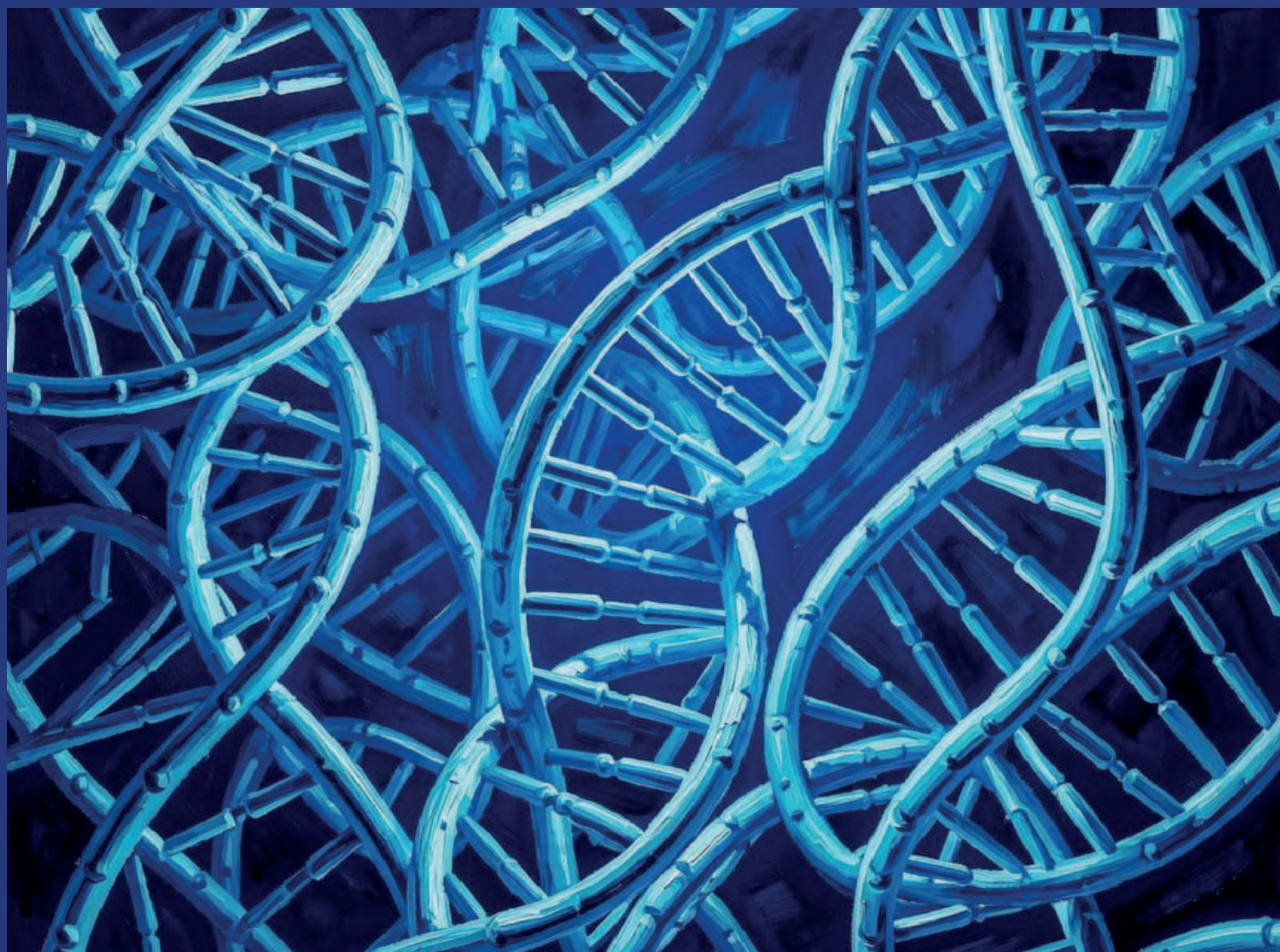


МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Журнал ФМБА России



**ГЛАВНАЯ ТЕМА: ГЕНОМНЫЕ И ПОСТГЕНОМНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**



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. Лагерькова, д. б. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Ю. В. Лобзин, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В. В. Никифоров, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Учредитель

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

Издатель

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

Адрес редакции

119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1
extrememedicine@cspfmbr.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

12.03.2026

Дата выхода в свет

30.03.2026

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

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

Scopus®

Журнал включен в Scopus в 2022 г.

