК}/вес$ , Вт/кг) — относительная мощность на пике нагрузки.

Количественные показатели при моделировании в формулах представлены в виде добавления индекса  $X$  к исследуемым параметрам и  $Y$  к анализируемой величине; диагнозы гастроэнтеролога, стоматолога, эндокринолога (наличие диагноза — 1, отсутствие диагноза — 0); пол (0 — женский (Ж), 1 — мужской (М)).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы ( $M_e$ ) и нижнего и верхнего квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] ([IQR]). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — с помощью  $t$ -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнено с помощью  $U$ -критерия Манна — Уитни. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной  $ЧСС_{АП}$  от пола, диагноза гастроэнтеролога, стоматолога, эндокринолога, веса и показателей  $ЧСС_{до}$ ,  $ЧСС_{ПАНО}$ ,  $ЧСС_{3\text{ мин}}$ ,  $Мощ_{ПАНО}$ ,  $Мощ_{ПАНО}/вес$ , разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ниже (табл. 1) представлены результаты описательной статистики для групп спортсменов-единоборцев высокого класса.

Данные таблицы 1 демонстрируют статистически значимые различия между группами спортсменов с наличием стоматологического диагноза (группа «1») и без него (группа «0») по некоторым параметрам. Так,

**Таблица 1.** Описательная статистика количественных переменных в зависимости от наличия стоматологического диагноза

Показатели	Стоматологическое заключение		Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	Группа «0» ( <i>n</i> = 791) $M_e$ [IQR]	Группа «1» ( <i>n</i> = 1096) $M_e$ [IQR]	
Возраст, лет	21,00 [19,00; 25,00]	19,00 [17,00; 24,00]	0,285
Рост, см	174,00 [167,00; 182,00]	173,00 [166,00; 181,00]	0,285
Масса тела, кг	73,00 [63,00; 87,00]	73,00 [63,00; 87,00]	0,852
Потребление кислорода на уровне порога анаэробного обмена ( $VO_2$ ПАНО), мл/мин/кг	31,02 [26,68; 35,45]	31,31 [26,84; 36,11]	0,333
Потребление кислорода на максимальной ступени нагрузочного тестирования ( $VO_2$ ПИК), мл/мин/кг	33,84 [29,59; 38,18]	33,59 [29,01; 38,03]	0,449
Дыхательный коэффициент ( <i>R</i> ), отн. ед.	1,05 [1,03; 1,09]	1,04 [1,03; 1,07]	0,002
Частота сердечных сокращений до нагрузки ( $ЧСС_{до}$ ), уд/мин	78,00 [70,00; 87,00]	81,00 [72,00; 89,00]	<0,001
Частота сердечных сокращений аэробного порога ( $ЧСС_{АП}$ ), уд/мин	110,00 [100,00; 122,00]	114,00 [102,00; 126,00]	<0,001
Частота сердечных сокращений на уровне анаэробного порога ( $ЧСС_{ПАНО}$ ), уд/мин	143,00 [132,00; 154,00]	147,00 [134,00; 158,00]	<0,001
Частота сердечных сокращений на пике нагрузки ( $ЧСС_{ПИК}$ ), уд/мин	151,00 [144,00; 160,00]	152,00 [144,00; 163,00]	0,025
Частота сердечных сокращений на 3-й минуте восстановления ( $ЧСС_{3\text{мин}}$ ), уд/мин	91,00 [82,00; 101,00]	93,00 [84,00; 102,00]	0,017
Мощность ступени, на которой достигнут уровень порога анаэробного обмена ( $Мощ_{ПАНО}$ ), Вт	190,00 [165,00; 230,00]	200,00 [165,00; 240,00]	0,028
Мощность максимальной ступени при тестировании ( $Мощ_{ПИК}$ ), Вт	215,00 [180,00; 260,00]	215,00 [175,00; 260,00]	0,982
Относительная мощность на уровне порога анаэробного обмена ( $Мощ_{ПАНО}/\text{вес}$ ), Вт/кг	2,63 [2,27; 3,01]	2,72 [2,29; 3,16]	0,006
Относительная мощность на пике нагрузки $Мощ_{ПИК}/\text{вес}$ , Вт/кг	2,94 [2,59; 3,31]	2,96 [2,54; 3,36]	0,568

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** IQR — межквартильный размах.

ЧСС до нагрузки была выше в группе «1» ( $M_e = 81,00$  уд/мин) по сравнению с группой «0» ( $M_e = 78,00$  уд/мин,  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась для ЧСС на уровне анаэробного порога ( $ЧСС_{АП}$ ) (114,00 против 110,00 уд/мин,  $p < 0,001$ ) и ЧСС на уровне ПАНО ( $ЧСС_{ПАНО}$ ) (147,00 против 143,00 уд/мин,  $p < 0,001$ ). Эти различия могут указывать на более высокую базовую активацию симпатической нервной системы у спортсменов с проблемами полости рта, что, вероятно, связано с хроническим воспалением или болевым синдромом, вызванным кариесом или пародонтитом.

Исследования других авторов подтверждают, что воспалительные процессы в полости рта могут усиливать системный стресс, повышая уровень кортизола и влияя на сердечно-сосудистую регуляцию [12].

Кроме того, мощность на уровне ПАНО (Вт) и мощность на ПАНО/вес (Вт/кг) оказались выше в группе «1» ( $p = 0,028$  и  $p = 0,006$  соответственно), что может свидетельствовать о компенсаторных механизмах: спортсмены с хронической болью или дискомфортом могут прилагать больше усилий для достижения того же уровня производительности. Однако пиковая

мощность и  $VO_2$  ПИК не показали значимых различий ( $p = 0,982$  и  $p = 0,449$ ), что указывает на ограниченность влияния стоматологических проблем на максимальные аэробные способности.

Для каждого параметра, отражающего работоспособность и выносливость спортсменов, были построены регрессионные модели. Мы руководствовались исключительно результатами статистического анализа и представляем надежные математические модели. На основании определенного коэффициента корреляции судили о силе и тесноте взаимосвязи между исследуемыми параметрами при должном уровне статистической значимости и величине наблюдаемой дисперсии; соответствующие данные представлены в таблице 2.

Наблюдаемая зависимость показателя ЧСС<sub>АП</sub> (уд/мин) описывается следующим уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЧСС АП}} = -18,046 - 4,633 \times X_{\text{М}} + 5,500 \times X_{\text{гастр}} + 1,375 \times X_{\text{стомат}} + 2,219 \times X_{\text{эндок}} + 0,167 \times X_{\text{вес}} + 0,120 \times X_{\text{ЧСС до}} + 0,646 \times X_{\text{ЧСС ПАНО}} + 0,130 \times X_{\text{ЧСС 3 мин}} - 0,079 \times X_{\text{мощПАНО}} + 8,007 \times X_{\text{мощПАНО/вес}}.$$

На основании представленного уравнения регрессионной модели у спортсменов следует ожидать увеличения ЧСС<sub>АП</sub> при наличии диагноза гастроэнтеролога (на 5,500 уд/мин), диагноза стоматолога (на 1,375 уд/мин), диагноза эндокринолога (на 2,219 уд/мин).

Показатель ЧСС<sub>АП</sub> возрастет при увеличении ЧСС<sub>до</sub> на 1 — на 0,120 уд/мин; увеличении массы тела спортсмена на каждый килограмм массы тела на 0,167 уд/мин; увеличении ЧСС<sub>ПАНО</sub> на 1 — на 0,646 уд/мин; увеличении ЧСС<sub>3 мин</sub> на 1 — на 0,130 уд/мин; увеличении Мощ<sub>ПАНО</sub>/вес на 1 — на 8,007 уд/мин. В то же время при увеличении Мощ<sub>ПАНО</sub> следует ожидать уменьшения показателя ЧСС<sub>АП</sub> на 0,079 уд/мин. По результатам регрессионной модели у мужчин следует ожидать уменьшение ЧСС<sub>АП</sub> на 4,633 уд/мин по сравнению с женщинами.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом множественной корреляции  $R_{xy} = 0,830$ ; ( $p < 0,001$ ), что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель позволила предсказать изменение значения показателя ЧСС<sub>АП</sub> с высокой точностью: 68,9% наблюдаемой дисперсии. Оценка зависимости ЧСС<sub>ПАНО</sub> (уд/мин) от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Число наблюдений составило 1887.

Результаты линейной регрессии (табл. 2) подтверждают, что наличие стоматологического диагноза независимо связано с увеличением ЧСС<sub>АП</sub> на 1,375 уд/мин ( $p = 0,017$ ). Хотя этот эффект кажется небольшим, он имеет кумулятивное значение в контексте других факторов, таких как пол (увеличение ЧСС<sub>АП</sub> у мужчин на 4,633 уд/мин,  $p < 0,001$ ), наличие гастроэнтерологического диагноза (увеличение на 5,500 уд/мин,

Таблица 2. Статистическое описание регрессионной модели

Параметры	Величина вклада в уравнение регрессии	Стандартная ошибка среднего значения	t-критерий параметров регрессионной модели	Уровень статистической значимости, $p$
Intercept	-18,046	6,357	2,839	0,005
Пол: М	4,633	0,759	6,105	<0,001
Гастроэнтеролог	5,500	2,389	2,302	0,021
Стоматолог	1,375	0,573	2,398	0,017
Эндокринолог	2,219	1,073	2,069	0,039
Масса тела, кг	0,167	0,074	2,262	0,024
Частота сердечных сокращений до нагрузки (ЧСС <sub>до</sub> ), уд/мин	0,120	0,029	4,174	<0,001
Частота сердечных сокращений на уровне анаэробного порога (ЧСС <sub>ПАНО</sub> ), уд/мин	0,646	0,027	23,870	<0,001
Частота сердечных сокращений на 3-й минуте восстановления (ЧСС <sub>3 мин</sub> ), уд/мин	0,130	0,024	5,470	<0,001
Мощность ступени, на которой достигнут уровень порога анаэробного обмена (Мощ <sub>ПАНО</sub> ), Вт	-0,079	0,029	-2,706	0,007
Относительная мощность на уровне порога анаэробного обмена (Мощ <sub>ПАНО</sub> /вес), Вт/кг	8,007	2,340	3,421	<0,001

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: Intercept — безразмерный показатель.

$p = 0,021$ ) и эндокринологических проблем (увеличение на 2,219 уд/мин,  $p = 0,039$ ). Модель объясняет 68,9% дисперсии ЧСС<sub>Ап</sub> ( $R_{xy} = 0,830$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на высокую предсказательную силу и подтверждает системный характер влияния стоматологических заболеваний.

Интересно, что увеличение мощности на ПАНО связано с уменьшением ЧСС<sub>Ап</sub> (-0,079 уд/мин на 1 Вт,  $p = 0,007$ ), что может отражать лучшую адаптацию сердечно-сосудистой системы к нагрузке у более тренированных спортсменов. Однако рост мощности на ПАНО/вес увеличивает ЧСС<sub>Ап</sub> на 8,007 уд/мин ( $p < 0,001$ ), подчеркивая сложную взаимосвязь между массой тела, силой и сердечной реакцией. Стоит заметить, что, несмотря на значимость выявленных различий в кардиореспираторных показателях, параметры мощности на пике нагрузки не имели статистически значимой разницы между группами. Это может свидетельствовать о том, что кратковременная максимальная работоспособность не страдает, однако выносливость и скорость восстановления ухудшаются, что особенно критично для единоборцев.

Полученные данные согласуются с существующими исследованиями, показывающими, что здоровье полости рта влияет на спортивную работоспособность через несколько механизмов. Во-первых, хроническая боль от кариеса или пародонтита может снижать объем тренировок и концентрацию, что особенно критично в боевых искусствах, где требуется стратегическое мышление [13]. Во-вторых, системное воспаление, вызванное пародонтальными инфекциями, может ухудшать регенерацию мышц и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений [14]. В-третьих, проблемы с питанием из-за боли или утраты зубов могут приводить к дефициту макро- и микронутриентов, снижая выносливость [15].

Исследование, проведенное на основе данных углубленного медицинского обследования (УМО) 1887 спортсменов-единоборцев, выявило значительное влияние стоматологических заболеваний на физическую работоспособность и выносливость. Анализ показал, что наличие стоматологических проблем влечет за собой изменение ряда физиологических показателей, включая частоту сердечных сокращений (ЧСС) в различных фазах нагрузки и восстановления, а также мощность на уровне анаэробного порога (ПАНО). Эти результаты подчеркивают важность здоровья полости рта как фактора, влияющего на спортивные результаты [5], особенно в боевых искусствах, где требуется высокий уровень физической подготовки [8] и концентрации [1, 9].

Выявленная зависимость ЧСС<sub>ПАНО</sub> и ЧСС<sub>пик</sub> от наличия стоматологических заболеваний подтверждает гипотезу о негативном воздействии стоматологических патологий на адаптационные способности спортсменов. Повышенная ЧСС в различных фазах нагрузки может указывать на снижение эффективности энергетического обмена и замедление процессов восстановления, что крайне важно в профессиональном спорте. Регрессионный анализ также показал, что, помимо стоматологических заболеваний, на физиологические параметры спортсменов оказывают влияние заболевания других систем организма, такие как патологии

желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы [10, 11]. Это подтверждает необходимость комплексного медицинского сопровождения спортсменов с акцентом на междисциплинарный подход.

Полученные данные согласуются с результатами аналогичных работ [16, 17] и свидетельствуют о высокой распространенности стоматологических заболеваний, влияющих на физиологические показатели и спортивную результативность, среди спортсменов-единоборцев. Присутствие стоматологических патологий ассоциируется с увеличением нагрузки на сердечно-сосудистую систему [19], что может снижать адаптивные способности организма к физическим нагрузкам и ухудшать процесс восстановления [18, 20–22]. Многие спортсмены не имеют достаточной осведомленности и, как следствие, приверженности к профилактической гигиене полости рта [7], что приводит к игнорированию и обострению проблем со здоровьем ротовой полости [5]. Повышение информированности спортсменов, тренеров и спортивных организаций о важности гигиены полости рта может привести к совершенствованию профилактических мер и улучшению результатов [10]. Использование элайнеров или брекетов для коррекции прикуса, адаптированное под контактный спорт [23], может оказаться хорошей профилактикой ортодонтических проблем. Регулярные стоматологические осмотры и использование защитных средств, таких как индивидуальные спортивные капы, могут помочь предотвратить травмы и заболевания полости рта [1]. Эффективные стратегии укрепления здоровья полости рта необходимы для минимизации влияния на работоспособность [4].

Схожесть психофизиологического напряжения во время поединка у борцов-единоборцев с состояниями перегрузок у летчиков, космонавтов и военных [10] наводит на мысль о необходимости применения индивидуальных элайнеров в авиакосмической медицине и медицине экстремальных ситуаций.

Выявленные различия подчеркивают необходимость интеграции стоматологической помощи в систему подготовки спортсменов. Отсутствие значимых различий в  $\text{VO}_2$  ПИК и пиковой мощности может указывать на то, что влияние стоматологических заболеваний более выражено на субмаксимальных уровнях нагрузки, характерных для длительных тренировок и соревнований в боевых искусствах. Это согласуется с данными [9], которые показали снижение работоспособности до 21% у спортсменов с плохим здоровьем полости рта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие стоматологического диагноза связано с повышением ЧСС в состоянии покоя, на уровне анаэробного порога и в фазе восстановления, а также с изменением мощности на ПАНО. Эти изменения могут быть обусловлены болевым синдромом, системным воспалением и нарушением питания, что подчеркивает системный характер проблемы. Регрессионная модель показала высокую предсказательную способность, выделив стоматологические заболевания как независимый фактор, влияющий на ЧСС<sub>Ап</sub> наряду с полом, весом и другими медицинскими диагнозами.

Выявлено значительное влияние стоматологических заболеваний на физическую работоспособность и выносливость. Наличие стоматологического диагноза (группа «1») связано со статистически значимыми различиями ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой спортсменов без стоматологического диагноза (группа «0»), по ряду физиологических показателей характеризующих физическую выносливость и работоспособность: дыхательный коэффициент  $R(0) = 1,05$  [1,03; 1,09],  $R(1) = 1,04$  [1,03; 1,07]; частота сердечных сокращений аэробного порога ЧСС<sub>АП</sub>(0) = 110,00 [100,00; 122,00], ЧСС<sub>АП</sub>(1) = 114,00 [102,00; 126,00]; частота сердечных сокращений на уровне анаэробного порога ЧСС<sub>ПАНО</sub>(0) = 143,00 [132,00; 154,00], ЧСС<sub>ПАНО</sub>(1) = 147,00 [134,00; 158,00]; частота сердечных сокращений на пике нагрузки ЧСС<sub>ПИК</sub>(0) = 151,00 [144,00; 160,00], ЧСС<sub>ПИК</sub>(1) = 152,00 [144,00; 163,00]; частота сердечных сокращений на 3 минуте восстановления ЧСС<sub>3 мин</sub>(0) = 91,00 [82,00; 101,00], ЧСС<sub>3 мин</sub>(1) = 93,00 [84,00; 102,00]; мощность ступени, на которой достигнут уровень порога анаэробного обмена Мощ<sub>ПАНО</sub>(0) = 190,00 [165,00; 230,00], Мощ<sub>ПАНО</sub>(1) = 200,00 [165,00; 240,00].

Выявленные закономерности указывают на необходимость включения стоматологических осмотров и профилактических мероприятий в обязательную медицинскую поддержку спортсменов. Регулярные осмотры, своевременное лечение заболеваний полости рта и использование средств защиты, таких как спортивные капы, могут способствовать снижению негативного влияния стоматологических патологий на спортивную работоспособность. На основе статистически значимых различий параметров

работоспособности у спортсменов-единоборцев предложены меры для разработки мероприятий по коррекции стоматологического статуса у высококвалифицированных спортсменов:

1. Необходимость профилактики (регулярные стоматологические осмотры, использование защитных капп и повышение осведомленности спортсменов и тренеров о гигиене полости рта являются ключевыми мерами для минимизации негативного влияния).

2. Комплексный подход (интеграция стоматологической помощи в систему медицинского сопровождения спортсменов должна стать обязательной частью подготовки, особенно в контактных видах спорта).

3. Дальнейшие исследования (необходимы дополнительные исследования для оценки долгосрочных эффектов стоматологических вмешательств и их влияния на когнитивные функции и психологическое состояние спортсменов).

4. Использование индивидуальных элайнеров для предотвращения избыточного воздействия на зубы в условиях перегрузок и экстремальных ситуаций.

Эти выводы и рекомендации могут служить основой для разработки программ профилактики и улучшения спортивных результатов через оптимизацию здоровья полости рта. Использование индивидуальных элайнеров рекомендовано специалистам, чья деятельность связана с перегрузками и экстремальными ситуациями (летчики, космонавты, военные). Индивидуальные элайнеры рассматриваются как средства профилактики и адаптации к реальным и моделируемым условиям изменяющейся силы тяжести применительно к разработке адекватных методов профилактики негативного влияния факторов космического полета.

## Литература / References

1. Gallagher J, Ashley P, Petrie A, Needleman I. Oral health and performance impacts in elite and professional athletes. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2018;46(6):563–8.  
<https://doi.org/10.1111/cdoe.12392>
2. Teixeira KG, Bodanese A, Bandeira JKP, Rezende M. The importance of sports dentistry in the athlete's performance. *Research, Society and Development*. 2021;10(3):e51510313683.  
<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13683>
3. Needleman I, Ashley P, Fine P, Haddad F, Loosemore M, de Medici A, et al. Oral health and elite sport performance. *British Journal of Sports Medicine*. 2015;49(1):3–6.  
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093804>
4. Needleman I, Ashley P, Fine P, Haddad F, Loosemore M, de Medici A, et al. Consensus statement: Oral health and elite sport performance. *The British Dental Journal*. 2014;217(10):587–90.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.1000>
5. Soileau KM, Le A, Bresky I. Effects of oral health problems in athletic performance. *International Journal of Preventive and Clinical Dental Research*. 2024;11(1):10–5.  
[https://doi.org/10.4103/ijpcdr.ijpcdr\\_6\\_24](https://doi.org/10.4103/ijpcdr.ijpcdr_6_24)
6. El Ouali EM, Zouhal H, Bahije L, Ibrahimi A, Benamar B, Kartoubi J, et al. Effects of malocclusion on maximal aerobic capacity and athletic performance in young sub-elite athletes. *Sports*. 2023;11(3):71.  
<https://doi.org/10.3390/sports11030071>
7. Ashley P, Di Iorio A, Cole E, Tanday A, Needleman I. Oral health of elite athletes and association with performance: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*. 2015;49(1):14–9.  
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093617>
8. Tripodi D, Cosi A, Fulco D, D'Ercole S. The impact of sport training on oral health in athletes. *Dentistry Journal*. 2021;9(5):51.  
<https://doi.org/10.3390/dj9050051>
9. Needleman I, Ashley P, Petrie A, Fortune F, Turner W, Jones J, et al. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;47(16):1054–8.  
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092891>
10. Kahatab R, Polyzois I. Enhancing athletic performance: the critical role of oral health in sports. *Evidence-Based Dentistry*. 2025;26:105–6.  
<https://doi.org/10.1038/s41432-025-01157-0>
11. Schulze A, Busse M. Sports Diet and oral health in athletes: a comprehensive review. *Medicina*. 2024;60(2):319.  
<https://doi.org/10.3390/medicina60020319>
12. Pappas E, Nightingale EJ, Simic M, Ford KR, Hewett TE, Myer GD. Do exercises used in injury prevention programmes modify cutting task biomechanics? A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2015;49(10):673–80.  
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093796>

13. Munteanu SE, Scott LA, Bonanno DR, Landorf KB, Pizzari T, Cook JL, et al. Effectiveness of customised foot orthoses for Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*. 2015;49(15):989–94.  
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093845>
14. Crighton AJ. Oral medicine in children. *British Dental Journal*. 2017;223(9):706–12.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.892>
15. Pan Y, Tam JM, Tsoi JK, Lam WY, Huang R, Chen Z, et al. Evaluation of laboratory scanner accuracy by a novel calibration block for complete-arch implant rehabilitation. *Journal of Dentistry*. 2020;102:103476.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103476>
16. Okshah A, Vaddamanu SK, Khalid I, Kota MZ, Udeabor SE, Baig FAH. The impact of bruxism on athletic performance: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Sports Medicine*. 2025.  
<https://doi.org/10.1055/a-2588-0766>
17. Merle CL, Richter L, Challakh N, Haak R, Schmalz G, Needleman I, et al. Orofacial conditions and oral health behavior of young athletes: A comparison of amateur and competitive sports. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2022;32(5):903–12.  
<https://doi.org/10.1111/sms.14143>
18. Huttunen M, Kämppi A, Soudunsaari A, et al. The association between dental caries and physical activity, physical fitness, and background factors among Finnish male conscripts. *Odontology*. 2023;111(1):192–200.  
<https://doi.org/10.1007/s10266-022-00717-5>
19. Sabharwal A, Stellrecht E, Scannapieco FA. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):472.  
<https://doi.org/10.1186/s12903-021-01803-w>
20. Gomes TC, Gomes Moura JL, Baia-da-Silva DC, Lima RR, Rodrigues PA. Twenty-first century knowledge mapping on oral diseases and physical activity/exercise, trends, gaps, and future perspectives: a bibliometric review. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2024;6:1410923.  
<https://doi.org/10.3389/fspor.2024.1410923>
21. Chan CCK, Chan AKY, Chu CH, Tsang YC. Physical activity as a modifiable risk factor for periodontal disease. *Frontiers in Oral Health*. 2023;4:1266462.  
<https://doi.org/10.3389/froh.2023.1266462>
22. Botelho J, Mascarenhas P, Viana J, Proença L, Orlandi M, Leira Y, et al. An umbrella review of the evidence linking oral health and systemic noncommunicable diseases. *Nature Communications*. 2022;13(1):7614.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35337-8>
23. Pavlin D, Anthony R, Raj V, Gakunga PT. Cyclic loading (vibration) accelerates tooth movement in orthodontic patients: A double-blind, randomized controlled trial. *Seminars in Orthodontics*. 2015;21(3):187–94.  
<https://doi.org/10.1053/j.sodo.2015.06.005>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ж.И. Русак — написание черновика рукописи, проведение исследования, редактирование текста, концептуализация; А.Л. Багинский — руководство исследованием, концептуализация, формальный анализ; Е.В. Милашенко — администрирование данных, визуализация; В.В. Петрова — проведение исследования, верификация данных, методология, концептуализация; А.А. Артамонов — написание рукописи, ее редактирование, методология, концептуализация.