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

Журнал включен в РИНЦ, IF 2023: 0,541



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)

Журнал включен в Перечень 08.10.2024 (№ 1668)

CYBERLENINKA

Здесь находится открытый архив

© ФМБА России, 2026
© ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 2026

EXTREME MEDICINE

Frequency of 4 issues per year.
Founded in 1999

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

EDITOR-IN-CHIEF

Veronika Skvortsova,
DSc, professor, member of the RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Igor Berzin, DSc, professor
Daria Kryuchko, DSc

EXECUTIVE EDITOR

Lilia Korsun, PhD

EDITORS

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

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

ADVISORY BOARD

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

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

Founder

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

Publisher

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

Postal address of the editorial office

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

Contract publisher

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

Printing office

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

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

12 Mar. 2026

Date of publication

30 Mar. 2026

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

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

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

Scopus®

Indexed in Scopus in 2022

**НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU**

Indexed in RSCI. IF 2023: 0,541



**ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

Listed in HAC 08.10.2024 (№ 1668)

CYBERLENINKA

Open access to archive

© FMBA of Russia, 2026

© Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency, 2026

ГЛАВНАЯ ТЕМА:

ГЕНОМНЫЕ И ПОСТГЕНОМНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫПроблемы законодательного регулирования в области
обращения генетических данных человека

Д.А. Каштанова, А.А. Мамчур, А.Ю. Яковчик, А.Р. Григорян,
М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, И.Н. Свидовская, В.С. Юдин,
А.А. Кескинов, С.М. Юдин

Скрытое бремя хронических неинфекционных
заболеваний. Часть 1: распространенность
герминальных вариантов, ассоциированных с сердечно-
сосудистыми заболеваниями, среди населения
Российской Федерации

В.С. Юдин, А.А. Мамчур, М.В. Иванов, Е.А. Николаева,
Д.А. Каштанова, В.В. Даниэль, С.И. Митрофанов, А.А. Кескинов,
Л.П. Кузьмина, С.М. Юдин

Скрытое бремя хронических неинфекционных
заболеваний. Часть 2: распространенность герминальных
вариантов, ассоциированных с онкологическими
заболеваниями, среди жителей Российской Федерации

В.С. Юдин, А.А. Мамчур, Е.А. Николаева, М.В. Иванов,
Д.А. Каштанова, Е.А. Зеленова, С.И. Митрофанов, Е.А. Снигирь,
Л.П. Кузьмина, А.А. Кескинов

Аллельные варианты цитохромов CYP2C9, CYP2C19,
CYP2D6 у жителей России: распространенность
и региональное распределение

В.С. Юдин, Е.Д. Спектор, А.А. Мамчур, М.В. Иванов,
С.И. Митрофанов, Л.П. Кузьмина, И.В. Бухтияров, А.А. Кескинов,
С.М. Юдин, Д.А. Каштанова

Фармакогенетические факторы, определяющие
метаболизм и безопасность антиконвульсантов
с ароматической структурой у жителей России

Е.Д. Спектор, В.С. Юдин, А.А. Мамчур, А.М. Румянцева, М.В. Иванов,
С.И. Митрофанов, Е.А. Снигирь, А.А. Кескинов, С.М. Юдин,
Д.А. Каштанова

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

Оптимизация начального этапа культивирования
клеточных линий Vero и HEK293

И.И. Тузова, Т.И. Чиркина, И.А. Чуркин, А.Н. Лях, К.М. Мефёд,
В.А. Максимов

РАДИОБИОЛОГИЯ

Оценка частоты сверхкоротких и сверхдлинных теломер
у хронически облученных женщин

Я.В. Кривошчапова, Ю.Р. Ахмадуллина

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Значение удлинения интервала QT в детско-юношеском
спорте (обзор литературы)

Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, А.Г. Акопян, Д.А. Бесспорточный,
А.В. Дмитриева, И.И. Киселева, И.В. Зябкин

Влияние применения ритмической периферической
магнитной стимуляции на функциональные возможности
опорно-двигательного аппарата спортсменов-мужчин

Ю.В. Корягина, Ю.В. Кушнарева, С.В. Нопин, С.М. Абуталимова,
И.Н. Митин

Оценка зависимости мощности трахеальных
дыхательных шумов от легочной вентиляции
при физической нагрузке

С.Н. Астафьева, А.И. Дьяченко, И.А. Ружичко, А.Е. Костив

MAIN TOPIC:

GENOMIC AND POST-GENOMIC TECHNOLOGIES
AS A BASIS FOR THE DEVELOPMENT
OF PERSONALIZED MEDICINE5 Issues of legislative regulation in the field of human genetic
data

D.A. Kashtanova, A.A. Mamchur, A.Yu. Yakovchik, A.R. Grigoryan,
M.V. Ivanov, S.I. Mitrofanov, I.N. Svidovskaya, V.S. Yudin, A.A. Keskinov,
S.M. Yudin

19 Hidden burden of chronic non-communicable diseases.
Part 1: Prevalence of germline variants associated with
cardiovascular diseases in Russian population

V.S. Yudin, A.A. Mamchur, M.V. Ivanov, E.A. Nikolaeva, D.A. Kashtanova,
V.V. Daniel, S.I. Mitrofanov, A.A. Keskinov, L.P. Kuzmina, S.M. Yudin

28 Hidden burden of chronic non-communicable diseases.
Part 2: Prevalence of germline variants associated with
cancers among residents of the Russian Federation

V.S. Yudin, A.A. Mamchur, E.A. Nikolaeva, M.V. Ivanov, D.A. Kashtanova,
E.A. Zelenova, S.I. Mitrofanov, E.A. Snigir, L.P. Kuzmina, A.A. Keskinov

37 Allelic variants of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 cytochromes
in the Russian population: Prevalence and regional
distribution

V.S. Yudin, E.D. Spektor, A.A. Mamchur, M.V. Ivanov, S.I. Mitrofanov,
L.P. Kuzmina, I.V. Bukhtiyarov, A.A. Keskinov, S.M. Yudin, D.A. Kashtanova

51 Pharmacogenetic factors determining the metabolism
and safety of aromatic anticonvulsants in the residents
of Russia

E.D. Spektor, V.S. Yudin, A.A. Mamchur, A.M. Romyantseva, M.V. Ivanov,
S.I. Mitrofanov, E.A. Snigir, A.A. Keskinov, S.M. Yudin, D.A. Kashtanova

CELL BIOLOGY

61 Optimization of initial culture stage of Vero and HEK293
cell lines

I.I. Tuzova, T.I. Chirkina, I.A. Churkin, A.N. Lyakh, K.M. Mefed,
V.A. Maximov

RADIOBIOLOGY

69 Evaluation of the frequency of ultra-short and ultra-long
telomeres in chronically exposed women

Ya.V. Krivoshchapova, Yu.R. Akhmadullina

SPORTS MEDICINE

79 Significance of QT interval prolongation in youth and
adolescent sports (literature review)

L.M. Makarov, V.N. Komoliatova, A.G. Akopyan, D.A. Besportochnyi,
A.V. Dmitrieva, I.I. Kiseleva, I.V. Ziabkin

88 Effect of rhythmic peripheral magnetic stimulation
on the functional capabilities of the musculoskeletal system
of male athletes

Y.V. Koryagina, J.V. Kushnareva, S.V. Nopin, S.M. Abutalimova, I.N. Mitin

95 Assessment of the relationship between tracheal breathing
sounds and lung ventilation during physical exercise

S.N. Astafyeva, A.I. Dyachenko, I.A. Ruzhichko, A.E. Kostiv

КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Эпидемиологический анализ смертности космонавтов: 1960–2023

И.Б. Ушаков, А.Ю. Бушманов, К.В. Бетц, И.В. Бухтияров,
Ю.И. Воронков, А.П. Гришин, А.Ф. Жернавков