## ОБ АВТОРАХ

**Русак Жаклин Ильинична**

<https://orcid.org/0009-0004-8808-3353>

[rusakaa@rambler.ru](mailto:rusakaa@rambler.ru)

**Багинский Алексей Леонидович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

<https://orcid.org/0009-0006-5985-5478>

[baginskii@inbox.ru](mailto:baginskii@inbox.ru)

**Милашенко Екатерина Валерьевна**

<https://orcid.org/0009-0008-7601-6152>

[katronmor34@gmail.com](mailto:katronmor34@gmail.com)

**Петрова Виктория Викторовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

<https://orcid.org/0000-0002-9987-6816>

[vpetrova@fmbcfmba.ru](mailto:vpetrova@fmbcfmba.ru)

**Артамонов Антон Анатольевич**, PhD, ст. науч. сотр.

<https://orcid.org/0000-0002-7543-9611>

[anton.art.an@gmail.com](mailto:anton.art.an@gmail.com)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-296>

УДК 577.29:611.018.41



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТЕОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ (-6°) И 21-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ

Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова, Д.Н. Каширина<sup>✉</sup>, И.М. Ларина

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

**Введение.** Экспериментальные возможности во время реального космического полета ограничены, поэтому актуально использование наземных моделей, таких как «сухая» иммерсия (СИ) и антиортостатическая гипокинезия (АНОГ). Изменения костной ткани индуцируются изменением комплекса факторов внешней среды на протеомном уровне, компенсируя изменения, вызванные снижением гравитации и уменьшением двигательной активности, но в дальнейшем с продолжением воздействия включаются другие контуры регуляции.

**Цель.** Сравнительная оценка протеомной регуляции состояния костной ткани в 21-суточной антиортостатической гипокинезии (-6°) и 21-суточной «сухой» иммерсии.

**Материалы и методы.** Методами масс-спектрометрии исследовали образцы плазмы крови 8 здоровых испытателей-добровольцев мужчин (средний возраст 20–44 года) в условиях 21-суточной АНОГ и 10 испытателей (средний возраст 23–34 года) в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии. Для статистического анализа и определения молекулярных функций и биологических процессов, в которых участвовали белки, применяли программный пакет Perseus. Соответствие основных биологических процессов, согласно генным онтологиям, указанным в базе данных GO, и определенных белков устанавливали с помощью базы знаний системы ANDSystem, STRING.

**Результаты.** Выявлено 9 белков с достоверно изменяющимся уровнем на 21-е сутки АНОГ ( $p < 0,05$ ) и 8 белков с достоверно изменяющимся уровнем на 21-е сутки СИ ( $p < 0,05$ ), связанных с биологическими процессами, протекающими в костной ткани. Часть выявленных белков связаны в устойчивые сети белок-белковых взаимодействий, то есть могут коэкспрессироваться. Выделены два общих белка (гемоглобин и глутатионпероксидаза) на 21-е сутки СИ, 21-е сутки АНОГ.

**Выводы.** Полученные данные впервые обращают внимание на протеомные механизмы регуляции биологических процессов костной ткани у здоровых лиц под влиянием 21-суточной АНОГ и 21-суточной «сухой» иммерсии. Приведены аннотации каждого белка — участника биологических процессов в костной ткани в 21-суточной АНОГ (-6°) и 21-суточной «сухой» иммерсии. Эти результаты имеют большое значение для авиакосмической и клинической медицины.

**Ключевые слова:** «сухая» иммерсия; антиортостатическая гипокинезия; протеом; костная система; здоровые испытатели-добровольцы

**Для цитирования:** Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Каширина Д.Н., Ларина И.М. Сравнительная оценка протеомной регуляции состояния костной ткани в 21-суточной антиортостатической гипокинезии (-6°) и 21-суточной «сухой» иммерсии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):558–568. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-296>

**Финансирование:** работа была выполнена в рамках базовой тематики научных исследований РАН FMFR-2024-0032. Организация эксперимента осуществлена за счет гранта РНФ № 19-15-00435.

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГБУН ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва (протокол № 483 от 03.08.2018). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на исследование.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Каширина Дарья Николаевна [daryakudryavtseva@mail.ru](mailto:daryakudryavtseva@mail.ru)

Статья поступила: 20.03.2025 После доработки: 01.07.2025 Принята к публикации: 20.08.2025 Online first: 25.09.2025

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF PROTEOMIC REGULATION OF BONE TISSUE DURING 21-DAY HEAD-DOWN BED REST (-6°) AND 21-DAY DRY IMMERSION

Ludmila Kh. Pastushkova, Anna G. Goncharova, Daria N. Kashirina<sup>✉</sup>, Irina M. Larina

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

**Introduction.** Experimental possibilities during actual spaceflight are limited, making ground-based models, such as dry immersion (DI) and head-down bed rest (HDBR) tests, highly relevant. Changes in bone tissue are induced by alterations in a complex set of environmental factors at the proteomic level, compensating for changes caused by reduced gravity and decreased motor activity. However, upon continued exposure, other regulatory circuits are activated.

**Objective.** Comparative assessment of proteomic regulation of bone tissue status in 21-day HDBR (tilted at 6°) and 21-day DI tests.

**Materials and methods.** Using mass spectrometry methods, plasma samples from 8 healthy male volunteer subjects (mean age 20–44 years) under the conditions of 21-day HDBR and 10 subjects (mean age 23–34 years) under 21-day DI were studied. The Perseus software was used for statistical analysis and identification of molecular functions and biological processes involving the proteins. The correspondence of major biological processes, according to gene ontologies specified in the GO database, and identified proteins was established using the knowledge base of the ANDSystem and STRING.

**Results.** Nine proteins with significantly altered levels on Day 21 of HDBR ( $p < 0.05$ ) and eight proteins with significantly altered levels on Day 21 of DI ( $p < 0.05$ ) were identified. These proteins are associated with biological processes occurring in bone tissue. Some of the identi-

© Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова, Д.Н. Каширина, И.М. Ларина, 2025

fied proteins form stable protein–protein interaction (PPI) networks, indicating potential co-expression. Two common proteins — haptoglobin (Hp) and glutathione peroxidase (GPx) — were identified on Day 21 of both DI and HDBR.

**Conclusions.** The findings offer an insight into the proteomic mechanisms regulating biological processes in bone tissue of healthy individuals under the influence of 21-day HDBR and 21-day DI. Annotations for each protein involved in bone tissue biological processes during 21-day HDBR (tilted at 6°) and 21-day DI are provided. These results are of great importance for aerospace and clinical medicine.

**Keywords:** dry immersion; head-down bed rest; proteome; skeletal system; healthy volunteer subjects

**For citation:** Pastushkova L.Kh., Goncharova A.G., Kashirina D.N., Larina I.M. Comparative assessment of proteomic regulation of bone tissue during 21-day head-down bed rest (–6°) and 21-day dry immersion. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):558–568. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-296>

**Funding:** the work was performed within the framework of the basic research themes of the Russian Academy of Sciences (RAS) FMFR-2024-0032. The organization of the experiment was funded by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 19-15-00435.

**Compliance with ethical principles:** the study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 483, 03.08.2018). All participants provided written informed consent for participation in the study.

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

✉ Daria N. Kashirina [daryakudryavtseva@mail.ru](mailto:daryakudryavtseva@mail.ru)

**Received:** 20 Mar. 2025 **Revised:** 1 July 2025 **Accepted:** 20 Aug. 2025 **Online first:** 25 Sep. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

В планах космических агентств по проведению все более длительных миссий освоения дальнего космоса понимание биологических изменений в костной ткани, возникающих при пролонгированном воздействии микрогравитации как компонента комплекса факторов космического полета (КП), имеет первостепенное значение.

Невесомость вызывает физиологические изменения, влияющие на опорно-двигательный аппарат и взаимосвязанные с ним сенсорные, нейромышечные, сосудистые и другие процессы, для изучения которых необходимо использование наземных моделей в связи с тем, что в режиме реального космического полета экспериментальные возможности ограничены. Эти модели позволяют оценивать эффекты, вызванные микрогравитацией, выявлять гравитационные механизмы регуляции физиологических систем организма, а также механизмы адаптации к условиям невесомости [1].

Сопоставление результатов исследований, полученных в наземных модельных экспериментах (антиортостатическая гипокинезия, «сухая» иммерсия) и выполненных в реальных КП, показало возможность использования данных наземной имитации действия отдельных факторов космического полета для изучения основных закономерностей и изменений в организме. Использование вышеуказанных моделей становится необходимым для исследовательских целей, позволяя расширить спектр участников и повысить научную значимость посредством анализа различных протоколов (различная длительность, использование мер профилактики и др.). Отметим, что проведение инвазивных процедур (венепункции с забором крови, биопсии и т.д.), а также логистика доставки грузов на орбиту и на Землю представляют собой существенные проблемы [2], что еще более актуализирует использование модельных исследований на Земле.

Расширение знаний по данному направлению является важным в социальном и экономическом аспекте сохранения здоровья, трудоспособности и социальной активности общества: исследования о влиянии

гиподинамии и вынужденного постельного режима на здоровье человека актуальны в контексте современных проблем со здоровьем и старением населения [2]. Снижение механической нагрузки на скелет, вызванное постельным режимом и/или космическим полетом, приводит к потере костной массы, что отражается в снижении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) во всем скелете и отдельных его частях, например в позвоночнике, головке бедренной и большеберцовой костей [3, 4].

Авторами R. Baran и соавт.; J. Man и соавт. выявлены изменения в структуре лучевой и большеберцовой костей методом периферической количественной компьютерной томографии (pQCT) и периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (HR-pQCT) в условиях космических полетов [5, 6].

Изменение гормонального статуса, сопутствующего процессам резорбции и новообразования костной ткани, отмечено в ряде работ. Так, описано изменение циркадианых ритмов соматотропина и снижение его среднесуточной концентрации в ходе 370-суточного АНОГ-эксперимента [7]. В исследованиях А.И. Григорьева и соавт., а также K. Austermann и соавт. было показано изменение в содержании гормонов, регулирующих обмен кальция, в ходе как 120-суточной, так и 370-суточной АНОГ. Так, на 75-е сут экспериментов уровень паратиреоидного гормона был ниже фенового, а концентрация кальцитонина повышалась [8, 9]. В работе M. Inoue и соавт. установлено, что инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) и его связывающий белок, а также связывающий белок инсулиноподобного фактора роста-3 увеличились во время 120-суточного постельного режима, что указывает на возможность резистентности к IGF-I в костях при сниженной механической нагрузке и напряжении [10].

Хотя модельные исследования не полностью воспроизводят условия, испытываемые астронавтами в условиях КП, существует заметное сходство патофизиологических изменений, отмеченных при длительных ограничениях подвижности (постельном режиме), с проблемами, с которыми сталкиваются астронавты [2].

В условиях «сухой» иммерсии отсутствие механической поддержки определенных зон во время погружения создает состояние, родственное невесомости, которое называется безопорностью, вызывающей физиологические изменения в опорно-двигательной и других системах организма [1]. Гипокинезия и гиподинамия являются основными характеристиками физической бездеятельности, вызванной «сухой» иммерсией (СИ). Гиподинамия подразумевает снижение постуральной мышечной нагрузки, тогда как гипокинезия представляет собой снижение двигательной активности. В дополнение к острому ограничению нормальной мышечной активности и уменьшению нагрузки на мышцы и кости термонейтральная иммерсия быстро вызывает значительное снижение мышечного тонуса и мышечного напряжения [11, 12], чего нельзя достичь даже при длительной постельного режима.

С.А. Котов и соавт. установили, что после 7 дней СИ минеральная плотность костной ткани нижней части скелета (проксимальный эпифиз бедренной кости) была снижена на 2%, а плотность верхней части (череп, кость, реберные кости) была примерно на 2% выше исходных значений. Более того, 3 недели восстановления после сухого погружения достаточны для обращения этих изменений плотности костной ткани [13]. Предполагается, что эти изменения являются вторичным эффектом краиального перераспределения жидкости в верхнюю часть тела, при котором повышенное гидростатическое давление способствует перемещению ионов и белков в кость. Таким образом, СИ, по-видимому, оказывало такое же влияние, как постельный режим, на резорбцию костей в определенных областях тела. Ваескер и соавт. показали, что маркеры резорбции костной ткани увеличивались уже на 2-й день в условиях постельного режима [14]. Данные С.А. Котова и соавт. также подтвердили быстрое начало деградации костной ткани в условиях иммобилизации, таких как «сухая» иммерсия или постельный режим.

По данным А.А. Маркина и соавт., биохимические процессы, вовлеченные в формирование костей, не подвержены влиянию СИ в течение 7 дней, о чем свидетельствовало отсутствие изменений в концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке [13, 15], PINP (сывороточного проколлагенового аминоконцевого пропептида) и ВАР (сывороточной костно-специфической щелочной фосфатазы). Маркеры резорбции костной ткани, такие как TRAP (сывороточная тартратустойчивая кислая фосфатаза) и СТХ (мочевой карбокситерминалный сшитый телопептид коллагена I типа), незначительно увеличились во время СИ в течение 7 дней [16]. Вместе с тем А.А. Маркин и соавт. не обнаружили никаких изменений в активности общей кислой фосфатазы как биомаркера активности остеокластов в течение 7 дней СИ [15].

Очевидно, что изменения костной ткани индуцируются комплексом факторов внешней среды на протеомном уровне, компенсируя снижение гравитации и уменьшение двигательной активности, но в дальнейшем с продолжением воздействия включаются и другие контуры регуляции.

Цель исследования — сравнительная оценка протеомной регуляции состояния костной ткани в условиях

21-суточной антиортостатической гипокинезии (-6°) и 21-суточной «сухой» иммерсии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании 21-суточной АНОГ приняли участие 8 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 20–44 лет, которые находились в течение 21 сут в антиортостатическом положении, с углом наклона продольной оси тела относительно горизонтального положения -6°, в контролируемых условиях на базе исследовательского центра «MEDES» программы совместных российско-французских исследований лаборатории CaDy WEC (Тулуза, Франция, 2014). Участники эксперимента не подвергались никаким дополнительным воздействиям, направленным на предупреждение развивающихся адаптивных сдвигов в физиологических системах, получали стандартный рацион питания с контролируемым содержанием основных нутриентов и учетом водопотребления. Взятие образцов крови проводили до начала исследований (фон) и на 21-е сут АНОГ.

В эксперименте 21-суточной «сухой» иммерсионной гипокинезии («сухая» иммерсия, СИ) участвовали 10 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 23–34 лет, прошедших врачебно-экспертную комиссию ГНЦ РФ — ИМБП РАН и подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследованиях, протокол комиссии по биоэтике ГНЦ РФ — ИМБП РАН № 483 от 03.08.2018. Методология и условия эксперимента полностью соответствовали требованиям Хельсинкской декларации в части обеспечения безопасности участников и допустимых уровней риска. Эксперимент проводился в ГНЦ РФ — ИМБП РАН на стендовой базе «Сухая иммерсия», входящей в состав УНУ «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения» по гранту РНФ № 19-15-00435. Протеомные исследования проведены в рамках государственного задания FMFR — 2024-0032. В обоих наземных исследованиях рацион питания и водопотребления по ингредиентному составу и калоражу был сходным.

Объектами исследования служили образцы плазмы крови, собранные в идентичные сроки модельных исследований (за 7 сут до начала экспериментальных воздействий — фон; на 21-е сут проведения СИ и АНОГ). Забор образцов крови осуществляли из периферической локтевой вены в объеме 5 мл в пробирки с ЭДТА натощак. Пробы центрифугировали в вакуумных пробирках объемом 9 мл, содержащих K<sub>3</sub> EDTA, при 3000 об/мин. на центрифуге (MPW-350R, Польша) в течение 10 мин при 4 °C. Пробоподготовка всех образцов и последующий хромато-масс-спектрометрический анализ были идентичны для всех биопроб вне зависимости от экспериментального фактора воздействия, что делает сравнение результатов, полученных в обоих экспериментах, корректным.

Для хромато-масс-спектрометрического анализа пробоподготовка проведена с использованием фильтров FASP. Масс-спектрометрический анализ выполняли на приборе MaXis 4G (Bruker Daltonics, Германия),

данные проанализированы с помощью пакета программного обеспечения MaxQuant. При построении списка пиков белков для масс-спектрометрического поиска в него включали до 8 главных пиков в 100 Da окне. Идентификацию проводили по прямой и обратной версии базы данных SwissProt, с максимальным допустимым отклонением от массы предшественника 10 ppm. Пептиды идентифицировали минимум по 7 аминокислотам, FDR (false discovery rate, исключение при ложном поиске) 0,01; дополнительно использовали опцию «match between the runs» (алгоритм сравнения образцов).

Для статистического анализа и определения молекулярных функций и биологических процессов, в которых участвовали белки, применяли программный пакет Perseus [17]. Статистические уровни значимости оценивали непараметрическим методом Манна – Уитни для малых выборок. Соответствие основных биологических процессов, согласно генным онтологиям, указанным в базе данных GO, и определенных

белков устанавливали с помощью базы знаний системы ANDSystem<sup>1</sup>, STRING.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный протеомный анализ статистически значимо различающихся белков в наземных модельных исследованиях представлен в таблице.

Анализируя данные, представленные в таблице, отметим, что в ходе исследования выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в уровнях белков по сравнению с фоновыми значениями в условиях 21 сут АНОГ: повышение уровней APOE, Hp, комплемента C5 альфа-цепь, GPx3, HClII и снижение уровней белков антитела CD146, AngII, CHLE. В то же время в условиях воздействия 21 сут СИ отмечено статистически значимое повышение PHLD, PON1, PON1, TTHY, TRFE, VTNC, а также Hp и GPx3 относительно фоновых значений.

Ангиотензиноген (ген *AGT*) вовлечен в регуляцию ремоделирования костей. Установлено, что ренин-

**Таблица.** Сравнительная оценка протеомной регуляции состояния костной ткани в 21-суточной антиортостатической гипокинезии ( $-6^\circ$ ) и 21-суточной «сухой» иммерсии

Наименование белков	Гены	21 сут АНОГ		21 сут СИ	
		Уровни белков в % относительно фонового уровня	Уровень достоверности изменений (р-значение)	Уровни белков в % относительно фонового уровня	Уровень достоверности изменений (р-значение)
Аполипопротеин Е (APOE)	<i>APOE</i>	104,2	0,0024	–	–
Гаптогобин (Hp)	<i>HP</i>	105,3	0,0047	107,8	0,000018
Комплмент C5 альфа-цепь (Complement C5 alpha chain)	<i>C5</i>	115,1	0,0014	–	–
Антитела CD146 (MUC18)	<i>MCAM</i>	95,7	0,0020	–	–
Глутатион пероксидаза внеклеточная (GPx3)	<i>GPX3</i>	106,5	0,0084	113,6	0,0000023
Ангиотензиноген (AngII)	<i>AGT</i>	96,1	0,0035	–	–
Гепариновый кофактор 2 (HClII)	<i>SERPIND1</i>	108,1	0,0038	–	–
Холинэстераза (CHLE)	<i>BCHE</i>	94,3	0,0039	–	–
Фосфатидилинозитолгликан — специфическая фосфатаза D (PHLD)	<i>GPLD1</i>	–	–	113,2	0,000015
Сывороточная параоксаназа (PON1)	<i>PON1</i>	–	–	115,2	0,00005
Фибронектин (FN1)	<i>FN1</i>	–	–	108,7	0,00000013
Транстиретин (TTHY)	<i>TTR</i>	–	–	105,0	0,000013
Серотрансферрин (TRFE)	<i>TF</i>	–	–	109,6	0,0000018
Витронектин (VTNC)	<i>VTN</i>	–	–	109,9	0,0000065

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

**Примечание:** «–» — данные не представлены в связи с отсутствием статистической значимости различий.

<sup>1</sup> База знаний системы ANDSystem. <https://www-bionet.sysbio.cytogen.ru/and/cell/#/app/about>

ангиотензин-альдостероновая система (РААС) участвует в регуляции состояния костной ткани. Ангиотензин II активирует остеокласты посредством повышенной экспрессии рецепторного активатора лиганд ядерного фактора-кВ (RANKL) на остеобластах, что приводит к снижению минеральной плотности костной ткани. Прием блокаторов рецепторов ангиотензина II связан с более низкой частотой переломов костей в анамнезе [18]. Есть мнение, что использование блокаторов РААС может снизить частоту остеопоротических переломов [19]. Однако результаты других исследований показывают, что блокаторы РААС не снижают частоту остеопоротических переломов и даже их увеличивают [20]. Компоненты РААС экспрессируются в костной ткани, активируя локальные реакции РААС, что приводит к снижению плотности костной ткани [21]. Ангиотензиноген увеличивал секрецию интерлейкина-6 *in vitro* и снижал активность щелочной фосфатазы только в отосклеротических клетках. Эти наблюдения предполагают связь между локальной активностью ренин-ангиотензиновой системы и отосклерозом, открывая новые терапевтические возможности.

Минералокортикоидные рецепторы также были обнаружены в человеческих остеобластах, остеокластах и костных клетках. Исследования показывают, что локальная РААС кости играет важную роль в различных причинах остеопороза. Блокаторы РААС могут снижать потерю минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через каскады к рецептору ангиотензина II первого типа (AT1R), лиганд-рецепторную систему (OPG/RANKL), ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2/Ang) (1-7)/Mas. Восстановливая физико-химические свойства кости и снижая риск переломов, блокаторы РААС могут использоваться в качестве эффективной адьювантной терапии при остеопорозе [21].

Кофактор гепарина 2 HCII (ген *SERPIND1*) является стимулятором остеогенной активности. В работах по влиянию HCII исследованы модели новообразования костной ткани, стимулируемой человеческими опухолями. HCII индуцировал рост новой кости над поверхностью свода черепа, даже находясь на расстоянии от опухолевой массы. Предполагается индуцирование роста кости продукцией факторов роста и воздействие на кость несколькими факторами, работающими совместно [22].

Холинэстераза (ген *BCHE*) — эстераза с широкой субстратной специфичностью. Известно, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE) стимулируют ацетилхолиновые рецепторы и используются для лечения болезни Альцгеймера, с защитой от остеопороза и ингибированием дифференциации и функции остеокластов. AChE в разной степени снижали активатор рецептора ядерного фактора (RANKL)-индуцированную транскрипцию и ядерного фактора активированных Т-клеток 1 (Nfatc1), экспрессию генов — маркеров остеокластов (в основном донепезил и ривастигмин, но не галантамин). Кроме того, AChE в разной степени ингибировали RANKL-индуцированную сигнализацию MAPK, сопровождавшуюся снижением транскрипции ацетилхолинэстеразы. Наконец, AChE защищали от ОВХ-индуцированной потери костной массы в основном путем ингибирования активности остеокластов. В совокупности AChE (в основном донепезил и ривастигмин) оказали положительное влияние

на защиту костей, подавляя функцию остеокластов через сигнальные пути MAPK и Nfatc1 посредством снижения регуляции ацетилхолинэстеразы [23].

Аполипопротеин Е (ген *APOE*) является биомаркером риска переломов и индикатором более низкой МПКТ у пациентов с остеопорозом. Аллели *APOE2* и *APOE4* были связаны с более низкой МПКТ, а также с более высокими уровнями сывороточного С-концевого коллагенового пептида и мочевых дезоксиридинолинов, биомаркеров резорбции костей. Кодоминирование аллеля *APOE3* также было связано с меньшим количеством случаев переломов костей у этих пациентов в течение 5-летнего наблюдения [24]. Уровень аполипопротеина Е достоверно увеличивается на 7 сут космического полета [25].

В ходе исследования в условиях воздействия АНОГ выделены 33 достоверно изменившихся белка, 9 из которых связаны с биологическими процессами, протекающими в костной ткани (рис. 1), и статистически значимо изменяются по сравнению с фоновыми значениями. Аннотация белков AGT, AGT II приводится вместе, так как они являются локальными регуляторами костной ткани и относятся к одной группе регуляторов ангиотензиновой системы, в связи с чем программой ANDVisio биоинформационно объединяются.

В ходе работы при изучении воздействия 21 сут АНОГ получены статистически значимые взаимосвязи белков со следующими биологическими процессами в костной ткани: процесс оссификации был связан с уровнями 4 белков (MUC18, GPx3, AngII, APOE); дифференциация остеобластов — с уровнем 1 белка (Complement C5 alpha chain); минерализация костей — с уровнем 1 белка (AngII); с развитием костей — 2 белка (AngII, CHLE); резорбция костей связана с 2 белками (AngII, Hp); дифференциация остеокластов — с 2 белками (AngII, Hp); с ростом костей — 1 белок (HCII); регуляция ремоделирования костей — с 1 белком (AngII).