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Требования к медицинскому персоналу, осуществляющему медицинскую помощь на стационарных производственных объектах в районе Арктического шельфа России

О.И. Орлов, Е.Ю. Мамонова, М.А. Романов, М.Ю. Калинина

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ**Многостадийное хирургическое лечение пострадавших с сочетанными черепно-лицевыми повреждениями головы**

Ю.А. Щербук, О.Д. Мадай, Д.Ю. Мадай, А.Ю. Щербук

МИКРОБИОЛОГИЯ

Оптимизация и валидация режимов инактивации спор *Bacillus subtilis* в среде сверхкритического CO₂: чистый газ, перекись водорода, надуксусная кислота

Р.Ш. Гветадзе, М.С. Галстян, Я.Н. Харах, П.Ю. Колесников,
Л.Г. Киракосян, М.С. Подпорин, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Медовый гидрогель — перспективное антибактериальное покрытие нового поколения?

Е.Н. Карпина, Е.В. Федотова, Ф.Ф. Зарипова, Д.В. Криворотов,
А.С. Радилов

SPACE MEDICINE

- 102 Epidemiological analysis of cosmonaut mortality: 1960–2023**
I.B. Ushakov, A.Yu. Bushmanov, K.V. Betts, I.V. Bukhtiyarov, Yu.I. Voronkov,
A.P. Grishin, A.F. Zernavkov

ARCTIC MEDICINE

- 113 Requirements for medical personnel providing medical care at onsite industrial facilities in the Russian Arctic continental shelf**
O.I. Orlov, E.Yu. Mamonova, M.A. Romanov, M.Yu. Kalinina

EMERGENCY RESPONSE ORGANIZATION

- 123 Multistage surgical management of patients with combined craniofacial injuries**
Yu.A. Shcherbuk, O.D. Madai, D.Yu. Madai, A.Yu. Shcherbuk

MICROBIOLOGY

- 134 Optimization and validation of *Bacillus subtilis* spore inactivation regimes in supercritical carbon dioxide: Pure gas, hydrogen peroxide, peracetic acid**
R.Sh. Gvetadze, M.S. Galstyan, Ya.N. Kharakh, P.Yu. Kolesnikov,
L.G. Kirakosyan, M.S. Podporin, V.N. Tsarev, S.D. Arutyunov

CLINICAL PHARMACOLOGY

- 146 Honey-based hydrogel: A promising new-generation antimicrobial coating?**
E.N. Karpina, E.V. Fedotova, F.F. Zaripova, D.V. Krivorotov, A.S. Radilov

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-330>

УДК 575.113.1



ПРОБЛЕМЫ ЗАКОНОДАТЕЛЬНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ОБРАЩЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЧЕЛОВЕКА

Д.А. Каштанова[✉], А.А. Мамчур, А.Ю. Яковчик, А.Р. Григорян, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, И.Н. Свидовская, В.С. Юдин, А.А. Кескинов, С.М. Юдин

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

Введение. Генетические данные, являющиеся объектом правовой защиты, требуют создания специализированных законодательных актов, регулирующих сбор, обработку и хранение подобного рода информации. Разработка категориально-понятийного аппарата с учетом многообразия как видов генетической данных, так и целей, для которых они могут быть использованы, является актуальной задачей.

Цель. Определение направлений развития нормативно-правовой базы, регулирующей обращение с генетическими данными человека в Российской Федерации, на основе оценки текущего состояния правового регулирования данной сферы.

Обсуждение. Правовой охране должны подлежать все возможные виды генетической информации в соответствии с их значимостью. В используемом понятийном аппарате существуют слабые места при определении понятий «генетическая информация» и «генетические данные», которые нужно учесть в дальнейшей работе в этом направлении. В настоящее время на территории Российской Федерации отсутствует какой-либо нормативный документ, регулирующий обращение генетических данных и генетической информации, полученных от людей. Зарубежный опыт правового регулирования обращения с генетической информацией демонстрирует активную разработку и принятие специализированных нормативно-правовых актов в сфере защиты генетической информации. Активное создание биобанков и баз данных генетической информации влечет за собой создание четкого законодательного алгоритма защиты. При обезличенности данных, собранных в базы, применение режима защиты, предназначенного персональным или медицинским данным, невозможно. Таким образом, базы данных должны занимать особое положение в правовом поле. Остается открытым вопрос о регулировании создания, хранения и распространения баз генетических данных. Обнаруживается необходимость разграничить подходы к обеспечению защиты и конфиденциальности генетической информации конкретного человека в рамках оказания медицинской помощи или при личном использовании и защиты баз генетической информации обезличенных индивидов в научно-исследовательских целях.

Выводы. Существующий диссонанс между прогрессом в области генетических технологий и законодательством в сфере регулирования получаемых данных предлагается решить выдвиганием новых законодательных инициатив и принятием законодательных актов, учитывающих знания современной биомедицинской науки.

Ключевые слова: генетические технологии; законодательно-правовая база; биобанк; генетические данные; база данных популяционных частот генетических вариантов; правовая защита

Для цитирования: Каштанова Д.А., Мамчур А.А., Яковчик А.Ю., Григорян А.Р., Иванов М.В., Митрофанов С.И., Свидовская И.Н., Юдин В.С., Кескинов А.А., Юдин С.М. Проблемы законодательного регулирования в области обращения генетических данных человека. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):5–18. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-330>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Каштанова Дарья Андреевна DKashtanova@cpsfmba.ru

Статья поступила: 19.06.2024 **После доработки:** 05.09.2025 **Принята к публикации:** 01.10.2025 **Online first:** 24.10.2025

ISSUES OF LEGISLATIVE REGULATION IN THE FIELD OF HUMAN GENETIC DATA

Daria A. Kashtanova[✉], Aleksandra A. Mamchur, Anna Yu. Yakovchik, Aram R. Grigoryan, Mikhail V. Ivanov, Sergey I. Mitrofanov, Irina N. Svidovskaya, Vladimir S. Yudin, Anton A. Keskinov, Sergey M. Yudin

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

Introduction. Genetic data, which are subject to legal protection, require the creation of specialized legislative acts regulating the collection, processing, and storage of such information. The development of a conceptual framework that could take into account the diversity of genetic data types and their application purposes represents a relevant task.

Objective. Determining directions for the development of a regulatory framework governing the circulation of human genetic data in the Russian Federation based on an assessment of the current state of legal regulation in this field.

Discussion. All types of genetic information are subject to legal protection according to their significance. In terms of current terminology, such concepts as “genetic information” and “genetic data,” require clarification. The Russian legislation is currently lacking a regulatory document governing the circulation of genetic data and genetic information obtained from humans. Foreign experience demonstrates active adoption of specialized legal acts protecting genetic information. Active development of biobanks and databases of genetic information requires clear legislative algorithms for data protection. In cases of anonymized data stored in databases, personal or medical data protection regimes become impractical. Thus, databases should occupy a separate position in the legal landscape. Issues regarding the regulation of creation,

© Д.А. Каштанова, А.А. Мамчур, А.Ю. Яковчик, А.Р. Григорян, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, И.Н. Свидовская, В.С. Юдин, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, 2025

storage, and dissemination of genetic data repositories remain unresolved. Approaches to protecting and securing individual-level genetic information (in the context of medical care or private use) and safeguarding anonymous genetic data banks (for research purposes) should be delimited.

Conclusions. The existing disparity between the current advances in genetic technologies and legislation governing the generated data can be resolved by introducing new legislative initiatives and enacting laws that take into account the knowledge of modern biomedical science.

Keywords: genetic technologies; legislative and legal framework; biobank; genetic data; database of population frequencies of genetic variants; legal protection

For citation: Kashtanova D.A., Mamchur A.A., Yakovchik A.Yu., Grigoryan A.R., Ivanov M.V., Mitrofanov S.I., Svidovskaya I.N., Yudin V.S., Keskinov A.A., Yudin S.M. Issues of legislative regulation in the field of human genetic data. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):5–18. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-330>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: Sergey M. Yudin is an Editorial Board member and Anton A. Keskinov is the scientific editor of *Extreme Medicine*. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Daria A. Kashtanova DKashtanova@cspfmba.ru