В исследовании в том числе получены данные о белок-белковых взаимодействиях, связанных с регуляцией процессов в костной системе при условии воздействия 21 сут АНОГ; соответствующие данные представлены на рисунке 2.

Так, шесть белков (аполипопротеин Е, гаптогобин, комплемент C5 альфа-цепь, ангиотензин, холинэстераза, глутатион пероксидаза внеклеточная) образуют сеть белок-белковых взаимодействий, то есть могут коэкспрессироваться. Один белок (CD 146 антиген) не связан в эту сеть (рис. 2). Построенная сеть отражает взаимное влияние вышеуказанных белков на общие мишени костной ткани.

В исследованиях S. Bergdolt и соавт. показано, что рецептор белка комплемент C5 (C5aR1) играет важную роль в метаболизме костей и заживлении переломов, будучи высоко экспрессированным на иммунных и костных клетках, включая остеобlastы и остеокласты. C5aR1 индуцирует миграцию остеобластов, генерацию цитокинов и остеокластогенез. Сигнализация C5aR1 в остеобlastах, возможно, может влиять на баланс RANKL/OPG сигнального пути, регулирующего гомеостаз костной ткани, который включает лиганд рецептор-активируемого ядерного фактора-кВ (RANKL) и остеопротегерин (OPG), что приводит к увеличению резорбции кости. Связывание с рецептором C5aR1 вызывает различные реакции,

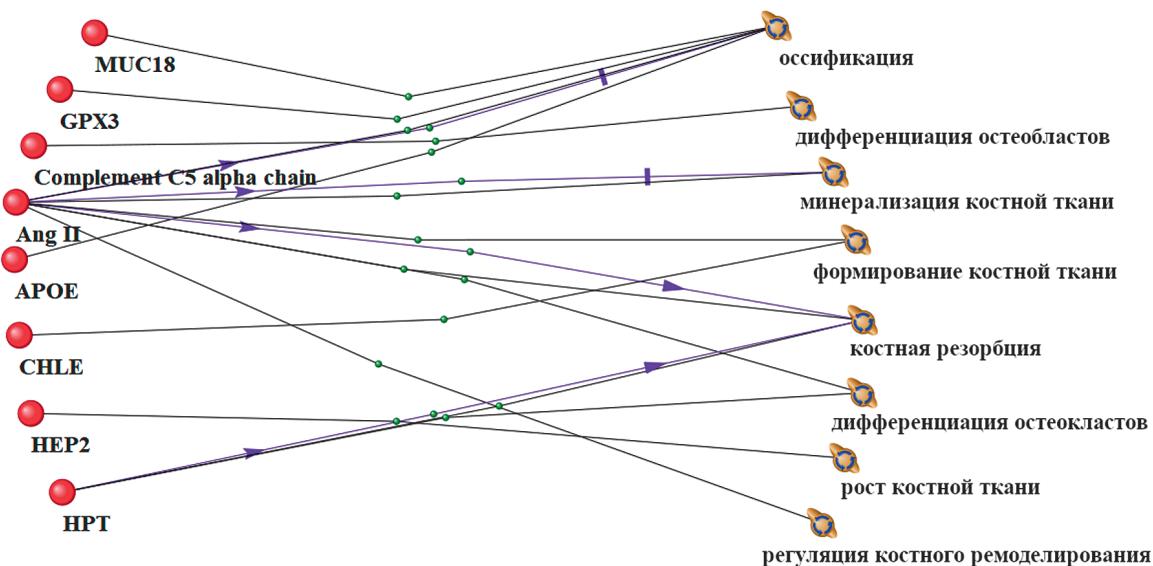


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 1. Взаимосвязь достоверно изменяющихся белков и процессов в костной ткани в условиях воздействия 21 сут антиортостатической гипокинезии (АНОГ).** Линии разных цветов и метки обозначают связи между явлениями в доказательной литературе: черный цвет линии — совместное упоминание в статьях, ассоциация с биологическим процессом; фиолетовый цвет линии — стимулирование активности биологического процесса; зеленый цвет линии — вовлеченность в биологический процесс

включая высвобождение внутриклеточного кальция, сокращение гладких мышц, повышенную проницаемость сосудов и высвобождение гистамина из тучных клеток и базофильных лейкоцитов [26]. A. Ignatius и соавт. высказали предположение, что комплемент может усиливать воспалительную реакцию остеобластов и увеличивать образование остеокластов, особенно в провоспалительной среде, например во время заживления кости или при воспалительных заболеваниях костей [27].

В исследованиях C. Pimenta-Lopes и соавт. установлено, что генетическая делеция C5ar1, рецептора анафилатоксина C5a, или лечение ингибитором C5AR1 снижали хемотаксис моноцитов и дифференцировку остеокластов, частично предотвращая потерю костной массы и остеокластогенез при химиотерапии или овариоэктомии. Таким образом, ингибирование альтернативных путей комплемента может иметь определенный терапевтический эффект при остеопенических расстройствах [28]. В то же время R. Kunitatsu и соавт. показали, что гликопротеин клеточной поверхности MUC18 (ген MCAM) действует как поверхностный рецептор, который запускает фосфорилирование тирозина FYN и временное увеличение внутриклеточной концентрации кальция. Этот белок стимулирует клеточный пул, способный к формированию костей и трансэндотелиальной миграции *in vivo*, индуцирующих регенерацию костной ткани [29].

Таким образом, установленные изменения свидетельствовали о вовлечении в биологические процессы метаболизма костной ткани как системных, так и локальных белковых регуляторов состояния костной ткани. Отметим, что локальная РААС кости играет важную роль в развитии остеопороза различной этиологии уже в ранние сроки воздействия комплекса моделируемых факторов космического полета. Блокаторы

РААС могут снижать потерю МПКТ через каскады AT1R, OPG/RANKL, ACE2/Ang (1-7)/Mas.

В свою очередь, ингибирование AChE оказывает положительное влияние на защиту костей, подавляя функцию остеокластов через сигнальные пути MAPK и Nfatc1 посредством снижения регуляции AChE. Изменение уровня аполипопротеина Е может

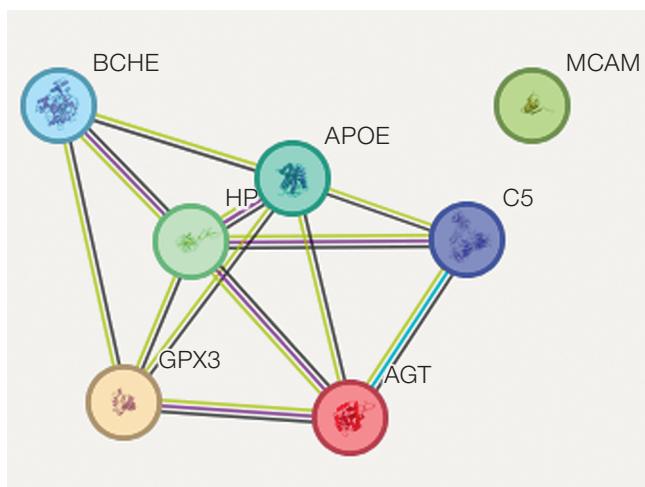


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 2. Белок-белковые взаимосвязи, ассоциированные с регуляцией процессов в костной системе в условиях воздействия 21 сут антиортостатической гипокинезии (АНОГ).** Линии межбелковых взаимодействий: салатовый — совместное упоминание в статьях; малиновый — взаимодействие белков определено экспериментально; черный — коэкспрессия белков; голубой — взаимодействие указано из проверенных баз данных

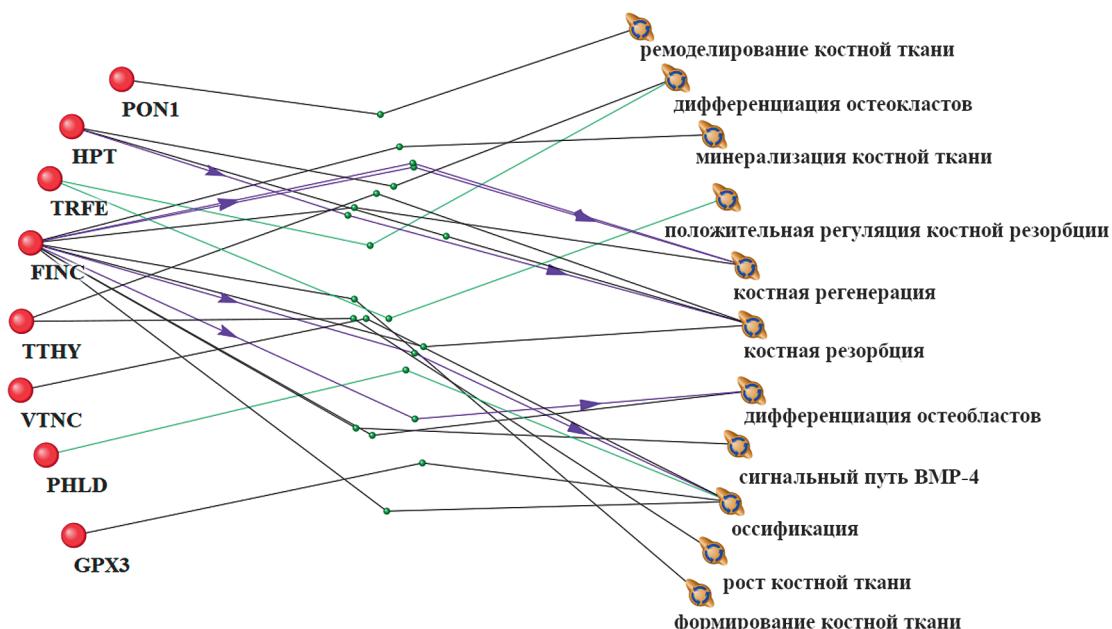


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 3. Взаимосвязь достоверно изменяющихся белков и процессов в костной ткани в условиях воздействия 21 сут «сухой» иммерсии (СИ).** Линии разных цветов и метки обозначают связи между явлениями в доказательной литературе: черный цвет линии — совместное упоминание в статьях, ассоциация с биологическим процессом; фиолетовый цвет линии — стимулирование активности биологического процесса; зеленый цвет линии — вовлеченность в биологический процесс

отражать активацию протективного биологического процесса остеогенеза в ответ на длительность пребывания в условиях АНОГ.

При анализе протеома плазмы крови на 21-е сут «сухой» иммерсии выделен 31 белок с достоверно изменившимися уровнями, из них 8 белков связаны с регуляцией биологических процессов в костной ткани, таких как ремоделирование кости (сывороточная

параоксаназа), дифференцировка остеокластов (гаптогобин и транстиретин), минерализация кости (транстиретин), регенерация кости (транстиретин, фибронектин), дифференцировка остеобластов (фибронектин), резорбция (транстиретин, серотрансферрин), bmp-4 сигнальный путь (фибронектин), биосинтез костей, включая процессы роста и развития кости (фибронектин) (рис. 3).

Эти белки образуют устойчивую сеть белок-белковых взаимодействий (рис. 4). Результаты исследования белок-белковых взаимодействий, связанных с регуляцией процессов в костной системе при условии воздействия 21 сут СИ, представлены на рисунке 4. Семь белков (гаптогобин, глутатион пероксидаза внеклеточная, сывороточная параоксаназа, серотрансферрин, транстиретин, витронектин, фибронектин) образуют сеть белок-белковых взаимодействий, то есть могут коэкспрессироваться, и один белок не связан в эту сеть (фосфатидилинозитолгликан — специфическая фосфатаза) (рис. 4). Построенная сеть отражает взаимное влияние вышеуказанных белков на общие мишени костной ткани.

Фибронектин (ген *FN1*) участвует в уплотнении остеобластов через процесс сборки матрикса посредством фибриллогенеза фибронектина, регулирует отложение коллагена I типа остеобластами и действует как лиганд для мембранных белков семейства иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRB4), ингибируя активацию моноцитов. Фибриллогенез фибронектина участвует в процессе минерализации костей. Установлена специфическая регуляция *FN1* во время различных фаз дифференциации остеобластов.

В работах W. Xiong и соавт. фибронектин-1, тромбоспондин-1 и бигликан были идентифицированы

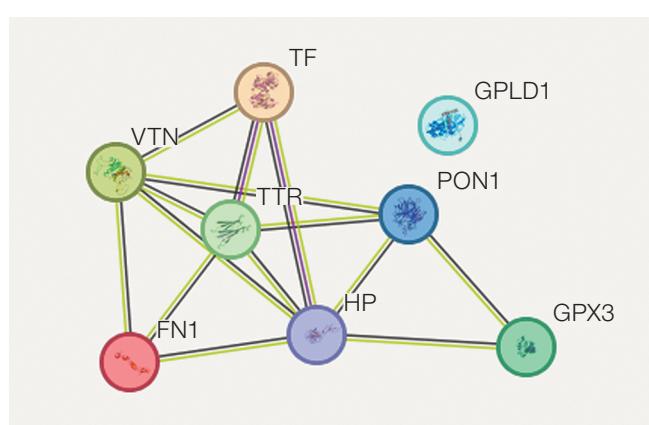


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 4. Белок-белковые взаимосвязи, ассоциированные с регуляцией процессов в костной системе в условиях воздействия в 21 сут «сухой» иммерсии (СИ).** Цвета белков сгенерированы программой произвольно; линии межбелковых взаимодействий: салатовый — совместное упоминание в статьях; малиновый — взаимодействие белков определено экспериментально; черный — коэкспрессия белков

как ключевые гены минерализации костной ткани, а их повышенная регуляция была связана с потенциальными нарушениями в процессе ремоделирования кости. *Фибронектин-1 (FN1)*, *тромбоспондин-1 (THBS1)* и *бигликан (BGN)* были определены как наиболее значимые гены при лечении несрастающихся переломов, подчеркивая ключевую роль *FN1*, *THBS1* и *BGN* в динамике минерализации внеклеточного матрикса и регенерации кости [30]. Повышенная экспрессия *FN1* способствует заживлению переломов путем активации сигнального пути *TGF-β/PI3K/Akt* *TGF-β* (трансформирующий ростовой фактор бета) и *PI3K/Akt* (фосфоинозитид-3-киназа/Akt) [31].

Серотрансферрин (ген *TF*). Сывороточный трансферрин участвует в регуляции биологических процессов резорбции кости и дифференциации остеокластов. Высокий уровень растворимого рецептора трансферрина (*sTfR*) соотносится с более низким числом трабекул, толщиной кортикального слоя и диаметром пор кортикального слоя. Связь плотности и прочности большеберцовой кости и низкие циркулирующие концентрации маркеров резорбции и формирования кости с уровнем серотрансферрина, вероятно, являются результатом прямой роли ионов железа в синтезе коллагена [32, 33]. Показано, что уровень серотрансферрина в экстрактах сухих пятен крови космонавтов достоверно изменился через 3 и 6 мес. КП [25]. Из этого следует, что модельные наземные исследования воспроизводят некоторые протеомные биологические процессы регуляции костной ткани, отмеченные в разные сроки космического полета [11].

Витронектин (ген *VTN*) присутствует во всем минерализованном костном матриксе губчатых и кортикальных костей, что предполагает его участие в ремоделировании костей посредством формирования, резорбции костей и биологическом процессе остеогенеза. Известно, что витронектин взаимодействует с гликозаминогликанами и протеогликанами и является ингибитором повреждающего мембранный эффекта терминального цитолитического пути комплемента. Установлено, что дефицит витронектина приводит к увеличению количества остеокластов и уменьшению общего объема бедренной кости на модели остеопороза у оварэктомированных мышей [34]. В ранее проведенных нами исследованиях отмечено, что уровень витронектина достоверно снижался через 6 мес. КП [25], в связи с чем важность роли витронектина в регуляции остеогенеза и ремоделировании костей под влиянием СИ и КП в формировании общего объема костной ткани не вызывает сомнений.

Сывороточная параоксоназа/арилэстераза 1 (ген *PON1*). Отмечено, что параоксоназа играет важную роль в поддержании буферных коллоидных свойств межпозвоночных дисков. Установлено, что низкая экспрессия *PON1* является предиктором дегенерации пульпозного ядра межпозвонковых дисков. Воспаление и окислительный стресс могут ухудшить среду обитания клеток пульпозного ядра, что приводит к дегенерации межпозвонковых дисков. Параоксоназа — это фермент, который обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием. M. Aydin и соавт. исследовали экспрессию *PON1* в 88 образцах межпозвоночных дисков человека и моделях крыс и содержание фактора некроза опухолей (*TNF-α*), интерлейкина (*IL-1β*),

митосупероксида (*SOX*), агрекана и коллагена II в клетках пульпозного ядра. Экспрессия *PON1* была значительно подавлена в дегенеративных межпозвоночных дисках человека и крысы. Уровень *PON1* был значительно снижен в моделях дегенеративных клеток, вызванных *TNF-α* и окислительным стрессом ( $H_2O_2$ ). Уровень *TNF-α* и интерлейкина-1β (*IL-1β*) явно увеличился; а экспрессия агрекана и коллагена снизилась в клетках, трансформированных *siRNA PON1*. Также показано, что уровень *PON1* в группе пациентов с остеопоротическими переломами бедра, в частности межвертельными переломами бедренной кости и переломами шейки бедренной кости, были значительно выше, чем в контрольной группе [35].

Таким образом, низкая экспрессия *PON1* является предиктором тяжелой дисфункции межпозвоночных дисков. *PON1* играет важную роль в поддержании гомеостатического баланса пульпозного ядра межпозвоночных дисков. Терапевтический подход с мишенью *PON1* может быть полезен для облегчения дисфункции пульпозного ядра межпозвоночных дисков в будущем.

Фосфолипаза D, специфичная к фосфатидилинозитолгликану (ген *GPLD1*). Основной функциональной способностью фосфатидилинозитол-гликан-специфической фосфолипазы D является гидролиз инозитол-фосфатной связи в белках, закрепленных фосфатидилинозитолгликанами, что приводит к высвобождению этих белков из мембранны. Кроме того, были подтверждены ассоциации между локусом фосфатидилинозитолгликан-специфической фосфолипазы и уровнями щелочной фосфатазы, в силу чего предполагается специфичность этого белка для костной ткани [36].

Транстиретин (ген *TTR*), *TTHY* — переносчик, участвующий в регуляции биологических процессов резорбции костей и их роста. Показано, что уровни транстиретина постепенно снижались по мере уменьшения минеральной плотности костной ткани у пациентов с остеопорозом [37]. Сходные данные по изменению уровня этого белка были выявлены в сухих пятнах крови космонавтов через 6 мес. КП [25].

В ходе работы установлено два общих белка применительно к их участию в регуляции биологических процессов в костной ткани, отмеченных как на 21-е сут АНОГ, так и на 21-е сут СИ: гаптоглобин (*Hp*) и глутатионпероксидаза (*GPx3*) (рис. 5).

Рассматривая участие данных белков в регуляции биологических процессов костной ткани, считаем важным отметить следующее: изменение концентрации гаптоглобина (ген *Hp*) выявлено на 21-е сут при воздействии как СИ, так и АНОГ. Гаптоглобин участвует в регуляции дифференциации остеокластов и резорбции кости. Вероятно, участником изменения транскрипции гаптоглобина при дифференциации остеокластов является белок *Zscan10*. Исследования Y. Yanagihara и соавт., проведенные *in vitro* относительно эффектов человеческого гаптоглобина на резорбцию костей и образование простаноидов, показали, что транскрипция гаптоглобина отрицательно регулирует дифференцировку остеокластов и изменяет процесс резорбции костной ткани [38]. Важно отметить, что при изучении протеома сухих пятен крови космонавтов через 3 мес. КП также выявлено достоверное изменение уровня гаптоглобина [25].

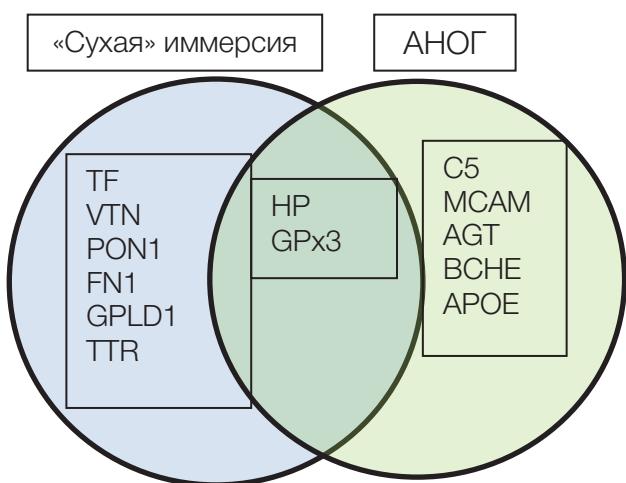


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 5. Общие белки, достоверно различающиеся белки, участвующие в процессах регуляции костной ткани при условии воздействия 21 сут антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и 21 сут «сухой» иммерсии (СИ)**

В ходе работы у испытуемых выявлено изменение концентрации глутатион пероксидазы 3 (ген *GPX3*) на 21-е сут при влиянии как СИ, так и АНОГ. Этот белок защищает структурные элементы клеток костной ткани от окислительного повреждения, катализируя восстановление перекиси водорода, липидных перекисей и органических гидроперекисей глутатионом, сдвигая баланс между активностью остеобластов и остеокластов. По мнению U. Föger-Samwald и соавт., повышенная экспрессия *SOD2* и *GPX3* предполагает повышенную антиоксидантную активность в образцах костей лиц с остеопорозом и переломами бедра [39]. Предполагается, что продукция активных форм кислорода остеокластами подавляет защитные механизмы естественных антиоксидантов. Сопутствующий окислительный стресс может привести к потере костной массы и, следовательно, к развитию остеопороза [40].

Отметим, что при сопоставлении результатов исследования протеома в наземных экспериментах (одинаковые материалы, плазма крови и сроки взятия биоматериала) и продолжительных космических полетах (экстракти высушенных пятен крови, другие сроки взятия биоматериала) имеются общие белки, выявленные в разные сроки (на 7-е сут, 3-й и 6-й месяцы) длительных КП [18], и в образцах плазмы крови, исследованных на 21 сут АНОГ и СИ, среди них: гемоглобин, аполипопротеин Е, транстиретин, серотрансферрин, витронектин. Их участие в биологических процессах костной ткани описано выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования проведена сравнительная оценка протеомной регуляции состояния костной ткани в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии (-6°) и 21-суточной «сухой» иммерсии. Протеомные исследования механизмов регуляции костной ткани в модельных наземных исследованиях позволили выявить: 9 белков с достоверно изменяющимся уровнем в условиях воздействия АНОГ и 8 бел-

ков, уровни которых статистически значимо менялись в условиях СИ, связанны с регуляцией биологических процессов, протекающих в костной ткани (остеогенез, дифференцировка остеобластов, дифференцировка остеокластов, резорбция, минерализация кости, развитие кости, регуляция ремоделирования кости).

Ряд белков (как в исследованиях с АНОГ, так и в условиях СИ) связаны в сети белок-белковых взаимодействий, то есть могут коэкспрессироваться. Различные сети белков-участников связаны с различиями биологического действия антиортостатической гипокинезии и сухой иммерсии одинаковой продолжительности. Выделены два общих белка (гемоглобин (Hp) и глутатионпероксидаза 3 (GPx3), участвующих в регуляции биологических процессов костной ткани на 21-е сут СИ, 21-е сут АНОГ. Транскрипция *Hp* отрицательно регулирует дифференцировку остеокластов и изменяет процесс резорбции костной ткани. GPx3 защищает структурные элементы клеток костной ткани от окислительного повреждения, сдвигая баланс между активностью остеобластов и остеокластов.

Метаболизм костной системы — сложный процесс с большим количеством вовлеченных механизмов. Рассматриваемый в данной работе протеомный уровень регуляции позволяет углубить знания о механизмах изменения костной ткани в определенные (21-е сут) сроки антиортостатической гипокинезии и сухой иммерсии. Эти сроки не так велики, чтобы у здоровых испытуемых развилась остеопения, однако протеомная регуляция биологических процессов состояния костной ткани достоверно изменяется за это время. Вышеуказанное свидетельствует о вовлечении в биологические процессы метаболизма костной ткани как системных, так и локальных белковых регуляторов состояния костной ткани. Впервые выявлено, что локальная РААС кости играет важную роль в регуляции биологических процессов костной ткани к 21-м сут модельных исследований. Блокаторы РААС могут снижать потерю МПКТ через каскады AT1R, OPG/RANKL, ACE2/Ang (1-7)/Mas. Ингибиция AChE оказывает положительное влияние на защиту костей, подавляя функцию остеокластов через сигнальные пути MAPK и Nfatc1 посредством снижения регуляции AChE. Изменение уровня аполипопротеина Е может отражать активацию протективного биологического процесса остеогенеза в ответ на длительность пребывания в условиях АНОГ.