Received: 19 June 2025 **Revised:** 5 Sep. 2025 **Accepted:** 1 Oct. 2025 **Online first:** 24 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Активное распространение генетических исследований приводит к накоплению большого объема медицинских и персональных данных, хранение которых сопряжено со множеством этических и правовых рисков. Современные российские законодательные акты не способны обеспечить достаточный уровень защиты для столь чувствительных данных, так как не учитывают многие особенности такого рода информации. Существующий диссонанс между прогрессом в области генетических технологий и законодательством в сфере регулирования получаемых данных в скором времени может вылиться во множественные юридические казусы. В связи с этим необходимо оперативное, но при этом взвешенное решение проблемы. В настоящей статье рассматриваются проблемы современного законодательства в области регулирования обращения генетических данных, а также вызовы, с которыми ему в ближайшее время предстоит столкнуться.

Ключевые положения проведенного исследования:

- в настоящий момент в России существует выраженный диссонанс между прогрессом в области генетических технологий и законодательством в сфере регулирования получаемых данных;
- одной из наиболее острых проблем является отсутствие единого понятийного аппарата при определении генетических данных, подлежащих защите;
- растущее число генетических исследований и баз данных ставит вопрос недостаточного регулирования в этой области наиболее остро;
- необходимо формирование мультидисциплинарных команд с привлечением юристов, врачей, ученых в области генетики и биотехнологий для создания исчерпывающих законодательных актов, учитывающих современные научные знания.

Генетика (и в особенности ее клиническое применение) является одной из наиболее активно развиваю-

щихся отраслей биомедицинской науки. Доступность лабораторных и биоинформатических методов, позволяющих расшифровать и интерпретировать последовательность нуклеиновых кислот, приводит к экспоненциальному росту объема сведений о генетической информации¹. Применение ее при этом довольно широко: от диагностики наследуемых патологий до использования в судебной медицине для идентификации личности². Подобные сведения, разумеется, требуют особенной защиты и надлежащего хранения, так как геном человека несет в себе информацию о предрасположенности к заболеваниям, этнической принадлежности и других индивидуальных особенностях как самого индивида, так и его родственников [1]. Возможности, сформированные высокими технологиями, большими данными и прикладными научными исследованиями, ставят принципиально новые задачи, в связи с чем возникают и новые риски, которые находят как в медицинском, так и в юридическом поле.

Стоит отметить, что растут не только технологические возможности, но и спрос на проведение генетических тестов, в том числе на коммерческой основе. Так, в 2021 г. по сравнению с 2020 г., по данным СМИ, в российских компаниях, специализирующихся на генетических тестах, наблюдался рост количества проданной продукции с 15 до 250%³. Также, согласно докладу Аналитического центра Агентства инноваций Москвы, опубликованному в сентябре 2023 г., с 2021 г. также наблюдался ежегодный рост рынка услуг генетического тестирования⁴. После завершения пандемии COVID-19 в 2022–2023 гг. популярность данной услуги несколько снизилась, однако многие консалтинговые компании смотрят на развитие рынка генетического тестирования довольно оптимистично. Так, по данным отдельных ресурсов, он может вырасти с порядка 19,6 млрд долларов США в 2023 г. до 65,03 млрд долларов США в 2034 г., причем наибольший рост будет отмечаться в Азиатско-Тихоокеанском регионе⁵.

¹ Бочков НП, Пузырев ВП, Смирнихина СА. Клиническая генетика: учебник под ред. Бочкова НП, 4-е изд., доп. и перераб; 2011.