Обратим внимание на достоверное изменение белков-переносчиков, участвующих в регуляции биологических процессов как резорбции костей, так и их роста.

Отметим производство активных форм кислорода остеокластами и роль окислительного стресса в потере костной массы. Важное значение имеет изменение протеомной регуляции минерализации костного матрикса губчатых и кортикальных костей. Состояние матрикса обусловливает ремоделирование кости посредством формирования структуры, резорбции и остеогенеза.

Полученные данные впервые обращают внимание на первичные протеомные механизмы регуляции биологических процессов костной ткани у здоровых лиц под влиянием 21-суточной АНОГ и 21-суточной сухой иммерсии. Эти результаты имеют большое значение для авиакосмической и клинической медицины.

## Литература / References

1. Navasiolava NM, Custaud MA, Tomilovskaya ES, Larina IM, Mano T, Gauquelin-Koch G, et al. Long-term dry immersion: review and prospects. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(7):1235–60. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1750-x>
2. Hajj-Boutros G, Sonjak V, Faust A, Balram S, Lagace JC, St-Martin P, et al. Myths and Methodologies: Understanding the health impact of head down bedrest for the benefit of older adults and astronauts. Study protocol of the Canadian Bedrest Study. *Experimental Physiology*. 2024;109(5):812–87. <https://doi.org/10.1113/EP091473>
3. Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *Journal of Applied Physiology*. 2016;120(8):891–903. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00935.2015>
4. Oganov VS, Rakhmanov AS, Novikov VE, Zatsepin ST, Rodionova SS, Cann Ch. The state of human bone tissue during space flight. *Acta Astronautica*. 1991;23:129–33. [https://doi.org/10.1016/0094-5765\(91\)90109-i](https://doi.org/10.1016/0094-5765(91)90109-i)
5. Baran R, Wehland M, Schulz H, Heer M, Infanger M, Grimm D. Microgravity-related changes in bone density and treatment options: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8650. <https://doi.org/10.3390/ijms23158650>
6. Man J, Graham T, Squires-Donelly G, Laslett AL. The effects of microgravity on bone structure and function. *NPJ Microgravity*. 2022;8(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41526-022-00194-8>
7. Ларина ИМ, Моруков БВ, Григорьев АИ. Циркадианные ритмы минералотропных гормонов человека во время продолжительной антиортостатической гипокинезии. *Физиология человека*. 1999;25(6):89–95. Larina IM, Morukov BV, Grigoriev AI. Circadian rhythms of human mineralotropic hormones during prolonged antorthostatic hypokinesia. *Human Physiology*. 1999;25(6):89–95 (In Russ.).
8. Григорьев АИ, Моруков ВВ. 370-суточная антиортостатическая гипокинезия (задачи и общая структура исследования). *Космическая Биология и Авиакосмическая Медицина*. 1989;23(5):47–50. Grigoriev AI, Morukov VV. 370-day antorthostatic hypokinesia (tasks and general structure of the study). *Space Biology and Aerospace Medicine*. 1989;23(5):47–50 (In Russ.).
9. Austermann K, Baecker N, Zwart SR, Fimmers R, Stehle P, Smith SM, et al. Effects of antioxidant supplementation on bone mineral density, bone mineral content and bone structure in healthy men during 60 days of 6° head-down tilt bed rest: Results from a randomised controlled trial. *Nutrition Bulletin*. 2023;48(2):256–66. <https://doi.org/10.1111/nbu.12619>
10. Inoue M, Tanaka H, Moriwake T, Oka M, Sekiguchi C, Seino Y. Altered biochemical markers of bone turnover in humans during 120 days of bed rest. *Bone*. 2000;26(3):281–6. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00282-3](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00282-3)
11. Tomilovskaya E, Shigueva T, Sayenko D, Rukavishnikov I, Kozlovskaya I. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:284. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00284>
12. Saveko A, Bekreneva M, Ponomarev I, Zelenskaya I, Riabova A, Shigueva T, et al. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1085545. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1085545>
13. Kotov SA, Oganov VS, Skripnikova IA. *Imitation of the early effects of weightlessness in human bone tissue in conditions of head down bed rest and dry immersion*. Proceedings of the conference of young scientists. Moscow; 2003 (In Russ.).
14. Baecker N, Tomic A, Mika C, Gotzmann A, Platen P, Gerzer R, et al. Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(3):977–82. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00264.2003>
15. Маркин АА, Моруков БВ, Журавлева ОА, Заболотская ИВ, Вострикова ЛВ, Ляпунова НА и др. Динамика биохимических показателей крови в эксперименте с 7-дневной иммерсией. *Авиакосмическая и Экологическая Медицина*. 2008;42:56–9. Markin AA, Morukov BV, Zhuravleva OA, Zabolotskaya IV, Vostrikova LV, Lyapunova NA, et al. Dynamics of blood biochemical parameters in an experiment with 7-day immersion. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2008;42:56–9 (In Russ.). EDN: [BBL SWZ](#)
16. Linossier MT, Amirova LE, Thomas M, Normand M, Bareille MP, Gauquelin-Koch G, et al. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers, insulin and adipokines. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182970>
17. Brzhozovskiy AG, Kononikhin AS, Pastushkova LC, Kashirina DN, Indeykina MI, Popov IA, et al. The effects of spaceflight factors on the human plasma proteome, including both real space missions and ground-based experiments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3194. <https://doi.org/10.3390/ijms20133194>
18. Shukuri T, Nakai K, Tanaka S, Yamada S, Tokumoto M, Tsuruya K, et al. Angiotensin II receptor blockers and bone fracture in chronic kidney disease patients: the Fukuoka kidney disease Registry Study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2023;27(11):919–27. <https://doi.org/10.1007/s10157-023-02385-3>
19. Zhang Y, Wang L, Song Y, Zhao X, Wong MS, Zhang W. Renin inhibitor aliskiren exerts beneficial effect on trabecular bone by regulating skeletal renin-angiotensin system and kallikrein-kinin system in ovariectomized mice. *Osteoporosis International*. 2016;27:1083–92. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3348-y>
20. Zhang Y, Li XL, Sha NN, Shu B, Zhao YJ, Wang XL, et al. Differential response of bone and kidney to ACEI in db/db mice: A potential effect of captopril on accelerating bone loss. *Bone*. 2017;97:222–32. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.029>
21. Mo C, Ke J, Zhao D, Zhang B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2020;38(6):772–9. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01132-y>
22. Izbicka E, Dunstan CR, Horn D, Harris S, Adams R, Mundy GR. Effects of human tumor cell lines on local new bone formation in vivo. *Calcified Tissue International*. 1997;60(2):210–5. <https://doi.org/10.1007/s002239900216>
23. Li S, Teguh D, Wu D, Hu C, Inderjeeth CA, Xu J. Antidementia medication acetylcholinesterase inhibitors have therapeutic benefits on osteoporotic bone by attenuating osteoclastogenesis and bone resorption. *Journal of Cellular Physiology*. 2023;238(8):1823–35. <https://doi.org/10.1002/jcp.31057>
24. Souza LS, Rochette NF, Pedrosa DF, Lopes Magnago RF, Freire Filho TB, Vieira FLH, et al. Role of APOE gene in bone

- mineral density and incidence of bone fractures in brazilian postmenopausal women. *Journal of Clinical Densitometry*. 2018;21(2):227–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.03.005>
25. Пастушкова ЛХ, Гончарова АГ, Каширина ДН, Поляков АВ, Ларина ИМ. Определение протеомных маркеров, включенных в молекулярные сети нарушений в костной системе во время продолжительных космических полетов. *Технологии Живых Систем*. 2025;22(1):5–21.  
 Pastushkova LH, Goncharova AG, Kashirina DN, Polyakov DN, Larina IM. Identification of proteomic markers included in molecular networks of disorders in the skeletal system during long-term space flights. *Technologies of Living Systems*. 2025;22(1):5–21 (In Russ.).
26. Bergdolt S, Kovtun A, Hägele Y, Liedert A, Schinke T, Amling M, et al. Osteoblast-specific overexpression of complement receptor C5aR1 impairs fracture healing. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179512.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179512>
27. Ignatius A, Schoengraf P, Kreja L, Liedert A, Recknagel S, Kandert S, et al. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1 $\beta$ . *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011;112(9):2594–605.  
<https://doi.org/10.1002/jcb.23186>
28. Pimenta-Lopes C, Sánchez-de-Diego C, Deber A, Egea-Cortes A, Valer JA, Alcalá A, et al. Inhibition of C5aR1 impairs osteoclast mobilization and prevents bone loss. *Molecular Therapy*. 2023;31(8):2507–23.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.04.022>
29. Kunimatsu R, Rikitake K, Yoshimi Y, Putrani NAR, Hayashi Y, Tanimoto K. Bone differentiation ability of CD146-positive stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):4048.  
<https://doi.org/10.3390/ijms24044048>
30. Xiong W, Shu XL, Huang L, He SQ, Liu LH, Li S, et al. Bioinformatics analysis and experimental validation of differential genes and pathways in bone nonunions. *Biochemical Genetics*. 2024;62(6):4494–517.  
<https://doi.org/10.1007/s10528-023-10633-0>
31. Zhang H, Chen X, Xue P, Ma X, Li J, Zhang J. FN1 promotes chondrocyte differentiation and collagen production via TGF- $\beta$ /PI3K/Akt pathway in mice with femoral fracture. *Gene*. 2021;769:145253.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145253>
32. Dakkumadugula A, Pankaj L, Alqahtani AS, Ullah R, Ercisli S, Murugan R. Space nutrition and the biochemical changes caused in Astronauts Health due to space flight: A review. *Food Chemistry*. 2023;20:100875.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodch.2023.100875>
33. O’Leary TJ, Jackson S, Izard RM, Walsh NP, Carswell AT, Oliver SJ, et al. Iron status is associated with tibial structure and vitamin D metabolites in healthy young men. *Bone*. 2024;186:117145.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117145>
34. Nakashima M, Suzuki A, Hashimoto K, Yamashita M, Fujiwara Y, Miyamoto Y. Vitronectin regulates osteoclastogenesis and bone remodeling in a mouse model of osteoporosis. *Anatomy and Cell Biology*. 2024;57(2):305–15.  
<https://doi.org/10.5115/acb.23.251>
35. Aydin M, Avci E. The role of oxidative stress and antioxidants in older individuals with osteoporotic hip fractures. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2025;31(1):9–14.  
<https://doi.org/10.14744/tjes.2024.89335>
36. Cao J, Zhou A, Zhou Z, Liu H, Jia S. The role of GPLD1 in chronic diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2023;238(7):1407–15.  
<https://doi.org/10.1002/jcp.31041>
37. Li XS, Zhang JR, Zhao YL, Li Y, Sun Y, Liu T, et al. Reduced prealbumin is associated with bone mineral density in women with osteoporosis. *Nutrition*. 2017;33:338–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.08.002>
38. Yanagihara Y, Inoue K, Saeki N, Sawada Y, Yoshida S, Lee J, et al. Zscan10 suppresses osteoclast differentiation by regulating expression of Haptoglobin. *Bone*. 2019;22:93–100.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.02.011>
39. Föger-Samwald U, Vekszler G, Hörz-Schuch E, Salem S, Wipperich M, Ritschl P, et al. Molecular mechanisms of osteoporotic hip fractures in elderly women. *Experimental Gerontology*. 2016;73:49–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.012>
40. Zhang W, Dong R, Diao S, Du J, Fan Z, Wang F. Differential long noncoding RNA/mRNA expression profiling and functional network analysis during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research and Therapy*. 2017;8(1):30.  
<https://doi.org/10.1186/s13287-017-0485-6>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.Х. Пастушкова — написание статьи; А.Г. Гончарова — дизайн исследования; Д.Н. Каширина — хромато-масс-спектрометрический анализ, идентификация белков, статистическая обработка результатов хромато-масс-спектрометрии, биоинформационный анализ данных; И.М. Ларина — утверждение окончательного варианта рукописи.

## ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-373>

УДК 613.6



## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОЦЕНКИ ОЖИДАЕМОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ РАБОТНИКОВ

М.Ю. Калинина<sup>1✉</sup>, А.А. Косенков<sup>1</sup>, Е.Ю. Мамонова<sup>2</sup><sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>2</sup> Акционерное общество «Атомный страховой брокер», Москва, Россия

**Введение.** В современных условиях старения населения и увеличения продолжительности жизни актуальной становится проблема сохранения профессионального долголетия работников, особенно в высокотехнологичных и потенциально опасных отраслях. Существующие методы оценки профессионального здоровья часто фрагментарны и не учитывают комплексное влияние физических, психологических и социальных факторов. Для решения этой проблемы предлагается разработка интегрального группового индекса профессионального долголетия (ИГИПД).

**Цель.** Разработка и внедрение ИГИПД как инструмента количественной оценки уровня профессионального долголетия коллектива работников атомной отрасли с учетом заболеваемости, состояния здоровья, результатов медосмотров и психофизиологического обследования, уровня стресса и вовлеченности.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование с периодом охвата 2023–2024 гг. Объектом анализа были де-персонифицированные данные работников ВНИИТФ (г. Снежинск) и Калининской АЭС (г. Удомля). В исследование включены кадровые отчеты о заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ), заключительные акты периодических медицинских осмотров (ПМО), годовые отчеты психофизиологических обследований (ПФО), а также результаты корпоративных анкетирований уровня стресса (УС) и эмоционального выгорания (УЭВ). В статье приведены только относительные сводные данные; условия труда в расчет индекса не включались. Для оценки параметров применялись стандартизованные методики: «Шкала воспринимаемого стресса-10», «Burnout Assessment Tool», а также методика Е.Л. Ноткина для анализа ВУТ.

**Результаты.** Расчет ИГИПД показал положительную динамику: индекс претерпел повышение на 2,6 балла на Калининской АЭС (рост с 69,6 до 72,2 балла) и снижение показателя во ВНИИТФ (с 67,2 до 65,8 балла). Ключевым фактором, оказавшим наиболее выраженное негативное влияние, явился высокий уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности (1914 дней на 100 работников во ВНИИТФ). На Калининской АЭС зафиксировано улучшение распределения работников по группам здоровья и снижение доли лиц с высоким уровнем эмоционального выгорания, что указывает на эффективность реализуемых организацией профилактических мероприятий.

**Выводы.** ИГИПД доказал свою эффективность как инструмент для мониторинга профессионального долголетия и выявления зон риска. Результаты исследования подчеркивают необходимость комплексных программ, направленных на снижение заболеваемости, управление стрессом и повышение вовлеченности работников. Методология ИГИПД может быть адаптирована для других отраслей, а ее дальнейшее совершенствование позволит повысить точность оценок. Полученные данные имеют практическую значимость для разработки корпоративных программ по сохранению здоровья и продлению профессионального долголетия работников.

**Ключевые слова:** профессиональное здоровье; профессиональное долголетие; заболеваемость; медицинский осмотр; психофизиологическое обследование; стресс; вовлеченность

**Для цитирования:** Калинина М.Ю., Косенков А.А., Мамонова Е.Ю. Актуальные вопросы оценки ожидаемого профессионального долголетия работников. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):569–577. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-373>

**Финансирование:** работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** исследование не требовало заключения биоэтического комитета, поскольку использовали де-персонифицированные данные работников двух предприятий атомной отрасли.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Калинина Мария Юрьевна [MYKalinina@rosatom.ru](mailto:MYKalinina@rosatom.ru)

**Статья поступила:** 10.08.2025 **После доработки:** 23.09.2025 **Принята к публикации:** 25.09.2025 **Online first:** 24.10.2025

## CURRENT ISSUES IN ASSESSING THE EXPECTED PROFESSIONAL LONGEVITY OF EMPLOYEES

Maria Yu. Kalinina<sup>1✉</sup>, Alexander A. Kosenkov<sup>1</sup>, Elena Yu. Mamonova<sup>2</sup><sup>1</sup> Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia<sup>2</sup> JSC “Atomic Insurance Broker,” Moscow, Russia

**Introduction.** The task of maintaining the professional longevity of employees, particularly in technology-intensive and potentially hazardous industries, is becoming increasingly relevant in the context of aging populations and increasing life expectancy. Existing methods for assessing occupational health are in many cases fragmented and fail to account for the entire set of physical, psychological, and social factors. In this article, we address this issue by developing an integral group index of professional longevity (IGIPL).

**Objective.** The development and implementation of the IGIPL as a tool for quantitative assessment of the level of professional longevity among nuclear industry employees, taking into account morbidity, health status, results of medical examinations and psychophysiological testing, stress levels, and engagement.

© М.Ю. Калинина, А.А. Косенков, Е.Ю. Мамонова, 2025

**Materials and methods.** A retrospective study covering the period of 2023–2024 was conducted. The analysis was based on depersonalized data from employees of VNIITF (Snezhinsk) and the Kalinin NPP (Udomlya). The study included HR reports on morbidity with temporary disability (TD), final reports of periodic medical examinations (PME), annual reports of psychophysiological examinations (PPE), as well as the results of corporate surveys on stress levels (SL) and emotional burnout (EB). We present only relative summary data, without considering working conditions in the index calculation. Standardized methods were used to assess the parameters, including the Perceived Stress Scale-10, the Burnout Assessment Tool, and the E.L. Notkin method for analyzing TD.

**Results.** The calculation of the IGIPL showed a positive trend. Thus, the index increased by 2.6 points at the Kalinin NPP (a rise from 69.6 to 72.2 points) and decreased at VNIITF (from 67.2 to 65.8 points). The key factor that had the most pronounced negative impact was the high rate of morbidity with temporary disability (1914 days per 100 workers at VNIITF). At the Kalinin NPP, an improvement in the distribution of employees by health groups and a decrease in the proportion of individuals with a high level of emotional burnout were recorded, indicating the effectiveness of the preventive measures implemented by the organization.

**Conclusions.** The IGIPL has proven its effectiveness as a tool for monitoring professional longevity and identifying risk areas. The study results underscore the necessity for comprehensive programs aimed at reducing morbidity, managing stress, and increasing employee engagement. The IGIPL methodology can be adapted for other industries. Its further elaboration will enhance the accuracy of assessments. The data obtained hold practical significance for developing corporate programs aimed at preserving health and extending the professional longevity of employees.

**Keywords:** occupational health; professional longevity; morbidity; medical examination; psychophysiological examination; stress; engagement

**For citation:** Kalinina M.Yu., Kosenkov A.A., Mamonova E.Yu. Current issues in assessing the expected professional longevity of employees. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):569–577. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-373>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with the ethical principles:** the study did not require approval from a bioethics committee due to the use of depersonalized data of employees from two nuclear industry enterprises.

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

✉ Maria Yu. Kalinina [MYKalinina@rosatom.ru](mailto:MYKalinina@rosatom.ru)

**Received:** 10 Aug. 2025 **Revised:** 23 Sept. 2025 **Accepted:** 25 Sept. 2025 **Online first:** 24 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

В современных демографических условиях старения общества и увеличения продолжительности жизни в России все более актуальной становится проблема сохранения профессионального долголетия работников для решения гуманитарных и народно-хозяйственных задач. Рост пенсионного возраста, повышение требований к квалификации и условиям труда требуют новых подходов к оценке и управлению профессиональной активностью работников на протяжении их карьеры. Вопрос продления профессионального долголетия неразрывно связан с обеспечением своевременной и доступной медицинской помощи, включая профилактику, диагностику и восстановление. Эти задачи являются приоритетом национального проекта «Продолжительная и активная жизнь», реализация которого началась с 01.01.2025.

По определению Всемирной организации здравоохранения, «здоровьем является состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов»<sup>1</sup>.

По мере увеличения продолжительности жизни населения, прежде всего экономически развитых стран, с начала XXI столетия ВОЗ стала разрабатывать программу активного долголетия (в оригинале — активное

старение (active ageing)) [1], уделяя основное внимание качеству жизни и поддержанию здоровья пожилых людей<sup>2</sup>. Однако уже в очередной редакции программы 2015 г. существенное внимание было уделено занятости людей старшего возраста, что было связано, в частности, с нарастающей тревогой государственных и бизнес-структур о том, старение населения ляжет непосильным бременем на бюджет предприятий и институтов социальной поддержки населения, прежде всего пенсионных фондов. Для преодоления этих угроз был предложен [2] ряд срочных мер по оздоровлению экономической ситуации, включая меры по сохранению на рынке труда специалистов после наступления пенсионного возраста<sup>3,4</sup>.

Таким образом, забота о работающем человеке, помимо гуманитарного значения, приобрела ярко выраженный макроэкономический смысл, а понятия «профессиональное здоровье» и «профессиональное долголетие» стали предметом пристального внимания специалистов в области медицины, психологии труда и смежных дисциплин.

Профессиональное здоровье определяется как интегральная характеристика «функционального состояния организма человека по физическим и психическим показателям с целью оценки его способности к определенной профессиональной деятельности с заданными эффективностью и продолжительностью

<sup>1</sup> Преамбула к Уставу (Конституции) Всемирной организации здравоохранения. <https://apps.who.int/gb/BD/PDF/BD48/basic-documents-48th-edition-ru.pdf?ua=1#page=9> (дата обращения: 07.04.2025).

<sup>2</sup> Active ageing: a policy framework; 2002. WHO reference number: WHO/NMH/NPH/02.8. <https://extranet.who.int/agefriendlyworld/wp-content/uploads/2014/06/WHO-Active-Ageing-Framework.pdf> (дата обращения: 02.05.2025).

<sup>3</sup> Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Проект 1: Глобальная стратегия и план действий по вопросам старения и здоровья. 2015. <https://www.who.int/ageing/ageing-global-strategy-draft1-ru.pdf> (дата обращения: 15.08.2020).

<sup>4</sup> Многосекторальные действия по обеспечению здорового старения на основе подхода, охватывающего весь жизненный цикл: проект глобальной стратегии и плана действий по старению и здоровью. Доклад Секретариата Шестьдесят девятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ от 22.04.2016. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253277/A69\\_17-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253277/A69_17-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (дата обращения: 05.02.2022).

на протяжении заданного периода жизни, а также устойчивость к неблагоприятным факторам, сопровождающим эту деятельность»<sup>5</sup>.

К приведенному выше определению здоровья ВОЗ, включающему душевное и социальное благополучие, следует добавить, что профессиональное здоровье подразумевает также возможность человека полностью реализовывать себя как квалифицированного специалиста, испытывать чувство собственной ценности и вовлеченности в жизнь коллектива и трудовой процесс, принятия и поддержки со стороны коллег, а также ощущать заботу со стороны руководства.

Профессиональное долголетие — это «способность человека на высоком уровне решать профессиональные задачи на протяжении всего отведенного социумом периода трудовой деятельности»<sup>6</sup>, «то есть сохранять профессиональную трудоспособность» [4, 8, 9]. Учитывая демографическую ситуацию, следует подчеркнуть особую важность сохранения человеком этой способности и его желания продолжить трудовую деятельность после наступления пенсионного возраста.

Здоровье людей находится под воздействием большого количества социальных и экономических факторов, среди которых значимыми составляющими являются условия жизни и труда граждан. По опросам работающего населения выявлено, что «более трети ведут малоподвижный образ жизни, 56% — регулярно сталкиваются с переработками, 54% россиян сообщают о периодическом стрессе на работе, 10% — о постоянном и 45% говорят, что проходили через состояние профессионального выгорания»<sup>7</sup>.

Для укрепления здоровья и увеличения продолжительности жизни населения страны, преодоления трудностей, связанных с демографической ситуацией, в России был разработан ряд нормативно-правовых актов и национальных проектов.

Указом Президента Российской Федерации № 309<sup>8</sup> определены национальные цели развития Российской Федерации на период до 2030 г. и на перспективу до 2036 г., среди которых на первом месте сохранение населения, укрепление здоровья, повышение благополучия людей и поддержка семьи.

В настоящее время мы находимся на этапе реализации национальных проектов на следующие 6 лет. Среди них — Национальный проект<sup>9</sup>, который предполагает увеличение продолжительности жизни населения до 78 лет к 2030 г. В рамках проекта планируется модернизация первичного звена здравоохранения РФ, разработка мер по профилактике и ранней диагностике онкологических заболеваний, создание национальной цифровой платформы «Здоровье» и развитие системы медицинской реабилитации.

В целях раннего и своевременного выявления у граждан хронических неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной смертности населения (сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, болезни органов дыхания, сахарный диабет и др.), осуществляется проведение профилактических медицинских осмотров и диспансеризации населения [4, 5].

Указом Президента РФ № 145<sup>10</sup> определен переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям сбережения здоровья, в том числе работающего населения.

Распоряжением № 830-р<sup>11</sup> обозначены стратегии продления активного здорового долголетия, создания условий для реализации личностного потенциала пожилых граждан и расширения их участия в жизни общества.

Федеральным законом № 311-ФЗ<sup>12</sup> в Трудовой кодекс Российской Федерации были внесены комплексные изменения, направленные на трансформацию подходов в области охраны труда, внедрение и развитие системы предупреждения производственного травматизма и профессиональных заболеваний, совершенствование механизмов стимулирования работодателей к улучшению условий труда.

Охрана труда становится одним из приоритетных направлений государственной политики в целях создания вокруг человека благополучной и безопасной окружающей среды.

Среди работодателей возрастает понимание экономической целесообразности формирования у работников здорового образа жизни и регулярного прохождения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации, а также важности реализации специальных комплексных программ по созданию соответствующих условий для ведения работниками здорового образа жизни [7].

Распоряжением Правительства Российской Федерации № 833-р<sup>13</sup> утвержден комплекс мер по стимулированию работодателей и работников к улучшению условий труда и сохранению здоровья работников, а также по мотивированию граждан к ведению здорового образа жизни, которым предусмотрены создание и тиражирование лучших корпоративных и региональных практик по стимулированию работодателей к улучшению условий труда и сохранению здоровья работников.

Отмечая важность реализуемых государством мер по совершенствованию государственной политики в сфере здравоохранения и в области охраны труда в целях сохранения здоровья работающего населения,

<sup>5</sup> Психология здоровья: Учебник для вузов / Под ред. Г.С. Никифорова. СПб.: Питер, 2006.

<sup>6</sup> Мардахаев ЛВ. Социальная педагогика: учебник. М.: Гардарики, 2005.

<sup>7</sup> Совет Федерации Федерального собрания Российской Федерации. Стенограмма парламентских слушаний на тему «Охрана здоровья работающего населения» от 24.10.2024. <http://council.gov.ru/activity/activities/parliamentary/161497/> (дата обращения: 05.05.2025).

<sup>8</sup> Указ Президента РФ № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2036 года» от 07.05.2024. <http://government.ru/docs/all/155078/>

<sup>9</sup> Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь». <https://национальныепроекты.рф/new-projects/prodolzhitelnaya-i-aktivnaya-zhizn/>

<sup>10</sup> Указ Президента № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» от 28.02.2024. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50358>

<sup>11</sup> Распоряжение Правительства Российской Федерации № 830-р об утверждении «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в России до 2030 года» от 07.04.2025. <http://government.ru/docs/54753/>

<sup>12</sup> Федеральный закон № 311-ФЗ «О внесении изменений в Трудовой кодекс Российской Федерации» от 02.07.2021. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/46959>

<sup>13</sup> Распоряжение Правительства Российской Федерации № 833-р об утверждении «Комплекса мер по стимулированию работодателей и работников к улучшению условий труда и сохранению здоровья работников, а также по мотивированию граждан к ведению здорового образа жизни» от 26.04.2019. <http://static.government.ru/media/files/ElHjhSWOoZSIE40uOTqJuF5mr/e7P7.pdf>

следует обратить внимание на сохраняющийся высокий уровень смертности граждан от неинфекционных заболеваний, распространность курения и употребления алкоголя среди населения, нерациональное питание, недостаточную физическую активность, формальное отношение и низкий уровень доверия к диспансеризации. Широкое распространение приобретают психосоматические заболевания, в развитии и течении которых существенная роль также принадлежит психологическим факторам, недостаточной стрессоустойчивости, длительному психоэмоциональному напряжению.

В условиях демографических вызовов и повышения требований к сохранению трудового потенциала особую значимость приобретает использование объективных инструментов, позволяющих комплексно оценивать состояние здоровья работников и уровень их профессионального долголетия. Для решения этой задачи разработана методика расчета интегрального группового индекса профессионального долголетия (ИГИПД), основанная на совокупности медицинских, психофизиологических и социальных показателей. Индекс обеспечивает возможность планирования и мониторинга корпоративных и государственных программ, направленных на продление профессиональной активности, позволяет отслеживать динамику ключевых параметров и проводить сравнительный анализ различных предприятий.

Цель исследования — разработка и внедрение ИГИПД как инструмента количественной оценки уровня профессионального долголетия коллектива работников атомной отрасли с учетом заболеваемости, состояния здоровья, результатов медосмотров и психофизиологических обследований, уровня стресса и вовлеченности.

В рамках поставленной цели в исследовании решали следующие задачи:

- обоснование методологии расчета ИГИПД, включающей подбор показателей и определение их весовой значимости на основе экспертной оценки;
- расчет ИГИПД и сравнительный анализ его значений на примере двух предприятий атомной отрасли за 2023 и 2024 гг. с оценкой динамики показателей;
- определение общих подходов к разработке корректирующих мероприятий на основе ИГИПД, направленных на повышение уровня профессионального долголетия работников.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер и охватывало период 2023–2024 гг. Объектом анализа являлись деперсонализированные данные работников двух предприятий атомной отрасли: ВНИИТФ (г. Снежинск) и Калининской АЭС (г. Удомля).

В обработку включены следующие источники информации:

- кадровые отчеты о заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ);

- заключительные акты по результатам периодических медицинских осмотров (ПМО) с указанием распределения работников по группам здоровья;
- годовые отчеты психофизиологических обследований (ПФО);
- материалы корпоративных анкетирований, оценивающих уровень стресса (УС) и эмоционального выгорания (УЭВ).

В статье приводятся исключительно относительные значения, основанные на сводных деперсонализированных данных. Следует отметить, что условия труда не учитывались при расчете интегрального индекса профессионального долголетия, в связи с чем их детализация в рамках настоящего исследования не приводится.

Для оценки отдельных параметров использовали стандартизованные методики:

- УС — «Шкала воспринимаемого стресса-10». Максимальная оценка по этой шкале составляет 50 баллов, с целью ее нормирования (приведения шкалы к размерности в 100 баллов) полученные значения умножались на два;
- УЭВ — «Тест оценки выгорания ВАТ»<sup>14</sup>: версия для работающих (Burnout Assessment Tool (BAT)). Использовалась краткая русскоязычная версия разработчика методики [3];
- Методика Е.Л. Ноткина<sup>15</sup>, по которой оценивали заболеваемость с временной утратой трудоспособности в днях на 100 работников.

Таким образом, совокупность указанных источников и методов позволила провести комплексный анализ показателей профессионального здоровья и рассчитать интегральный групповой индекс профессионального долголетия (ИГИПД).

Весовые коэффициенты (W) были установлены на основе метода экспертной оценки, целью которого было выявление относительной значимости различных показателей для профессионального долголетия работников. В исследовании приняли участие 20 экспертов в области медицины труда, психофизиологии и управления персоналом. Сбор данных осуществлялся с использованием стандартизованных анкет, а последующая математико-статистическая обработка позволила определить обоснованные весовые значения (табл. 1).

Присвоенные коэффициенты отражают вклад каждого показателя в общее значение индекса профессионального долголетия. Наибольшую значимость (коэффициенты 0,20–0,15) эксперты отнесли к следующим показателям: временная утрата трудоспособности (ВУТ), группа здоровья (ГЗ), уровень стресса (УС), уровень эмоционального выгорания (УЭВ) и вовлеченность в работу (В). Эти параметры, согласно мнению специалистов, в наибольшей степени определяли текущее состояние и динамику профессионального долголетия, так как напрямую связаны с рисками потери трудоспособности, снижением мотивации и преждевременным уходом из профессии.

Меньшие весовые коэффициенты (по 0,10) были присвоены показателям допуска по медицинским

<sup>14</sup> Тест оценки выгорания Burnout Assessment Tool: версия для работающих. (дата обращения: 03.05.2025). [https://burnoutassessmenttool.be/wp-content/uploads/2020/11/BAT\\_Russian.pdf](https://burnoutassessmenttool.be/wp-content/uploads/2020/11/BAT_Russian.pdf)

<sup>15</sup> Методические рекомендации МР 2.2.9.0375-25 «Анализ причин временной нетрудоспособности с целью определения приоритетных профессиональных групп для разработки медико-профилактических мероприятий».

**Таблица 1.** Весовые коэффициенты, определенные экспертым методом

№	Показатель	Аббревиатура	Весовые коэффициенты (W)
1	Временная утрата трудоспособности	ВУТ	0,20
2	Группа здоровья	ГЗ	0,15
3	Периодический медицинский осмотр	ПМО	0,10
4	Психофизиологическое обследование	ПФО	0,10
5	Уровень стресса	УС	0,15
6	Уровень эмоционального выгорания	УЭВ	0,15
7	Вовлеченность	В	0,15

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Таблица 2.** Оценочная шкала временной утраты трудоспособности (SBUT)

Временная утрата трудоспособности в днях на 100 работников по Е.Л. Ноткину	Баллы по оценочной шкале SBUT*
<500	100
500–599	85
600–799	70
800–999	55
1000–1199	40
1200–1499	25
>1500	10

Таблица составлена авторами по данным источника МР 2.2.9.0375-25<sup>16</sup>

**Примечание:** \* — шаг баллов SBUT сформирован таким образом, что при увеличении ВУТ на каждые 200–300 дней на 100 работников значение индекса последовательно уменьшается на 15 баллов.

осмотрам (ПМО) и психофизиологической устойчивости (ПФО). Несмотря на их безусловную значимость, эксперты сочли, что эти факторы играют скорее поддерживающую, чем определяющую роль в формировании профессионального долголетия, особенно при наличии других критически важных отклонений.

Интеграция показателя ВУТ осуществлялась через оценочную шкалу SBUT (табл. 2). Этот подход нормирует показатель к шкале 0–100, отражает общепринятую экспертную оценку по шкале Е.Л. Ноткина и устраняет математические искажения при экстремальных значениях.

Формула расчета интегрального группового индекса профессионального долголетия (ИГИПД):

$$\text{ИГИПД} = W_{\text{ВУТ}} \times \text{SBUT} + W_{\text{ГЗ}} \times \text{ГЗ} + W_{\text{ПМО}} \times \text{ПМО} + W_{\text{ПФО}} \times \text{ПФО} + W_{\text{В}} \times \text{В} + W_{\text{УС}} \times (100 - \text{УС}) + W_{\text{УЭВ}} \times (100 - \text{УЭВ}), \quad (1)$$

где  $W$  — весовой коэффициент показателя;  
SBUT — балльная оценка заболеваемости с временной утратой трудоспособности;

ГЗ — доля работников I-II групп здоровья (%);  
ПМО — доля работников, допущенных к труду по результатам периодического медицинского осмотра без ограничений (%);  
ПФО — доля работников, признанных годными по результатам психофизиологического обследования (%);  
В — уровень вовлеченности в работу (%);  
УС — уровень стресса по шкале (баллы);  
УЭВ — уровень эмоционального выгорания (%).

Расчет ИГИПД проведен на примере предприятий Государственной корпорации «Росатом», осуществляющих свою деятельность в высокотехнологичных и потенциально опасных отраслях: атомной энергетике и оборонно-промышленном комплексе.

В качестве объектов анализа выбраны Всероссийский научно-исследовательский институт технической физики (ВНИИТФ, г. Снежинск) и Калининская атомная электростанция (г. Удомля). Эти предприятия отличаются высокой степенью ответственности, сложностью технологических процессов и жесткими требованиями к состоянию здоровья и психофизиологической устойчивости работников.

<sup>16</sup> Методические рекомендации МР 2.2.9.0375-25 «Анализ причин временной нетрудоспособности с целью определения приоритетных профессиональных групп для разработки медико-профилактических мероприятий».

**Таблица 3. Интерпретация значений уровней интегрального группового индекса профессионального долголетия работников**

Баллы	Уровень	Интерпретация значений уровней ИГИПД
80–100	Высокий	Высокий уровень профессионального долголетия. Достаточно поддерживающих мероприятий по охране здоровья, укреплению психологического благополучия и вовлеченности работников
60–79	Средний	Средний уровень профессионального долголетия. Требуется реализация регулярных профилактических программ по управлению стрессом и сохранению мотивации работников
40–59	Низкий	Низкий уровень профессионального долголетия. Необходимы целенаправленные оздоровительные и организационные меры, направленные на улучшение физического и психоэмоционального состояния работников
<40	Критический	Критический уровень профессионального долголетия. Требуется внедрение комплексных программ по охране здоровья, снижению перегрузки и формированию благоприятной трудовой среды

Таблица составлена авторами по собственным данным

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Групповой индекс профессионального долголетия формируется на основе баланса показателей, которые при увеличении способствуют либо росту уровня профессионального долголетия, либо, напротив, его снижению. Ниже представлены ключевые параметры, влияющие на значение индекса.

Факторы, положительно влияющие на ИГИПД при их увеличении:

- группа здоровья (ГЗ): чем больше работников с I и II группами здоровья, тем выше общий уровень устойчивости и физической готовности коллектива к выполнению профессиональных задач;
- допуск по медицинским осмотрам (ПМО): высокая доля работников без медицинских ограничений отражает хорошее состояние здоровья персонала и способствует стабильной трудовой активности;
- психофизиологическая устойчивость (ПФО): способность сохранять работоспособность в сложных условиях — важный компонент для поддержания профессионального долголетия;
- вовлеченность в работу (В): высокий уровень вовлеченности способствует профессиональной устойчивости, снижает вероятность выгорания и повышает мотивацию.

Факторы, отрицательно влияющие на ИГИПД при их увеличении:

- временная утрата трудоспособности (ВУТ, в днях): рост числа дней нетрудоспособности свидетельствует о снижении общего уровня здоровья коллектива и негативно сказывается на значении индекса;
- уровень стресса (УС): повышенный уровень стресса приводит к снижению работоспособности, психологической устойчивости и качества выполнения профессиональных обязанностей;
- уровень эмоционального выгорания (УЭВ): высокий уровень выгорания является одним из основных факторов преждевременного прекращения трудовой деятельности.

Интегральный групповой индекс профессионального долголетия разработан как практический инструмент для работодателей, позволяющий оценивать уровень профессионального долголетия работников на уровне предприятия. Индекс может использоваться для формирования, внедрения и последующей оценки эффективности программ, направленных на охрану здоровья работников, повышение мотивации и улучшение психологического климата в коллективе.

Расчет интегрального группового индекса профессионального долголетия на основе показателей физического, психологического и социального благополучия был выполнен в 2023–2024 гг. в соответствии с разработанной методикой (табл. 4).

По итогам расчета ИГИПД установлено, что в целом по предприятию ВНИИТФ индекс снизился за год на 1,4 балла (с 67,2 до 65,8 балла), по Калининской АЭС индекс повысился на 2,6 балла (с 69,6 по состоянию на 2023 г. до 72,2 балла в 2024 г.).

Обе организации характеризовались средним уровнем ИГИПД (60–79 баллов), что отражает удовлетворительное, но недостаточно устойчивое состояние уровня профессионального долголетия работников. На предприятии ВНИИТФ отмечено незначительное снижение показателя в динамике, тогда как на Калининской АЭС прослеживали положительную тенденцию, вероятно, связанную с эффективностью реализованных мер по укреплению профессионального здоровья и улучшению условий труда.

В ходе анализа были выделены основные показатели, определяющие величину интегрального группового индекса профессионального долголетия (ИГИПД). Наиболее весомым фактором оказалась заболеваемость с ВУТ. На предприятии ВНИИТФ отмечали критически высокий уровень заболеваемости с ВУТ: 1914 дней на 100 работников в 2023 г. и 1912 дней в 2024 г. Это по шкале Е.Л. Ноткина соответствует минимальной оценке (10 баллов) и указывает на зону хронической перегрузки и неблагоприятного состояния здоровья персонала, требующую немедленных коррекционных мероприятий. На Калининской АЭС данный показатель был несколько ниже (1321 и 1222 дня

**Таблица 4. Расчет интегрального группового индекса профессионального долголетия по каждому предприятию за 2023–2024 гг.**

Организация	Год	СВУТ	WВУТ × СВУТ	WГЗ × ГЗ	WПМО × ПМО	WПФО × ПФО	WУС × (100 – УС)	WУЭВ × (100 – УЭВ)	WB × В	ИГИПД
ВНИИТФ	2023	10	2,0	3,3	9,92	10,0	13,9	13,9	14,1	67,2
ВНИИТФ	2024	10	2,0	4,05	9,88	10,0	13,2	13,2	13,5	65,8
Калининская АЭС	2023	25	5,0	4,5	8,84	10,0	13,6	13,3	14,2	69,6
Калининская АЭС	2024	25	5,0	6,88	9,18	10,0	13,6	13,9	13,5	72,2

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** W — весовой коэффициент показателя; ВУТ — временная утрата трудоспособности; ГЗ — группа здоровья; ПМО — периодический медицинский осмотр; ПФО — психофизиологические обследования; УС — уровень стресса; УЭВ — уровень эмоционального выгорания.

на 100 работников в 2023 и 2024 гг. соответственно), что соответствует 25 баллам и также свидетельствует о значительной утрате трудоспособности.

Вторым по значимости фактором является распределение работников по группам здоровья. На предприятии ВНИИТФ в динамике отмечен умеренный рост доли сотрудников с I-II группами здоровья (с 22% в 2023 г. до 27% в 2024 г.), однако исходный уровень остается низким. На Калининской АЭС наблюдали выраженный положительный сдвиг: с 30% в 2023 г. до 45,9% в 2024 г., что отражает более эффективную реализацию профилактических и оздоровительных мероприятий.

Результаты периодических медицинских осмотров (ПМО) демонстрировали высокие значения на обоих предприятиях. Так, на ВНИИТФ более 98% работников были допущены к работе без ограничений, что свидетельствует о строгом контроле профессиональной пригодности. На Калининской АЭС данный показатель был несколько ниже (88–91%), однако оставался в пределах допустимых нормативов.

Психофизиологическое освидетельствование (ПФО) на обоих предприятиях показало 100% допуск работников к дальнейшей деятельности. Такой результат свидетельствует о низкой информативности показателя доли отстраненных по итогам ПФО. Вместе с тем выявляемые при обследовании признаки напряжения и нарушения психофизиологической адаптации являются значимыми предикторами соматического неблагополучия и требуют учета при планировании профилактических мероприятий. В перспективе целесообразно использовать интегральную оценку психофизиологической адаптации, например с указанием доли работников с выраженными нарушениями.

Анализ психоэмоциональных факторов показал различия между организациями. Уровень стресса у работников на ВНИИТФ был повышенным и составлял 7–12 баллов, что следует рассматривать как тревожный сигнал и предпосылку для разработки целевых профилактических мероприятий. На Калининской АЭС данный показатель оставался стабильным (порядка 9 баллов), что соответствует умеренному уровню, требующему регулярного мониторинга.

Динамика эмоционального выгорания также различалась. Во ВНИИТФ его распространенность возросла с 7 до 12%, что в сочетании с ростом стрессовой нагрузки свидетельствовало о нарастающем риске ухудшения психоэмоционального состояния работников. В то же время на Калининской АЭС зафиксировано снижение доли работников с высоким уровнем выгорания с 11 до 7%, что отражает положительные тенденции и необходимость их дальнейшего поддержания.

Индекс вовлеченности оставался высоким на обоих предприятиях (ВНИИТФ: 94% → 90%; Калининская АЭС: 95% → 90%), что является фактором устойчивости к стрессу и снижает вероятность текучести кадров. Незначительное снижение показателя вовлеченности на ВНИИТФ на фоне роста стресса и выгорания может рассматриваться как ранний признак профессионального истощения у профессионального контингента.

В результате проведенного исследования получена комплексная оценка профессионального долголетия на двух предприятиях Госкорпорации «Росатом». Установлено, что обе организации находятся в диапазоне устойчивого среднего уровня интегрального группового индекса профессионального долголетия (ИГИПД), что свидетельствует о стабильности трудового потенциала при наличии факторов риска.

Вместе с тем выявлены различия в динамике. На Калининской АЭС зафиксированы положительные сдвиги, обусловленные снижением заболеваемости с временной утратой трудоспособности, уменьшением распространенности эмоционального выгорания и значительным ростом доли работников с I-II группами здоровья по данным диспансеризации. В то же время на предприятии ВНИИТФ, напротив, сохранялся критически высокий уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности, что является ключевым ограничивающим фактором профессионального долголетия. Кроме того, отмечены неблагоприятные изменения в психоэмоциональном состоянии коллектива: рост уровня стресса, увеличение доли работников с признаками выгорания и снижение вовлеченности.

Полученные результаты подчеркивают необходимость длительного наблюдения (не менее 4–5 лет) для подтверждения выявленных тенденций

и формирования устойчивых управлеченческих стратегий. При этом ИГИПД доказал свою научную и практическую значимость как интегральный индикатор, обладающий высокой чувствительностью к ключевым рискам производственной среды и позволяющий объективно оценивать эффективность корпоративных и государственных программ, направленных на сохранение здоровья и продление профессионального долголетия работников.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегральный групповой индекс профессионального долголетия является инструментом для мониторинга эффективности мероприятий, направленных на сохранение здоровья работающего населения и продления профессионального долголетия. Его применение позволит повысить объективность оценки реализуемых предприятиями программ и разработать более точные меры профилактики основных факторов риска.

Внедрение ИГИПД целевых мероприятий поможет продлить активную трудовую деятельность работников, снизить заболеваемость и профессиональное выгорание, а также повысить производительность труда. Безусловно, грамотная кадровая политика должна учитывать негативное влияние биологического старения на психофизиологические функции.

Предложенный алгоритм расчета ИГИПД представляет собой динамическую модель, которая может быть усовершенствована по мере накопления новых данных о влиянии различных факторов на профессиональное долголетие.

Эффективное использование ИГИПД предполагает комплексный подход, включающий изучение успешных практик других организаций, анализ отечественных и зарубежных научных исследований в области профессионального здоровья, разработку методических рекомендаций с учетом отраслевой специфики, а также оценку необходимых ресурсов и создание системы мониторинга эффективности реализуемых мер. Проведенное исследование и предложенный алгоритм могут служить основой для формирования программы, направленной на профессиональное долголетие работников, сокращение потерь, связанных с временной нетрудоспособностью, и повышение уровня мотивации и удовлетворенности трудом. Компании, инвестирующие в здоровье сотрудников, адаптацию и психологическую поддержку работников, получают рост эффективности на 5–10% и сокращают затраты на текучесть кадров. Таким образом, профессиональное долголетие — это не просто продолжительность карьеры, а стратегический фактор роста производительности труда в условиях кадрового дефицита.

## Литература / References

- Бухтияров ИВ. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):527–32.  
Bukhtiyarov IV. Current state and main directions of preserving and promoting health of the working population of Russia. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(9):527–32 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532>
- Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139:6–11.  
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Гантман АА, Горблянский ЮЮ, Конторович ЕП, Понамарева ОП. Концепция здорового старения на работе. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):5–13.  
Gantman AA, Gorblyansky YuYu, Kontorovich EP, Ponamareva OP. The concept of healthy aging at work. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):5–13 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-5-13>
- Kalache A, Gatti A. Active ageing: a policy framework. *Advances in Gerontology*. 2003;11:7–18.  
EDN: PKIVFP
- Bloom DE, Chatterji S, Kowal P, Lloyd-Sherlock P, McKee M, Rechel B, et al. Macroeconomic implications of population ageing and selected policy responses. *Lancet*. 2015;385(9968):649–57.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61464-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61464-1)
- Алленов АМ, Васильева ТП, Старостин ИВ, Макарова ЕВ, Воробьева АВ. Факторы, обуславливающие профессиональное долголетие у научных сотрудников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(6):385–401.  
Allenov AM, Vasilyeva TP, Starostin IV, Makarova EV, Vorobeva AV. Factors that determine professional longevity in researchers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021;61(6):385–401 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-385-401>
- Шестакова НН, Джанелидзе МГ, Сквортцова МБ. Перспективы построения в России общества для всех возрастов: подходы к исследованию проблемы. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2021;25(2):57–70.  
Shestakova NN, Dzhanelidze MG, Skvortsova MB. Prospects for building a society for all ages in Russia: approaches to the study of the problem. *Bulletin of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2021;25(2):57–70 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.26163/BAEN.2021.91.24.008>
- Шкарин ВВ, Воробьев АА, Аджиенко ВЛ, Андрющенко ФА. Профессиональное долголетие — пути и способы достижения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):19–26.  
Shkarin VV, Vorobyev AA, Adzhienko VL, Andryushchenko FA. Professional longevity — ways and means of achievement. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):19–26 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-19-19-26>
- Масленникова ГЯ, Оганов РГ. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;2:5–12.  
Maslennikova GYa, Oganov RG. Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;2:5–12 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>
- Устинова ОЮ, Зайцева НВ, Власова ЕМ, Костарев ВГ. Корпоративные программы профилактики наруше-

- ния здоровья у работников вредных предприятий как инструмент управления профессиональным риском. *Анализ риска здоровью*. 2020;2:72–82.
- Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Vlasova E.M., Kostarev V.G. Corporate programs for preventing health disorders among workers employed at adverse productions as a tool for occupational risk management. *Health Risk Analysis*. 2020;2:72–82 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.08.eng>
11. Schaufeli WB, De Witte H, Desart S. Burnout Assessment Tool (BAT)—Development, Validity, and Reliability. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17:9495.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph17249495>
12. Сорокин ГА, Кирьянова МН. Возрастная динамика работоспособности и риска усталости работников промышленных предприятий, образования и здравоохранения. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(5):311–7.  
Sorokin GA, Kir'yanova MN. Age dynamics of work capacity and fatigue risk in workers of industrial enterprises, education and healthcare. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2021;61(5):311–7 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-5-311-317>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE и одобряют окончательную версию статьи. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.Ю. Калинина — разработка концепции исследования, формирование методологии расчета интегрального индекса профессионального долголетия, анализ результатов, написание и редактирование текста статьи; А.А. Косенков — статистическая обработка данных, участие в разработке индикаторов и весовых коэффициентов, интерпретация результатов исследования; Е.Ю. Мамонова — сбор и предварительная обработка данных от предприятий, участие в подготовке аналитических таблиц и оформлении разделов статьи.

## ОБ АВТОРАХ

**Калинина Мария Юрьевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-8798-5732>  
[MYKalinina@rosatom.ru](mailto:MYKalinina@rosatom.ru)

**Мамонова Елена Юрьевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0009-0001-2612-8710>  
[elenamamonova@mail.ru](mailto:elenamamonova@mail.ru)

**Косенков Александр Александрович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-3754-8005>  
[kossenkov@gmail.com](mailto:kossenkov@gmail.com)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-317>

УДК 616.8



## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С.Г. Бурд<sup>1,2✉</sup>, А.Н. Боголепова<sup>1,2</sup>, А.В. Лебедева<sup>1,2</sup>, Ю.В. Рублева<sup>1</sup>, Е.А. Коваленко<sup>1,2</sup>, Е.В. Махнович<sup>1,2</sup>, Н.А. Осиновская<sup>1</sup>, Е.А. Гилева<sup>1</sup>, Н.В. Пантина<sup>1</sup>, И.И. Ковалева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Введение.** Высокая распространенность и значительная инвалидизация пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) требуют поиска новых маркеров прогрессирования этого заболевания, а также новых подходов к его лечению. В последнее время накапливается все больше сведений о значимости применения электроэнцефалографии у пациентов с БА с целью выявления эпилептиформной активности у данной категории.

**Цель.** Определение частоты встречаемости эпилептиформной активности у пациентов с БА и оценка ее клинической и диагностической значимости.

**Обсуждение.** Установлено, что проведение ЭЭГ, особенно продолженной, с включением сна, позволяет выявить субклиническую эпилептиформную активность, которая ассоциирована с более выраженным когнитивными нарушениями и способствует прогрессированию заболевания. В обзоре рассмотрены данные исследований по распространности и клинической значимости субклинической эпилептиформной активности у пациентов с БА без диагноза «эpilepsia». Также освещены основные патофизиологические механизмы взаимосвязи эпилептиформной активности и прогрессирования когнитивных нарушений в рамках БА. Кроме того, рассматривается вопрос о целесообразности назначения специфической противоэпилептической терапии при выявлении субклинической эпилептиформной активности.

**Выводы.** Показана высокая клиническая значимость проведения электроэнцефалографии и выявления эпилептиформной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера вследствие ее потенциального негативного влияния на прогрессирование когнитивных нарушений и повышения рисков развития эпилептических приступов.

**Ключевые слова:** нейродегенеративное заболевание; болезнь Альцгеймера; электроэнцефалография; видео-ЭЭГ-мониторинг; субклиническая эпилептиформная активность; противоэпилептические препараты; эpilepsia

**Для цитирования:** Бурд С.Г., Боголепова А.Н., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Осиновская Н.А., Гилева Е.А., Пантина Н.В., Ковалева И.И. Диагностическая значимость субклинической эпилептиформной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):578–586. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-317>

**Финансирование:** исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Бурд Сергей Георгиевич [burds@yandex.ru](mailto:burds@yandex.ru)

**Статья поступила:** 12.05.2025 **После доработки:** 01.08.2025 **Принята к публикации:** 05.09.2025 **Online first:** 10.10.2025

## DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SUBCLINICAL EPILEPTIFORM ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Sergey G. Burd<sup>1,2✉</sup>, Anna N. Bogolepova<sup>1,2</sup>, Anna V. Lebedeva<sup>1,2</sup>, Yulia V. Rubleva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Kovalenko<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Makhnovich<sup>1,2</sup>, Nina A. Osinovskaya<sup>1</sup>, Ekaterina A. Gileva<sup>1</sup>, Nina V. Pantina<sup>1</sup>, Irina I. Kovaleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Introduction.** The high prevalence and significant disability of patients with Alzheimer's disease (AD) necessitate the search for new markers of disease progression and novel treatment approaches. Recent evidence is increasingly attracting the research attention to the value of electroencephalography (EEG) in detecting epileptiform activity in this patient population.

**Objective.** Detection of the frequency of epileptiform activity in patients with AD and evaluation of its clinical and diagnostic significance.

**Discussion.** EEG, in particular, prolonged sleep-deprived EEG, is capable of detecting subclinical epileptiform activity, which is associated with more severe cognitive impairments and contributes to disease progression. This review examines research data on the prevalence and clinical significance of subclinical epileptiform activity in AD patients without an epilepsy diagnosis. It also highlights key pathophysiological mechanisms linking epileptiform activity to the progression of cognitive decline in AD. Furthermore, it addresses the rationale for prescribing specific antiepileptic therapy upon detection of subclinical epileptiform activity.

**Conclusions.** The high clinical significance of performing electroencephalography and detecting epileptiform activity in patients with Alzheimer's disease, due to its potential negative impact on the progression of cognitive impairments and increased risks of developing epileptic seizures, has been demonstrated.

**Keywords:** neurodegenerative disease; Alzheimer's disease; electroencephalography; video-EEG monitoring; subclinical epileptiform activity; antiepileptic drugs; epilepsy

© С.Г. Бурд, А.Н. Боголепова, А.В. Лебедева, Ю.В. Рублева, Е.А. Коваленко, Е.В. Махнович, Н.А. Осиновская, Е.А. Гилева, Н.В. Пантина, И.И. Ковалева, 2025

**For citation:** Burd S.G., Bogolepova A.N., Lebedeva A.V., Rubleva Yu.V., Kovalenko E.A., Makhnovich E.V., Osinovskaya N.A., Gileva E.A., Pantina N.V., Kovaleva I.I. Diagnostic significance of subclinical epileptiform activity in patients with alzheimer's disease. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):578–586. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-317>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

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

✉ Sergey G. Burd [burds@yandex.ru](mailto:burds@yandex.ru)

**Received:** 12 May 2025 **Revised:** 1 Aug. 2025 **Accepted:** 5 Sept. 2025 **Online first:** 10 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — самая частая причина развития деменции и одно из самых распространенных заболеваний пожилого возраста, которым страдают 10–20 млн человек во всем мире [1]. Заболевание сопровождается образованием нейрофибрillaryных клубочков и амилоидных бляшек в головном мозге и проявляется прогрессирующими когнитивными нарушениями. Ежегодные прямые и косвенные затраты, связанные с этим заболеванием, достигают 100 млрд долларов, что делает поиск новых диагностических и терапевтических методик крайне актуальным. Прогнозируется, что замедление развития болезни на 5 лет может привести к сокращению расходов на медицинскую помощь в связи с БА в 2 раза [2–5].

Несмотря на значительные возможности лабораторной и генетической диагностики, наличие современных методов нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с морфометрией, позитронно-эмиссионная томография), диагностика заболеваний, обусловливающих деменцию, вызывает сложности и часто недоступна из-за стоимости обследований. В настоящее время электроэнцефалография (ЭЭГ) не входит в стандарт обследования пациентов с деменцией, в том числе пациентов с БА. Однако во многих литературных источниках представлены данные о том, что у пациентов с БА при записи электроэнцефалограммы может регистрироваться патологическая активность мозга (например, замедление основного ритма или эпилептиформная активность), которая может усугублять прогрессирование когнитивных нарушений и повышать риски развития эпилептических приступов, что еще больше дезадаптирует больных с БА [6, 7].

ЭЭГ с применением функциональных проб — простой метод диагностики, позволяющий оценить состояние биоэлектрической активности головного мозга. Неэпилептиформная патологическая активность, такая как тета- или дельта-замедление (региональное/диффузное) биоэлектрической активности головного мозга, — частая находка при данном исследовании у пациентов с БА, которую можно выявить при проведении рутинной ЭЭГ [6]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что повышенная относительная мощность тета-колебаний может быть ранним изменением, предшествующим деменции, и может служить важным биомаркером прогрессирования заболевания [8, 9].

Более высокую значимость имеет выявление эпилептиформной активности у пациентов с БА. Однако в отношении регистрации эпилептиформной активности проведения рутинной ЭЭГ часто недостаточно, т.к. даже при наличии у пациентов с БА эпилептических

приступов около 85% стандартных записей ЭЭГ не выявляют эпилептиформной активности [10]. Это подчеркивает необходимость использования более чувствительных методов, таких как продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна, магнитоэнцефалография (МЭГ), инвазивная установка электродов через овальное отверстие для выявления данной патологической активности [10]. Некоторыми авторами подчеркивается более широкая распространность эпилептиформной активности у пациентов с БА, чем у лиц здоровой популяции, а также ее значимость в прогрессировании когнитивных нарушений при нейродегенеративном заболевании. Таким образом, данная патологическая активность может являться перспективной мишенью воздействия при лечении когнитивных нарушений при БА.

Цель исследования — выявление частоты встречаемости эпилептиформной активности у пациентов с БА и верификация ее клинической значимости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (PubMed, Google Scholar) языках. Поисковые запросы включали в себя слова или их комбинации: болезнь Альцгеймера, электроэнцефалография, видео-ЭЭГ-мониторинг, субклиническая эпилептиформная активность (Alzheimer disease, electroencephalography, video-EEG monitoring, subclinical epileptiform activity).

Критериями включения публикаций для анализа были литературные систематические обзоры и метаанализы с данными о распространенности субклинической эпилептиформной активности при БА, патофизиологии ее возникновения и взаимосвязи нейродегенеративного процесса, эпилептиформной активности и когнитивных нарушений. Критериями невключения были опубликованные теоретические модели, тезисы, материалы конференций. Проанализировано 52 литературных источника с 1998 по 2024 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Субклиническая эпилептиформная активность (СЭА) у пациентов с БА

СЭА принято называть эпилептиформную активность, регистрируемую у пациентов на ЭЭГ, без эпилептических приступов в анамнезе. По данным научных исследований, информация о распространенности и диагностической значимости эпилептиформной активности

у пациентов с БА ограничена и противоречива. В опубликованных работах наблюдается значительная вариабельность данных (от 2 до 54%) о распространенности СЭА среди пациентов с диагнозом БА, что, вероятно, связано с существенными различиями в методологии проводимых исследований (табл.) [11].

Наличие эпилептиформной активности может усугублять прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с БА. Более того, ее регистрация может являться маркером потенциального развития эпилептических приступов. Так, J.Q. Kang; M.F. Mendez и соавт. представили данные о том, что эпилепсия развивается в среднем у 10–22% пациентов с БА [7, 12].

В исследовании M. Liedorp и соавт. [15], посвященном изучению распространенности и значимости эпилептиформных разрядов у пациентов с различными типами деменций, было установлено, что эпилептиформная активность (преимущественно региональная в височных областях) на рутинной 30-мин ЭЭГ была обнаружена только у 2% пациентов с БА, УКН (умеренными когнитивными нарушениями) и у 1% пациентов с другими типами деменций, что аналогично показателям в общей популяции. И только у 10% пациентов с деменцией с эпилептиформной активностью на ЭЭГ развились приступы в дальнейшем в течение болезни [15].

Низкая выявляемость эпилептиформной активности у пациентов с БА побудила исследователей применять дополнительные ЭЭГ-электроды *foramen ovale* для ее идентификации. Так, исследование A.D. Lam и соавт. с использованием электродов *foramen ovale* показало, что субклиническая эпилептиформная активность, преобладающая во время сна (влияет на консолидацию памяти), может быть обнаружена на ранних стадиях течения БА при отсутствии изменений на обычной скальповой ЭЭГ [21]. Это подчеркивает необходимость проведения более масштабных исследований ЭЭГ с использованием дополнительных методик, включая запись через *foramen ovale*, для определения диагностической ценности ЭЭГ в клинической практике.

По данным ряда исследований, была выявлена значительная распространность регистрации СЭА у пациентов с БА, что, вероятно, связано с применением продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна. В последнее время все больше внимания уделяется наличию СЭА у пациентов с БА в связи с тем, что имеются данные о более выраженном снижении когнитивных функций и более быстром прогрессировании заболевания у пациентов с СЭА, чем у пациентов без нее [16, 18, 22, 23].

Так, по данным A.A. Horvath и соавт., субклинические эпилептиформные разряды регистрировались значительно чаще у пациентов с БА (54%) среди 52 человек, чем у здоровых пожилых людей сопоставимого возраста (25%) [18]. СЭА выявляли преимущественно в височных областях, преимущественно слева, реже встречались бitemporальная и правовисочная эпилептиформная активность. Подавляющее большинство эпизодов СЭА возникали во время сна, наиболее часто регистрировались во время 2-й и 3-й стадий сна, тогда как меньшее количество спайков было обнаружено в 1-й стадии сна. При этом наличие СЭА было соотнесено с более выраженными когнитивными нарушениями. В исследовании A.A. Horvath и соавт. показано,

что у больных с БА в сочетании с СЭА снижение когнитивных показателей за период наблюдения (3 года) происходило в 1,5 раза быстрее, чем у пациентов без эпилептиформной активности [18]. По данным K.A. Vossel и соавт., эпилептиформная активность была выявлена у 42,4% пациентов с БА и лишь у 10,5% лиц контрольной группы соответствующего возраста без когнитивных нарушений [16]. Отмечено, что у пациентов с СЭА быстрее снижались показатели исполнительных функций глобального познания, определяемые с помощью теста MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), в среднем на 3,9 балла/год против 1,6 балла/год у пациентов без СЭА [16].

A. Nous и соавт. исследовали пациентов с различными стадиями БА (доклиническая, УКН, деменция) посредством различных методик: продолженная ЭЭГ, 50-мин МЭГ, ЭЭГ высокой плотности [11]. Так, распространность СЭА у таких больных составила 31% по сравнению с контрольной группой (8%) без когнитивной дисфункции, с увеличением частоты встречаемости при прогрессировании заболевания: в 50% случаев при развитии деменции, у 27% при УКН и у 25% на доклинической стадии БА. Хотя применение МЭГ не привело к более частому выявлению СЭА при БА по сравнению с продолженной ЭЭГ и ЭЭГ высокой плотности, МЭГ значительно превосходила другие методы по частоте выявления спайков за 50 мин (индекс представленности эпилептиформной активности). Кроме того, обнаружено, что у пациентов с БА наличие СЭА было ассоциировано с более выраженными нарушениями зрительно-пространственных функций и внимания, а также с относительно большим объемом левой лобной, левой височной и энторинальной коры, чем у пациентов без эпилептиформной активности [11].

#### Патофизиологические механизмы взаимосвязи эпилептиформной активности, нейродегенеративного процесса и когнитивных нарушений при БА

Некоторые авторы рассматривают эпилептиформную активность как часть патофизиологических механизмов, которые приводят к когнитивным нарушениям при БА. Предполагаемые механизмы включают скомпрометированную глутаматергическую систему, вызванную эксайтотоксичностью нейродегенерацию, ускоренное отложение амилоида и отложение таупротеина под влиянием эпилептиформных разрядов, ремоделирование из-за повышенной возбудимости, приводящей к разъединению функциональных сетей и изменениям структуры сна [23].

Существует гипотеза, описывающая порочный круг, в котором молекулярные изменения при БА способствуют гипервозбудимости нейронов [24], что, в свою очередь, усугубляет нейродегенеративный процесс при БА [25]. Сообщается, что при БА растворимый олигомерный А $\beta$  (амилоид-бета), а не бляшки А $\beta$ , является основной причиной нейрональной гипервозбудимости [24]. Так, было обнаружено, что А $\beta$ 1-42 (наиболее токсичная форма растворимых пептидов А $\beta$ ) повышает нейрональную возбудимость путем селективного ингибирования токов К $^{+}$  [26]. Описано, что под действием А $\beta$  у пациентов с болезнью Альцгеймера происходит

**Таблица. Распространенность субклинической эпилептиформной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера**

№	Источник	Степень когнитивного снижения	Количество человек	Частота встречаемости СЭА, %	Индекс эпилептиформной активности	Локализация СЭА	Тип ЭЭГ
1	V. Brunetti и соавт. [13]	БА УКН ГК	50 50 50	БА – 6,38; УКН – 11,63; ГК – 4,43	0,015–0,025/ час	Нет данных	НВЭМ + ПСГ + МЭГ
2	K.A. Vossel и соавт. [14]	БА + УКН	113	6	Нет данных	Нет данных	Рутинная ЭЭГ
3	M. Liedorp и соавт. [15]	БА УКН Др. деменции	510 225 193	2 БА; 2 УКН; 1 др. деменция	Нет данных	Нет данных	30-минутная ЭЭГ
4	K.A. Vossel и соавт. [16]	БА ГК	33 19	42,4 БА; 10,5 ГК	0,03–5,18/час	9,9% бодрствование; 25,7% N1, 64,4% N2–N3; 43% левый висок; 29% левая центральная область; 14% правая лобная область; 14% бифронтотемпорально	Ночная ПСГ + МЭГ
5	A.A. Horvath и соавт. [17]	БА	42	28	Нет данных	Нет данных	24 часа ЭЭГ
6	A.A. Horvath и соавт. [18]	БА ГК	52 20	54 БА; 25 ГК	0,29–6,68/ час	8% бодрствование; 23% N1, 21% N2, 34% N3; 4% REM; 52% левый висок; 22% правый висок; 26% битемпорально; 3% бипариетально; 3% правая лобная область; 9% бифронтально	24 часа ЭЭГ
7	A.D. Lam и соавт. [19]	БА ГК	41 43	22 БА; 4,7 ГК	1,5–3/день	20% N1, 80% N2; 85,7% левая височная область; 28,6% бифронтально	24 часа ЭЭГ
8	C. Babiloni и соавт. [20]	БА с УКН; УКН без БА	56 32	Нет данных БА + УКН; 41 УКН без БА	Нет данных	Нет данных	Рутинная ЭЭГ
9	A. Nous и соавт. [11]	БА с деменцией; БА с УКН; БА доклиническая стадия	49	31 среди всех пациентов с БА; 50 при деменции; 27 при УКН; 25 на доклинической стадии	Количество спайков за 50 мин: Продолженная ЭЭГ: 0,19 спайка/мин; 50-мин МЭГ: 64,5 спайка/мин; Высокоплотная ЭЭГ: 3 спайка/мин	Лобно-височные отделы (чаще слева). Единичные случаи: центральная область, бифронтотемпорально, битемпорально, правая теменная, правая височная, правая лобная области. Чаще 1-я и 2-я стадии сна	Продолженная ЭЭГ, и/или 50-мин МЭГ, и/или 50-мин высокоплотная ЭЭГ

Таблица составлена авторами по данным источников [11, 13–20]

**Примечание:** УКН — умеренные когнитивные нарушения; ГК — группа контроля здоровых; СЭА — субклиническая эпилептиформная активность; ЭЭГ — электроэнцефалография; НВЭМ — ночной видео-ЭЭГ-мониторинг; МЭГ — магнитоэнцефалография; ПСГ — полисомнография; N1 — 1-я стадия сна; N2 — 2-я стадия сна; N3 — 3-я стадия сна; REM — сон с быстрым движением глаз.

нарушение обратного захвата нейронального и глиального глутамата, что приводит к эксайтотоксичности. Аналогичным образом эксайтотоксичность глутамата также усугубляется влиянием А $\beta$  на функцию рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA-R) [27]. Существует предположение, что активация холинергических рецепторов и Ca $^{2+}$ -каналов под действием А $\beta$  может вызвать раннюю субклиническую эпилептическую активность, предшествующую клинической болезни Альцгеймера [28]. Кроме того, показано, что бета-секретаза 1 (BACE1 — один из основных белков, участвующих в формировании А $\beta$ ) расщепляет субъединицы  $\beta 2$  и  $\beta 4$  потенциал-зависимого канала Na $^+$  [24]. Расщепление  $\beta 2$  изменяет транскрипцию и экспрессию рецептора на поверхности клетки [21]; расщепление  $\beta 4$  значительно увеличивает внутриклеточные уровни Na $^+$  [26]; оба процесса приводят к общей нейрональной гипервозбудимости, что может способствовать развитию эпилептических приступов.

Как при эпилепсии, так и при болезни Альцгеймера описана роль нейровоспаления, вызванного А $\beta$ , которое характеризуется индукцией иммунной реакции в ЦНС в ответ на патологический процесс [29]. Воспаление в ЦНС опосредовано в основном макрофагами, астроцитами и олигодендроцитами [30]. Глиальная активация А $\beta$  приводит к высвобождению многочисленных провоспалительных цитокинов (например, TNF- $\alpha$ , IL-6 или IL-1 $\beta$ ), что вызывает генерализованное нейровоспаление. Этот процесс, в свою очередь, способствует нейротоксическим эффектам,

которые в конечном счете приводят к появлению нейрональной гипервозбудимости, усиливая процесс нейродегенерации [24]. Также было описано, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1 $\beta$ , увеличивают нейрональную гипервозбудимость за счет усиления высвобождения глутамата астроцитами и снижения его обратного захвата [31] или путем повышения регуляции NMDA-R, увеличивающей внутриклеточный приток Ca $^{2+}$  [32].

Отдельная роль в эпилептогенезе при БА отводится тау-протеину с учетом того, что данный белок является одним из ведущих медиаторов эпилептогенных механизмов А $\beta$  [33]. Белок тау способствует нейрональной эксайтотоксичности за счет увеличения внеклеточного глутамата и дисфункции NMDA-R [34]. Тау-протеин также связан с аномальной миграцией нейронов в гиппокампе — структуре головного мозга, которая тесно ассоциирована с развитием эпилепсии [35, 36]. Кроме того, на животных моделях эпилептогенеза было обнаружено снижение активности фермента фосфатазы 2A, что приводит к увеличению р-тау в эпилептогенных областях мозга [37].

Также известно о связи нейростероида аллопрегнанолона и развития болезни Альцгеймера [38]. Некоторыми авторами получены данные о снижении уровня аллопрегнанолона в плазме и мозге в префронтальной коре у пациентов с болезнью Альцгеймера. Снижение уровня аллопрегнанолона приводит к снижению нейропротекции, активации астроцитов и микроглии, что, в свою очередь, способствует

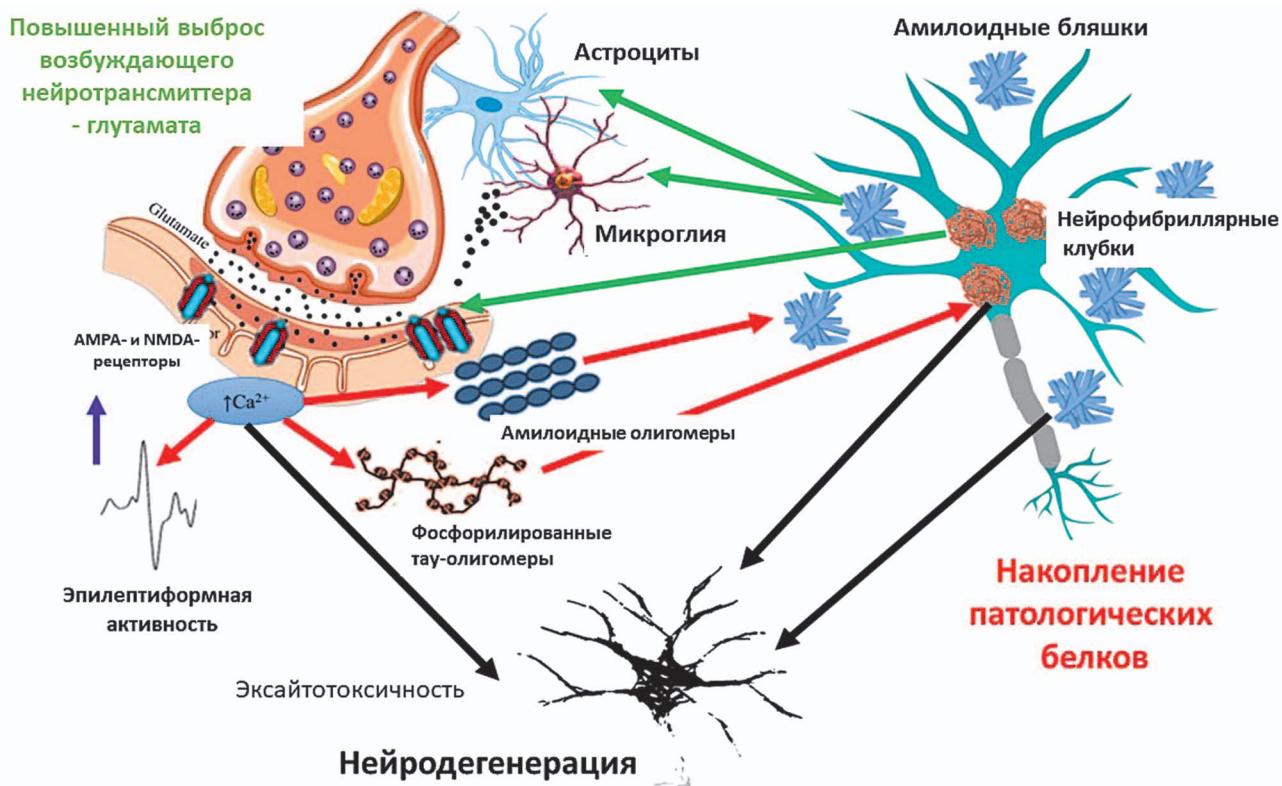


Рисунок подготовлен авторами по данным [23], лицензия CC BY

**Рис.** Порочный круг глутамат-опосредованной гипервозбудимости и накопления патологических белков при когнитивных нарушениях при болезни Альцгеймера

производству нейротоксичных цитокинов, хемокинов и реактивных форм кислорода и азота. Эти механизмы приводят к прогрессированию нейродегенеративного заболевания и гипервозбудимости нейронов [38].

Основные звенья патогенетической взаимосвязи эпилептиформной активности и нейродегенеративного процесса представлены на рисунке. Повышение активности глутаматергической системы при БА вызывает повышенную экспрессию AMPA-рецепторов и мобилизацию внутриклеточного кальция. Повышение уровня внутриклеточного кальция приводит к высвобождению амилоидных олигомеров во внеклеточное пространство и усилиению фосфорилирования тау-олигомеров (красные стрелки). Повышенное возбуждение нейронов, представленное эпилептическими разрядами, также является следствием связанной с глутаматом повышенной возбудимости. С другой стороны, накопление амилоидных бляшек и тау-нейрофибрill изменяет экспрессию глутаматных рецепторов и вызывает избыточное высвобождение глутамата из мицроглиальных клеток и астроцитов (зеленые стрелки). Двунаправленная патологическая взаимосвязь может привести к прогрессирующющей нейродегенерации (черные стрелки), чем, как правило, сопровождаются когнитивные нарушения [23].

Большая роль также уделяется патологическому ремоделированию гиппокампо-кортикальных связей при наличии эпилептиформной активности. В результате эпилептиформной активности локальные внутригиппокампальные связи увеличиваются, а сила и количество отдаленных связей уменьшаются. Ремоделирование данных нейронных сетей приводит к относительной изоляции гиппокампа от коры, снижая функционирование гиппокампо-кортикальных связей [23].

Более того, наличие эпилептиформной активности приводит к дезорганизации физиологических паттернов сна и нарушению процесса консолидации памяти. Таламические сонные веретена с частотой 12–16 Гц являются важнейшими элементами формирования памяти, синхронизируя гиппокампальную активность с нейронами коры головного мозга. Медленные волны, связанные с кортикальным сном, обеспечивают наивысшее состояние синхронизации, способствующее активации гиппокампальной активности и таламических сонных веретен. Эпилептиформная активность способствует трансформации гиппокампальной активности, дезорганизации архитектуры сонных веретен, уменьшению кортикальных медленных волн из-за гиперполяризации коры; указанные изменения снижают эффективность процесса консолидации памяти [23].

### Терапия субклинической эпилептиформной активности как альтернативный подход к лечению БА

Учитывая существующую концепцию о потенциации СЭА патофизиологических механизмов, которые способствуют прогрессированию когнитивных нарушений при БА, некоторые авторы предлагают терапевтические подходы к лечению пациентов с БА и СЭА, например назначают противоэпилептическую терапию (ПЭП).

Существует широкий спектр ПЭП, однако, учитывая отрицательный эффект большинства из них на когнитивные функции и память, выбор ПЭП у таких пациентов ограничен.

По данным многочисленных исследований, посвященных влиянию ПЭП на когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, известно, что ряд препаратов имеет так называемый «прокогнитивный» эффект: например, таким препаратом является леветирацетам. В связи с потенциально благоприятным влиянием леветирацетама на когнитивные функции большинство исследований, направленных на лечение СЭА и эпилепсии у пациентов с БА, изучает именно этот лекарственный препарат [14, 39–44]. В эксперименте было показано, что леветирацетам модулирует гипервозбудимость нейронов, снижает количество амилоидных бляшек, регулирует нейротрофические факторы [39, 45]. Известно, что у пациентов с БА в сочетании с эпилептиформной активностью быстрее ухудшаются когнитивные функции, чем у пациентов без эпиконвульсии. Так, K.A. Vossel и соавт. изучали влияние леветирацетама на различные домены когнитивных функций в группе из 34 участников с БА. В результате анализа было показано, что в группе пациентов с наличием эпиприступов или СЭА применение леветирацетама привело к положительной динамике показателей в тестах на исполнительную функцию и зрительно-пространственную память [46].

Ламотриджин, который не обладает негативным эффектом в отношении когнитивных функций, также может рассматриваться к применению у пациентов с БА и наличием СЭА [12, 45, 47–50]. Ламотриджин препятствует скоплению внеклеточного  $\beta$ -амилоида, подавляет глутаматную эксайтотоксичность, таким образом оказывая нейропротекторные свойства [51, 52]. Исследование S. Tekin и соавт. пациентов с БА без эпилепсии показало, что применение ламотриджина в дозе 300 мг/сут на протяжении 8 недель оказывало положительный эффект на когнитивные показатели (в реализации задач на распознавание и называние предмета и соотнесения названия с предметом) и настроение [52]. Однако в настоящее время нет четких клинических рекомендаций по назначению противоэпилептической терапии пациентам с БА с наличием СЭА без приступов, что требует дальнейшего изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о высокой клинической значимости проведения электроэнцефалографии и выявления эпилептиформной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера вследствие ее потенциального негативного влияния на прогрессирование когнитивных нарушений и повышения рисков развития эпилептических приступов у таких больных. Частота встречаемости СЭА у пациентов с БА может варьировать (2–54%) в зависимости от продолжительности записи ЭЭГ, включения сна, а также использования дополнительных методик (МЭГ, электроды овального окна). Большинство литературных данных подчеркивают более частую встречаемость СЭА у пациентов с БА, чем у пациентов с деменцией другого типа или здоровых людей аналогичного

возраста. Патофизиологические механизмы подчеркивают общие этиопатогенетические звенья прогрессирования БА и формирования гипервозбудимости нейронов головного мозга, что сопряжено с появлением на ЭЭГ эпилептиформной активности. Применение ПЭП для терапии СЭА может стать новой стратеги-

ей лечения пациентов с БА не только как средство профилактики развития эпилептических приступов, но и в терапии когнитивных нарушений. Однако целесообразность лечения субклинической эпилептиформной активности у пациентов с болезнью Альцгеймера остается вопросом дальнейшего изучения.

## Литература / References

- Левин ОС. *Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2023.
- Levin OS. *Diagnostics and treatment of cognitive disorders and dementia in clinical practice*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2023 (In Russ).
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YuT, Prina M. *World Alzheimer Report, 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. London: ADI; 2015.
- Белоусов ЮБ, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, Бекетов АС. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. *Качественная Клиническая Практика*. 2018;1:3–28.
- Belousov YB, Zyryanov SK, Belousov DY, Beketov AS. Clinical and economic aspects of Alzheimer's disease therapy in Russia. *Good Clinical Practice*. 2018;1:3–28 (In Russ.).
- Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2013;68(14):1326–34. <https://doi.org/doi:10.1056/heimsa1204629>
- Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2019;11(3S):52–60.
- Koberskaya NN. Alzheimer's disease. *Neurology, Neuro-psychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):52–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60>
- Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*. 2013;34(6):1427–46. <https://doi.org/doi:10.1002/hbm.22005>
- Kang JQ. Epileptic mechanisms shared by Alzheimer's disease: Viewed via the unique lens of genetic epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7133. <https://doi.org/10.3390/ijms22137133>
- Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, Jelic V, Mørup M, Nail M, et al. EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(4):1359–71. <https://doi.org/10.3233/jad-180300>
- Cretin B, Bousiges O, Hauteclouque G, Philippi N, Blanc F, Dibitonto L, et al. CSF in epileptic prodromal Alzheimer's disease: No diagnostic contribution but a pathophysiological one. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:623777. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.623777>
- Csernus EA, Werber T, Kamondi A, Horvath AA. The significance of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease: A review. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:856500. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.856500>
- Nous A, Seynaeve L, Feys O, Wens V, de Tiege X, van Mierlo P, et al. Subclinical epileptiform activity in the Alzheimer continuum: association with disease, cognition and detection method. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2024;16(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01373-9>
- Mendez MF, Lim GTH. Seizures in elderly patients with dementia. *Drugs and Aging*. 2003;20(11):791–803. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320110-00001>
- Brunetti V, D'Atri A, Della Marca G, Vollono C, Marra C, Vita MG, et al. Subclinical epileptiform activity during sleep in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(5):1011–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.015>
- Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Nassan G, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2013;70(9):1158–66. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.136>
- Liedorp M, Stam CJ, van der Flier WM, Pijnenburg YAL, Scheltens P. Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;29(5):432–7. <https://doi.org/10.1159/000278620>
- Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 2016;80(6):858–70. <https://doi.org/10.1002/ana.24794>
- Horváth A, Szűcs A, Hidasi Z, Csukly G, Barcs G, Kamondi A. Prevalence, semiology, and risk factors of epilepsy in Alzheimer's disease: An ambulatory EEG study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(3):1045–54. <https://doi.org/10.3233/JAD-170925>
- Horvath AA, Papp A, Zsuffa J, Szucs A, Luckl J, Radai F, et al. Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(8):1982–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.050>
- Lam AD, Sarkis RA, Pellerin KR, Jing J, Dworetzky BA, Hoch DB, et al. Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. *Neurology*. 2020;95(16):e2259–70. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010612>
- Babiloni C, Noce G, Di Bonaventura C, Lizio R, Pascalelli MT, Tucci F, et al. Abnormalities of cortical sources of resting state delta electroencephalographic rhythms are related to epileptiform activity in patients with amnesic mild cognitive impairment not due to Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:514136. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.514136>
- Lam AD, Deck G, Goldman A, Eskandar EN, Noebels J, Cole AJ. Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. 2017;23(6):678–80. <https://doi.org/10.1038/nm.4330>
- Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, Kini L, Wagenaar J, Becker D, et al. Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. *Brain*. 2017;140(8):2157–68. <https://doi.org/10.1093/brain/awx143>
- Horvath AA, Csernus EA, Lality S, Kaminski RM, Kamondi A. Inhibiting epileptiform activity in cognitive disorders: possibilities for a novel therapeutic approach. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:557416. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.557416>

24. Giorgi FS, Saccaro LF, Busceti CL, Biagioli F, Fornai F. Epilepsy and Alzheimer's disease: potential mechanisms for an association. *Brain Research Bulletin*. 2020;160:107–20. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.04.009>
25. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *The Lancet Neurology*. 2017;16(4):311–22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30044-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30044-3)
26. Ye CP, Selkoe DJ, Hartley DM. Protofibrils of amyloid  $\beta$ -protein inhibit specific  $K^+$  currents in neocortical cultures. *Neurobiology of Disease*. 2003;13(3):177–90. [https://doi.org/10.1016/s0969-9961\(03\)00068-8](https://doi.org/10.1016/s0969-9961(03)00068-8)
27. Lei M, Xu H, Li Z, Wang Z, O'Malley TT, Zhang D, et al. Soluble A $\beta$  oligomers impair hippocampal LTP by disrupting glutamatergic/GABAergic balance. *Neurobiology of Disease*. 2016;85:111–21. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.10.019>
28. Kam K, Duffy ÁM, Moretto J, LaFrancois J, Scharfman HE. Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of  $\beta$ -amyloid neuropathology. *Scientific Reports*. 2016;6:20119. <https://doi.org/10.1038/srep20119>
29. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's and Dementia*. 2016;12(6):719–32. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
30. Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, Reale M. Neuroinflammation and Alzheimer's disease: implications for microglial activation. *Current Alzheimer Research*. 2017;14(11):1140–8. <https://doi.org/10.2174/156720501466170203141717>
31. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.004>
32. Postnikova TY, Zubareva OE, Kovalenko AA, Kim KK, Magazinik LG, Zaitsev AV. Status epilepticus impairs synaptic plasticity in rat hippocampus and is followed by changes in expression of NMDA receptors. *Biochemistry*. 2017;82(3):282–90. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030063>
33. Roberson ED, Scearce-Levie K, Palop JJ, Fengrong Y, Cheng IH, Wu T, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*. 2007;316(5825):750–4. <https://doi.org/10.1126/science.1141736>
34. Decker JM, Krüger L, Sydow A, Dennissen FJA, Siskova Z, Mandelkow E, et al. The Tau/A152T mutation, a risk factor for frontotemporal-spectrum disorders, leads to NR2B receptor-mediated excitotoxicity. *EMBO Reports*. 2016;17(4):552–69. <https://doi.org/10.1525/embr.201541439>
35. Tian FF, Zeng C, Ma YF, Guo TH, Chen JM, Cai XF, et al. Potential roles of Cdk5/p35 and tau protein in hippocampal mossy fiber sprouting in the PTZ kindling model. *Clinical Laboratory*. 2010;56(3–4):127–36.
36. Thom M, Liu JYW, Thompson P, Pladke R, Narkiewicz M, Martinian L, et al. Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain*. 2011;134(10):2969–81. <https://doi.org/10.1093/brain/awr209>
37. Liu SJ, Zheng P, Wright DK, Deszi G, Braine E, Nguen T, et al. Sodium selenate retards epileptogenesis in acquired epilepsy models reversing changes in protein phosphatase 2A and hyperphosphorylated tau. *Brain*. 2016;139(7):1919–38. <https://doi.org/10.1093/brain/aww116>
38. Luchetti S, Huitinga I, Swaab DF. Neurosteroid and GABA-A receptor alterations in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Neuroscience*. 2011;191:6–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.010>
39. Sanchez PE, Zhu L, Verret L, Vossel KA, Orr AG, Cirrito JR, et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *PNAS*. 2012;109(42):E2895–903. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121081109>
40. Corbett BF, You JC, Zhang X, Pyfer MS, Tosi U, Iaskone DM, et al.  $\Delta$ FosB regulates gene expression and cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Reports*. 2017;20(2):344355. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.040>
41. Shi JQ, Wang BR, Tian YY, Xu J, Gao L, Zhao SL, et al. Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APPswe/PS1dE9 transgenic mice. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2013;19(11):871–81. <https://doi.org/10.1111/cns.12144>
42. Nygaard HB, Kaufman AC, Sekine-Konno T, Huh LL, Going H, Feldman SJ, et al. Brivaracetam, but not ethosuximide, reverses memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2015;7(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0110-9>
43. Fu CH, Iascone DM, Petrof I, Hazra A, Zhang X, Pyfer MS, et al. Early seizure activity accelerates depletion of hippocampal neural stem cells and impairs spatial discrimination in an Alzheimer's disease model. *Cell Reports*. 2019;27(13):3741–51. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.101>
44. Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy and Behavior*. 2010;17(4):461–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.015>
45. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease: A review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2016;30(2):186–92. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000134>
46. Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ, La A, Pook KA, Castro M, et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2021;78(11):1345–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3310>
47. Nicastro N, Assal F, Seeck M. From here to epilepsy: the risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disorders*. 2016;18(1):1–12. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0808>
48. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64(11):1868–73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000167384.68207.3e>
49. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: Causes and clinical relevance. *The Lancet Neurology*. 2017;16(4):311–22. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30044-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30044-3)
50. Javed A, Cohen B, Detyniecki K, Hirsch LJ, Legge A, Chen B, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure*. 2015;29:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.013>
51. Rizzello E, Pimpinella D, Pignataro A, Titta G, Merenda E, Saviana M, et al. Lamotrigine rescues neuronal alterations and prevents seizure-induced memory decline in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiology of Disease*. 2023;181:106106. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106106>
52. Tekin S, Aykut-Bingöl C, Tanrıdağ T, Aktan S. Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease — effects of lamotrigine. Short communication. *Journal of Neural Transmission*. 1998;105(2–3):295–303. <https://doi.org/10.1007/s007020050059>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Г. Бурд — утверждение итогового варианта рукописи; А.Н. Боголепова — курирование проекта, научное обоснование; А.В. Лебедева — редактирование рукописи; Ю.В. Рублева — администрирование, написание выводов и заключения; Е.А. Коваленко — методология исследования, анализ данных; Е.В. Махнович — формирование цели, концептуализация рукописи; Н.А. Осиновская — визуализация, оформление таблиц и рисунков; Е.А. Гилева — оформление списка литературы; Н.В. Пантина — поиск источников в реферативных базах; И.И. Ковалева — написание подраздела «результаты и обсуждение».

## ОБ АВТОРАХ

**Бурд Сергей Георгиевич**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>  
[burds@yandex.ru](mailto:burds@yandex.ru)

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

**Лебедева Анна Валерьевна**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>  
[av\\_lebedeva@mail.ru](mailto:av_lebedeva@mail.ru)

**Рублева Юлия Владимировна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>  
[nevrology1@yandex.ru](mailto:nevrology1@yandex.ru)

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

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

**Осиновская Нина Алексеевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>  
[4246290@mail.ru](mailto:4246290@mail.ru)

**Гилева Екатерина Андреевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-6824-8868>  
[kati-xodakova@mail.ru](mailto:kati-xodakova@mail.ru)

**Пантина Нина Владимировна**  
<https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>  
[knv1412@gmail.com](mailto:knv1412@gmail.com)

**Ковалева Ирина Ивановна**  
<https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>  
[i.-rina@mail.ru](mailto:i.-rina@mail.ru)

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-306>

УДК 616.98:616.151.5



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

О.Ю. Матвиенко<sup>✉</sup>, О.А. Смирнова, О.Г. Головина

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Среди тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) выделяют артериальные или венозные тромбозы, которые приводят не только к более тяжелому течению заболевания, но и к увеличению летальности. Развитие гиперкоагуляции, предшествующее реализации тромбоза, обусловлено выраженной активацией системы гемостаза, а также появлением в циркуляции микрочастиц (МЧ), которые генерируются активированными клетками крови и увеличивают проокоагулянтную направленность гемостаза. В связи с этим оценка прогностического значения изменений показателей системы гемостаза, связанных с течением и исходом COVID-19, представляет большой интерес.

**Цель.** Выявить предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции на основе оценки параметров, характеризующих состояние системы гемостаза.

**Материалы и методы.** Обследовано 163 пациента (78 мужчин и 85 женщин, возраст которых колебался от 35 до 90 лет, медиана возраста — 69 лет) в остром периоде с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. В зависимости от исхода заболевания пациенты были разделены на две группы: группа «выжившие пациенты» ( $n = 120$ ); группа «умершие пациенты» ( $n = 43$ ). Проведено исследование показателей плазменного гемостаза (протромбинового теста по Квику, концентрации фибриногена, активированного парциального тромбопластинового времени, активности фактора VIII, ристоцетин-кофакторной активности и содержания фактора Виллебранда, активности протеина C, антитромбина, уровня свободного протеина S), а также оценка характеристик МЧ. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программного обеспечения Statistica 12.0.

**Результаты.** У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания получено значимое снижение протромбинового теста (ПТ) по Квику и активности антитромбина, повышение активности фактора Виллебранда, концентрации D-димера и количества тромбоцитарных МЧ. Проведенный анализ чувствительности и специфичности данных параметров позволил рассматривать ПТ по Квику менее 70% (чувствительность и специфичность составили 70 и 74,3% соответственно), уровень D-димера более 800 нг/мл (чувствительность и специфичность — 72 и 75,2% соответственно) и количество тромбоцитарных МЧ более 3,22% (чувствительность и специфичность — 77,8 и 72,7% соответственно) в качестве пороговых значений, ассоциированных с летальным исходом от COVID-19.

**Выводы.** На основании проведенного ROC-анализа получены прогностические модели риска возникновения неблагоприятного исхода COVID-19, сопряженные с изменениями параметров системы гемостаза: концентрации D-димера, ПТ по Квику и количества тромбоцитарных МЧ, которые могут быть использованы в качестве лабораторных предикторов неблагоприятного течения заболевания.

**Ключевые слова:** неблагоприятный исход; COVID-19; гиперкоагуляция; протромбиновый тест по Квику; D-димер; тромбоцитарные микрочастицы

**Для цитирования:** Матвиенко О.Ю., Смирнова О.А., Головина О.Г. Определение предикторов неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с COVID-19 на основании исследования системы гемостаза. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):587–593. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-306>

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания на 2023–2025 гг. «Разработка новых критериев прогнозирования риска развития отсроченных осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19», № 12305000055-0.

**Соответствие принципам этики:** исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» от 1964 г. (ред. 2008 г.). Одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 14 от 20.03.2025). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на исследование.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>✉</sup> Матвиенко Олеся Юрьевна [matolesya@mail.ru](mailto:matolesya@mail.ru)

**Статья поступила:** 01.04.2025 **После доработки:** 25.06.2025 **Принята к публикации:** 25.08.2025 **Online first:** 06.10.2025

## DETERMINATION OF PREDICTORS OF ADVERSE DISEASE OUTCOME IN PATIENTS WITH COVID-19 BASED ON HEMOSTASIS SYSTEM ANALYSIS

Olesia U. Matvienko<sup>✉</sup>, Olga A. Smirnova, Olga G. Golovina

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** Severe complications of the novel coronavirus infection (COVID-19) include arterial or venous thromboses, which not only complicate the disease course but also increase mortality. The development of hypercoagulability, which precedes the occurrence of thrombosis, is associated with a significant activation of the hemostasis system, as well as the appearance of microparticles in circulation. These

© О.Ю. Матвиенко, О.А. Смирнова, О.Г. Головина, 2025

microparticles, generated by activated blood cells, enhance the procoagulant orientation of hemostasis. In this regard, assessment of the prognostic value of changes in hemostasis system parameters associated with the progression and outcome of COVID-19 represents a relevant research task.

**Objective.** To identify predictors of adverse outcomes of the novel coronavirus infection based on the assessment of parameters characterizing the state of the hemostasis system.

**Materials and methods.** A total of 163 patients (78 males and 85 females, aged 35–90 years, median age 69 years) were examined during the acute phase of the disease with severe and moderate severity. Depending on the disease outcome, the patients were divided into two groups: the group of survivors ( $n = 120$ ) and the group of the deceased ( $n = 43$ ). A study of plasma hemostasis parameters was conducted, including Quick's prothrombin test, fibrinogen concentration, activated partial thromboplastin time, factor VIII activity, ristocetin cofactor activity, von Willebrand factor content, protein C activity, antithrombin, and free protein S. In addition, the characteristics of microparticles were studied. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 12.0 software package.

**Results.** In patients with adverse disease outcomes, a significant decrease in Quick's prothrombin time (PT) and antithrombin activity was observed, along with an increase in von Willebrand factor activity, D-dimer concentration, and platelet microparticle count. The analysis of sensitivity and specificity of these parameters allowed Quick's PT less than 70% (sensitivity and specificity were 70% and 74.3%, respectively), D-dimer level more than 800 ng/ml (sensitivity and specificity — 72% and 75.2%, respectively), and platelet MP count more than 3.22% (sensitivity and specificity — 77.8% and 72.7%, respectively) to be considered as threshold values associated with lethal outcome from COVID-19.

**Conclusions.** Based on the conducted ROC analysis, predictive models for the risk of adverse outcomes of COVID-19 associated with changes in hemostasis system parameters were obtained. The parameters of D-dimer concentration, Quick's prothrombin time, and platelet microparticle count can be used as laboratory predictors of unfavorable disease progression.

**Keywords:** adverse outcome; COVID-19; hypercoagulation; Quick's prothrombin test; D-dimer; platelet microparticles

**For citation:** Matvienko O.Yu., Smirnova O.A., Golovina O.G. Determination of predictors of adverse disease outcome in patients with COVID-19 based on hemostasis system analysis. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):587–593. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-306>

**Funding:** the work was carried out within the framework of the state assignment for 2023–2025 “Development of new criteria for predicting the risk of delayed complications in patients with blood system diseases who have had COVID-19”, No. 12305000055-0.

**Compliance with ethical principles:** the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 (revised 2008) “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”. It was approved by the Local Ethical Committee of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology (Protocol No. 14 of 20.03.2025). All patients provided voluntary informed consent for participation in the study.

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

✉ Olesia U. Matvienko [matolesya@mail.ru](mailto:matolesya@mail.ru)

**Received:** 1 Apr. 2025 **Revised:** 25 June 2025 **Accepted:** 25 Aug. 2025 **Online first:** 6 Oct. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени установлено, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, активацией клеток крови с образованием микрочастиц (МЧ) плазмы крови, несостоительностью фибринолиза, развитием «цитокинового шторма» [1, 2]. Подобные патологические изменения приводят к появлению прокоагулянтной направленности системы гемостаза, что может быть ассоциировано с развитием состояния гиперкоагуляции с последующим тромбообразованием в микроциркуляторном русле, дистресс-синдромом и полиорганной недостаточностью. Одной из ведущих причин увеличения смертности у пациентов с COVID-19 являются тромбоэмбolicкие осложнения.

Показано, что у больных, которые проходят лечение в отделениях реанимации и/или интенсивной терапии, частота тромботических осложнений достигает 18% [3, 4]. На фоне новой коронавирусной инфекции происходит активация системы гемостаза, охватывающая как ее плазменное, так и клеточное звено, что и приводит к развитию протромботического состояния [5–8]. Большую роль в развитии данных прокоагулянтных изменений могут играть МЧ, происходящие из различных клеток крови и способные участвовать в целом ряде биологических реакций организма. МЧ плазмы крови — фосфолипидные микровезикулы, размер которых колеблется в диапазоне 0,1–1 мкм. МЧ окружены

клеточной мембраной, лишены ядра и значительно различаются по составу антигенных детерминант, которые находятся на их поверхности, что определяется как механизмом образования МЧ, так и характером стимулирующего влияния. За счет локализованных на их поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов и тканевого фактора МЧ активно участвуют в гемостатических реакциях, что может иметь значение в процессе развития тромботических осложнений при различной патологии, в том числе и на фоне COVID-19 [9–11].

Использование различных лабораторных и инструментальных исследований для поиска предикторов неблагоприятного течения и исхода новой коронавирусной инфекции представляет большой интерес. Так, определение вирусной нагрузки SARS-CoV-2, оценка результатов компьютерной томографии легких при поступлении в стационар с помощью искусственного интеллекта обнаружили хорошее прогностическое значение, однако эти методы недоступны для широкого клинического применения [12, 13]. Определенной информативностью обладают уровень лимфопении и изменений субпопуляции лимфоцитов, а также изменение таких показателей, как С-реактивный белок, прокальцитонин и ферритин, которые являются неспецифическими маркерами воспаления [14–17]. Учитывая характерные изменения системы свертывания крови, сопровождающие COVID-19, поиск подобных маркеров проводится и среди гемостатических

показателей. Многие исследователи отмечают связь высокого уровня D-димера с летальным исходом, при этом его пороговые прогностические значения сильно варьируют [18–20].

Выбор показателей, характеризующих состояние плазменного гемостаза, а также степень активации клеток крови, которые могут служить для прогностической оценки тяжести течения заболевания и его исхода, будет способствовать более рациональному ведению пациентов с COVID-19.

Цель исследования — выявить предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции на основе оценки параметров, характеризующих состояние системы гемостаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованная группа включала 163 пациента (78 мужчин и 85 женщин, возраст которых 35–90 лет, медиана возраста — 69 лет), которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии с тяжелой или среднетяжелой формой COVID-19. Критериями включения в настоящее исследование служили: возраст старше 18 лет, новая коронавирусная инфекция, подтвержденная положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Критерии исключения из группы пациентов составили: возраст менее 18 лет, наличие в анамнезе или на момент обследования онкологического заболевания, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, патологии печени с нарушением ее функции, заболеваний почек с изменением скорости клубочковой фильтрации, прием каких-либо препаратов антикоагулянтного действия на постоянной основе до начала заболевания.

Тяжесть течения заболевания была обусловлена степенью поражения легких, которая составляла более 25%, а также коморбидностью пациентов. Среди обследованных больных у 120 (74%) пациентов заболевание закончилось выздоровлением, у 43 (26%) пациентов наблюдался неблагоприятный (летальный) исход заболевания. В зависимости от исхода заболевания пациенты были разделены на две группы, в которых проводилась оценка показателей гемостаза и характеристик МЧ: группа «выжившие пациенты» ( $n = 120$ ); группа «умершие пациенты» ( $n = 43$ ).

Взятие образцов крови для исследования проводили (при поступлении пациентов в стационар до назначения специфической терапии и антикоагулянтной профилактики) с помощью вакуумной системы в вакуумные пробирки Vacutest с антикоагулянтом 3,2% цитрат натрия.

Оценивали следующие параметры, характеризующие состояние плазменного гемостаза: протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрацию фибриногена (ФГ), активированное парциальное тромбопластиновое время (индекс АПТВ), активность фактора VIII (ф.VIII), ристоцетин-кофакторную активность и содержание фактора Виллебранда (ф.В. и аг.ф.В. соответственно), активность протеина С (РС) и антитромбина (АТ), а также содержание свободного протеина S (PS). Использовали реагенты HemosIL (Instrumentation Laboratory, США), все исследования проводили согласно инструкциям производителя к реагентам и оборудованию. Определение

перечисленных параметров осуществляли на автоматических коагулометрах серии ACL: ACL Top 300 CTS и ACL Elite Pro (Automated Coagulation Laboratory, Instrumentation Laboratory, США).

Для изучения характеристик МЧ на проточном цитофлуориметре бедную тромбоцитами плазму центрифугировали на центрифуге ThermoFisherScientific (Германия) при температуре 22 °C в течение 30 мин при ускорении 14 000 г. Из образцов, полученных после высокоскоростного центрифугирования, аспирировали супернатант и забирали осадок, который ресуспендировали путем добавления 100 мкл фосфатно-солевого буфера (ФСБ). Полученную взвесь МЧ использовали для дальнейшего исследования. Для определения количества и происхождения МЧ применяли лазерный проточный цитофлуориметр Cytoflex (Beckman Coulter, США) с использованием флуоресцентно меченых антител к поверхностным маркерам клеток: тромбоцитарных — CD41, лейкоцитарных — CD45, эндотелиальных — CD144.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Несимметричное распределение полученных данных выявляли с помощью критерия Шапиро — Уилка, в связи с чем полученные результаты представлены в виде медианы ( $M$ ) и межквартильного [25–75 процентили] интервала [ $Q_1$ – $Q_3$ ]. Сравнение двух групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Для поиска разделяющего порога переменных, ассоциированных с неблагоприятным исходом COVID-19, был использован ROC-анализ с построением ROC-кривых. Количественную интерпретацию ROC-кривых оценивали по показателю AUC, площади, ограниченной ROC-кривыми и осью доли ложноположительных результатов теста. Значение общей чувствительности модели по AUC менее 0,5 демонстрировало непригодность выбранного метода классификации, тогда как показатель AUC более 0,7 характеризовал высокую прогностическую силу построенной модели. В качестве критерия нахождения оптимальной пороговой точки или разделяющего значения по кривой ROC использовали индекс Юдена, который позволил оценить разницу между долей истинно положительных результатов теста (чувствительность) и долей ложноположительных результатов теста (специфичность) и выбрать оптимальное пороговое значение. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты, полученные при сравнении показателей плазменного гемостаза обследованных пациентов в зависимости от исхода заболевания, представлены в таблице 1.

Результаты, представленные в таблице 1, указывают на наличие значимых различий между двумя группами обследованных пациентов: неблагоприятный исход заболевания ассоциировался с увеличением активности ф.В. в 1,4 раза (340,0 [260,1–420,0];  $p = 0,01$ ), снижением показателей ПТ по Квику в 1,2 раза (65,3 [51,0–73,9];  $p = 0,00$ ) и активности АТ до уровня 85,3 [71,0–97,5]; ( $p = 0,034$ ) при сравнении с группой

**Таблица 1. Показатели, характеризующие состояние плазменного гемостаза больных COVID-19**

Показатели	Выжившие пациенты (n = 120)	Умершие пациенты (n = 43)	Уровень статистической значимости*, p
индекс АПТВ	0,88 [0,82–0,97]	0,88 [0,82–1,08]	0,407
ПТ, %	79,0 [70,2–85,1]	65,3 [51,0–73,9]	0,000
ФГ, г/л	5,4 [4,1–6,9]	5,5 [3,6–8,0]	0,931
ф.VIII, %	112,4 [85,8–165,5]	150,0 [80,3–217,2]	0,08
ф.В., %	250,5 [180,0–350,1]	340,0 [260,1–420,0]	0,01
аг.ф.В., %	219,6 [198,3–321,2]	340,0 [260,1–420,0]	0,08
D-димер, нг/мл	387,0 [220,0–724,5]	1670,0 [715,0–4334,5]	<0,0001
АТ, %	97,7 [84,3–105,0]	85,3 [71,0–97,5]	0,034
РС, %	97,0 [79,7–117,3]	88,0 [67,2–102,0]	0,185
PS, %	75,2 [56,5–90,0]	62,7 [48,2–86,3]	0,138

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** \* — сравнение выполнено между группами пациентов с COVID-19; индекс АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время, ПТ — протромбиновый тест по Квику, ФГ — концентрация фибриногена, ф.VIII — активность фактора VIII, ф.В. — ристоцитин-кофакторная активность, аг.ф.В. — содержание фактора Виллебрандта, АТ — активность антитромбина, РС — активность протеина С, PS — содержание свободного протеина S.

**Таблица 2. Характеристика микрочастиц (МЧ) у больных COVID-19**

Клеточный маркер	Выжившие пациенты (n = 15)	Умершие пациенты (n = 9)	Уровень статистической значимости*, p
CD41 <sup>+</sup> (% событий)	2,22 [1,385–3,25]	4,27 [3,48–4,61]	0,025
CD144 <sup>+</sup> (% событий)	0,03 [0,02–0,03]	0,05 [0,03–0,06]	0,8

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** \* — сравнение выполнено между группами пациентов с COVID-19.

выживших пациентов. Наиболее значимые различия затрагивали концентрацию D-димера, которая у умерших пациентов была превышена практически в 4 раза (1670,0 [715,0–4334,5]; p ≤ 0,0001) относительно уровней у больных с благоприятным исходом заболевания. Полученный результат согласуется с данными других исследователей, которые также рассматривали значительное повышение уровня D-димера в качестве неблагоприятного маркера течения и исхода новой коронавирусной инфекции [21, 22].

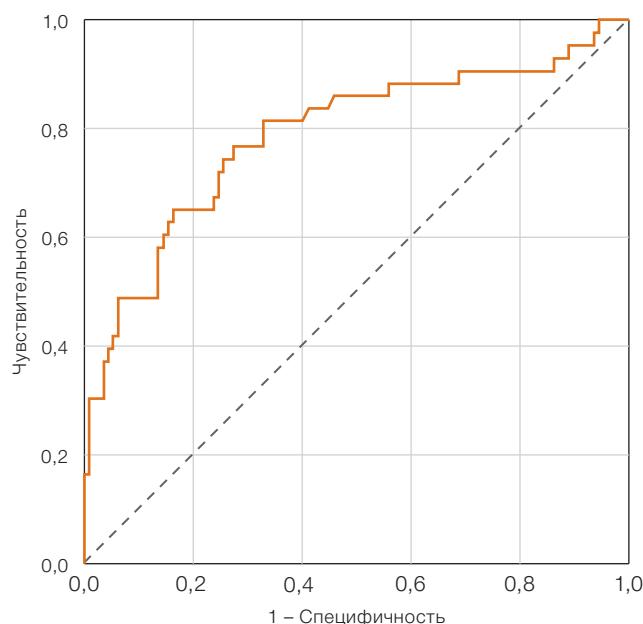
Параллельно с исследованием параметров плазменного гемостаза нами был проведен анализ характеристик МЧ плазмы крови у части обследованных пациентов в зависимости от исхода заболевания. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о значимом повышении числа тромбоцитарных МЧ у больных с неблагоприятным исходом заболевания по сравнению с выжившими пациентами. Значимых различий между двумя группами по количеству эндотелиальных МЧ выявлено не было. Лейкоцитарные МЧ были обнаружены в незначительном количестве, что не позволило провести корректную статистическую обработку результатов.

Для дальнейшего анализа были отобраны результаты тех тестов, параметры которых значимо различались в группах пациентов в зависимости от исхода заболевания, а именно концентрация D-димера, активность ф. Виллебранда и АТ, ПТ по Квику, число тромбоцитарных МЧ.

Оценка с помощью ROC-анализа показателей активности ф.В., антитромбина с вероятностью развития неблагоприятного исхода COVID-19 не дала возможности получить модель хорошего качества. В то же время при проведении ROC-анализа для таких параметров, как D-димер, ПТ по Квику и количество тромбоцитарных МЧ, изменения которых также непосредственно связаны с неблагоприятным исходом COVID-19, была получена модель с высокой прогностической силой: AUC составила 0,787, 0,747 и 0,798 соответственно. Полученные результаты позволили определить пороговые значения данных показателей, указывающие на высокую вероятность летального исхода.

При анализе уровня D-димера наибольший индекс Юдена — 47,2, соответствующий чувствительности 72% и специфичности 75,2%, был получен для пороговой точки 800 нг/мл (рис. 1).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 1. ROC-кривые для оценки прогностической модели повышения уровня D-димера и неблагоприятного исхода COVID-19**

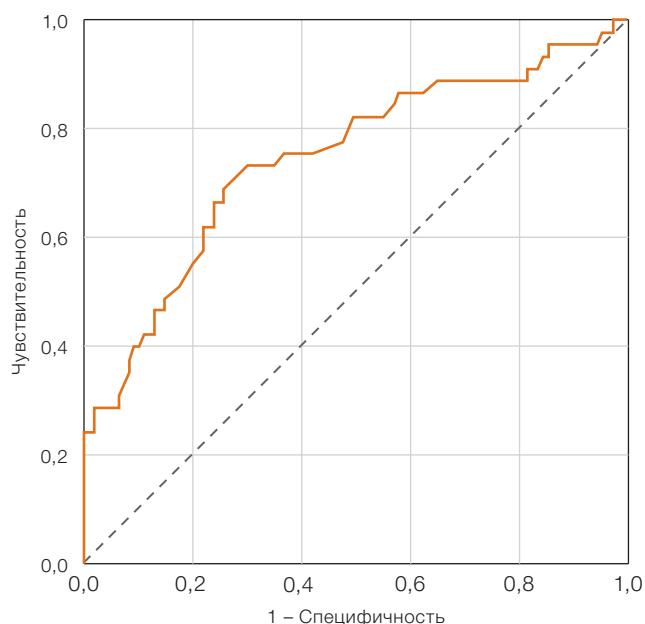
Для показателя ПТ по Квику наибольший индекс Юдена — 44,3, соответствующий чувствительности модели 70% и специфичности 74,3%, был получен для пороговой точки 70% (рис. 2).

Для числа тромбоцитарных МЧ наибольший индекс Юдена — 50,5, соответствующий чувствительности 77,8% и специфичности 72,7%, был получен для пороговой точки 3,22% событий (рис. 3).

Таким образом, проведенный анализ чувствительности и специфичности выбранных параметров позволяет рассматривать снижение ПТ по Квику менее 70%, повышение уровня D-димера более 800 нг/мл и количества тромбоцитарных МЧ более 3,22% событий в качестве маркеров неблагоприятного исхода COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

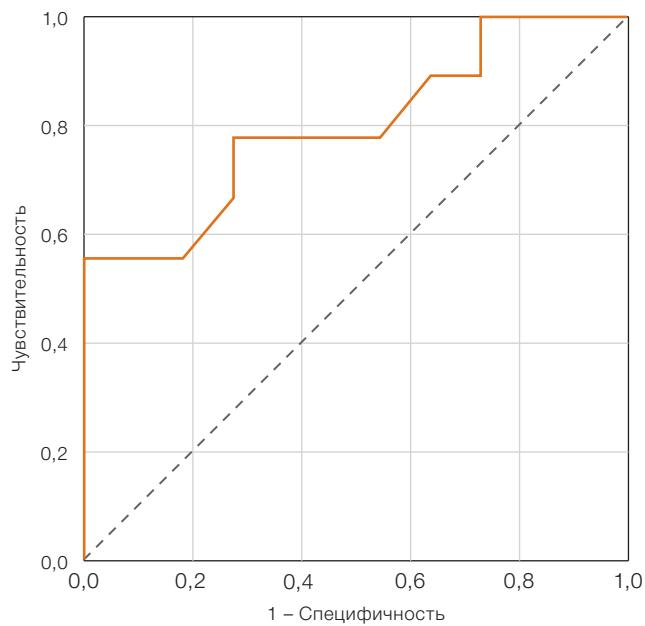
Нарушения системы гемостаза играют одну из ведущих ролей в патогенезе осложнений COVID-19. Протромботические изменения приводят к развитию процессов тромбообразования в сосудах различного типа и калибра, что ухудшает прогноз заболевания. Проведенное нами исследование обнаружило, что ряд показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, а именно концентрация D-димера и ПТ по Квику, могут быть использованы в качестве лабораторных предикторов летального исхода заболевания. Учитывая немногочисленность группы, в которой определялись характеристики МЧ, требуются дополнительные исследования для определения их значения для развития неблагоприятного течения и исхода COVID-19.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 2. ROC-кривые для оценки прогностической модели снижения протромбинового теста по Квику (ПТ) и неблагоприятного исхода COVID-19**



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 3. ROC-кривые для оценки прогностической модели роста числа тромбоцитарных микрочастиц (МЧ) и неблагоприятного исхода COVID-19**

## Литература / References

- Галстян ГМ. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):645–57.  
Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):645–57 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
- Буланов АЮ, Ройтман ЕВ. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2020;2:11–8.  
Bulanov AYu, Roitman EV. New coronavirus infection, hemostatic and heparin dosing problems: it is important to say now. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;2:11–8 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25555/THR.2020.2.0913>
- Лобастов КВ, Поремская ОЯ, Счастливцев ИВ. Эффективность и безопасность применения анти thrombotической терапии при COVID-19. *Амбулаторная Хирургия*. 2021;18(2):17–30.  
Lobastov KV, Poremskaya OYa, Schastlivtsev IV. Efficiency and safety of antithrombotic therapy in COVID-19. *Ambulatory Surgery*. 2021;18(2):17–30 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2>
- Di Minno AD, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(7):763–71.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>
- Матвиенко ОЮ, Корсакова НЕ, Лернер АА, Шведова ТН, Папаян ЛП. Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2020;4:52–6.  
Matvienko OYu, Korsakova NE, Lerner AA, Shvedova TN, Papayan LP. The state of the plasma hemostasis in patients with coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;4:52–6 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0945>
- Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous thromboembolism in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(12):1642–53.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1718532>
- Кузнецов СИ, Шестаков ЕА, Жибурт ЕБ. Коагулопатия при инфекции COVID-19. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2020;4:31–4.  
Kuznetsov SI, Shestakov EA, Zhiburt EB. Coagulopathy in COVID-19 infection. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;4:31–4 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0942>
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1747–51.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14854>
- Момот АП, Царигородцева НО, Федоров ДВ, Бишевский КМ, Вострикова НВ, Климова ЕЕ. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы). *Сибирский Научный Медицинский Журнал*. 2020;40(2):4–14.  
Momot AP, Tsarigorodtseva NO, Fedorov DV, Bishevski KM, Vostrikova NV, Klimova EE. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic potential (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):4–14 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.15372/SSMJ20200201>
- Зубаиров ДМ, Зубаирова ЛД. *Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Zubairov DM, Zubairova LD. *Microvesicles in the blood. Functions and their role in thrombus formation*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.).
- Сироткина ОВ, Ермаков АИ, Гайковая ЛБ, Кудлай ДА, Вавилова ТВ. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2020;4:35–40.  
Sirotnikina OV, Ermakov AI, Gaykovaya LB, Kudlai DA, Vavilova TV. Microparticles of blood cells in patients with COVID-19 as a marker of hemostasis activation. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;4:35–40 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0943>
- Tang K, Wu L, Luo Y, Gong B. Quantitative assessment of SARS-CoV-2 RNAemia and outcome in patients with coronavirus disease. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(5):3165–75.  
<https://doi.org/10.1002/jmv.26876>
- Li Y, Shang K, Bian W, He L, Fan Y, Ren T, et al. Prediction of disease progression in patients with COVID-19 by artificial intelligence assisted lesion quantification. *Scientific Reports*. 2020;10(1):22083.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-79097-1>
- Ozel AS, Altunal LN, Aydin M, Unal M, Cam G, Ozer MC, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe disease and outcome of patients with COVID-19. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2022;16(3):435–44.  
<https://doi.org/10.3855/jidc.15411>
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1021–8.  
<https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Мищенко ТА, Ермакова ПА, Ермакова АА, Целлер ЛП, Рогожкина ЮА, Вертелецкая МИ и др. Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дизайн исследования. *Терапевтический Архив*. 2022;94(11):1246–51.  
Mishchenko TA, Ermakova PA, Ermakova AA, Tseller LP, Rogozhkin YA, Verteletskaya MI, et al. Predictors of severe course of new coronavirus infection (COVID-19): study design. *Therapeutic Archive*. 2022;94(11):1246–51 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.26442/00403660.2022.11.201402>
- Bobcakova A, Petriskova J, Vysehradsky R, Kocan I, Kapustova L, Barnova M, et al. Immune profile in patients with COVID-19: lymphocytes exhaustion markers in relationship to clinical outcome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:646688.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646688>
- Rajpoot A, Mishra M, Banerjee S, Kumar A, Panda PK, Sindhwan G, et al. Predictors of poor outcome in patients with COVID-19 associated respiratory failure: a retrospective observational study. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2023;71(4):11–2.
- Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, Oudkerk SF, van Beek JR. D-Dimer and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):343–4.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020203481>
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu X, Liu Z, Zhang Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324–9.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- Момот ДА, Мамаев АН, Николаева МГ, Момот АП, Кудинов АВ, Неймарк МИ. Анализ возможностей применения нового метода определения уровня Д-димера в плазме крови у больных с COVID-19 на госпитальном

этапе. *Бюллетень Медицинской Науки*. 2023;2(30):79–86. Momot DA, Mamaev AN, Nikolaeva MG, Momot AP, Kudinov AV, Neimark MI. Advancing plasma D-dimer level determination: an applicability analysis for COVID-19 patients at the hospital stage. *Bulletin of Medical Science*. 2023;2(30):79–86 (In Russ.).

<https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-79>

22. Воробьева НА, Воробьева АИ. Прогностическая значимость Д-димера при COVID-19. *Проблемы Стандартизации в Здравоохранении*. 2021;5–6:36–42. Vorobyeva NA, Vorobyeva AI. Predictive value of D-dimer in COVID-19. *Health Care Standardization Problems*. 2021;5–6:36–42.

<https://doi.org/10.26347/1607-2502202105-06036-042>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.Ю. Матвиенко — концептуализация, разработка методологии исследования, администрирование данных, написание текста черновика рукописи; О.А. Смирнова — визуализация данных, проведение исследования; О.Г. Головина — написание и редактирование рукописи.

## ОБ АВТОРАХ

**Матвиенко Олеся Юрьевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>  
[matolesya@mail.ru](mailto:matolesya@mail.ru)

**Головина Ольга Георгиевна**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>  
[olga.golovina.48@mail.ru](mailto:olga.golovina.48@mail.ru)

**Смирнова Ольга Анатольевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-5060-5102>  
[olasova@mail.ru](mailto:olasova@mail.ru)





Научно-практический рецензируемый журнал  
ФМБА России  
[extrememedicine.ru](http://extrememedicine.ru)