² Международная декларация о генетических данных человека от 16.10.2003. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/genome_dec.shtml

³ Скобелев В. Сбросить вес и продлить молодость: почему в России вырос спрос на генетические тесты. *Forbes Russia*. 2022. URL: <https://www.forbes.ru/tehnologii/454171-sbrosit-ves-i-prodlit-molodost-pocemu-v-rossii-vyros-spros-na-geneticheskie-testy>

⁴ Технологии генетического тестирования: мировой рынок с фокусом на регион MENA и особенности развития в России. URL: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/2tXlDm1ruzAtZMgZpZbiAWHnK_ekYfl_loLGEJ6SAoWnvGgiCDK-mxen84-uwTHDC8sB57XWYVTKU7f3aUQiG82BdlA0dNqM_Vgl9cYAuZnND3GqQ/AlM_-_Tehnologii_geneticheskogo_testirovaniya_2023.pdf

⁵ Genetic Testing Market Size, Share, and Trends 2025 to 2034. *Precedence Research*. 2025. URL: <https://www.precedenceresearch.com/genetic-testing-market>

К сожалению, о достаточной защищенности генетических данных, получаемых в распоряжение клиник и лабораторий, на текущий момент говорить преждевременно. Ситуация, сложившаяся в октябре 2023 г. с одним из крупнейших в мире операторов генетических данных — американской компанией 23andMe, когда с серверов компании были украдены и впоследствии проданы на «черный рынок» данные почти 7 млн пользователей⁶, демонстрирует остро стоящую проблему безопасности обращения с информацией о генетических особенностях человека. При этом, за исключением репутационных потерь, компания не понесла реальной юридической ответственности, что демонстрирует несовершенство законодательного регулирования.

Очевидно, что чувствительность генетических данных как объекта правовой защиты требует создания специализированных законодательных актов, регулирующих сбор, обработку и хранение подобного рода информации [2]. Однако на данный момент складывается ситуация, когда стремительное развитие науки в целом и генетики в частности значительно опережает обновление соответствующей законодательно-правовой базы. Нормативно-правовые акты, регулирующие правила хранения информации в медицинских учреждениях (в том числе «врачебная тайна»), а также законы о защите персональных данных отчасти применимы для генетических данных, однако, как видно из практики, не способны в полной мере обеспечить достаточный уровень безопасности [3].

Крайне важной задачей в рамках формирования надежной правовой базы для регуляции работы с генетическими данными и обеспечения их безопасности представляется разработка категориально-понятийного аппарата с учетом многообразия как видов генетической данных, так и целей, для которых они могут быть использованы. Так как эта задача не может быть решена без понимания глубоких биологических основ, становится очевидной необходимость активного сотрудничества с законодателями специалистов из разных областей знаний, таких как биомедицина, биоинформатика и биотехнологии.

Специализированные законопроекты, направленные на регуляцию различных аспектов работы с генетической информацией (сбора, обработки, хранения), а главное — на обеспечение защиты данных, активно разрабатываются и принимаются в разных странах мира. При этом в последнее время как общие взгляды на вопрос безопасности генетических данных, так и соответствующие нормативно-правовые акты постоянно подвергаются пересмотру и дорабатываются в ответ на возникновение новых задач.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Google Scholar) языках, нормативных документах в справочной правовой системе «КонсультантПлюс» и на официальных сайтах правительств разных стран. Рассматриваемое

в рамках данного исследования положение генетической информации в законодательном поле России и мира актуально на начало 2025 г.

На основе данных eLibrary, CyberLeninka, Google Scholar по запросам «правовое регулирование генетических данных», «laws in genetics» была сформирована подборка, включающая научные публикации, опубликованные в период с 2010 г. по настоящее время. В анализ включали публикации и законодательные акты, описывающие правоотношения в области обращения генетических данных, полученных от человека. По запросам «методы генетического тестирования» и «methods of genetic testing» сформирована подборка из научных публикаций глубиной поиска с 1990 г. по настоящее время. В анализ включали публикации, описывающие методы, используемые в генетическом тестировании сегодня.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Виды генетических сведений, подлежащих правовому регулированию

При разработке актов, регулирующих обращение с генетическими данными, необходимо определить, какие именно данные подлежат защите. Этот вопрос, как показало наше исследование, является ключевым расхождением между существующими на текущий момент законодательными актами и современным состоянием генетики как науки.

С биологической точки зрения молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), содержащаяся в ядре (ядерная ДНК) и митохондриях (митохондриальная ДНК) клетки человека, является основным носителем наследственной, то есть генетической информации. ДНК состоит из множества составных элементов — нуклеотидов, последовательность которых позволяет кодировать информацию. Совокупность всех молекул ДНК в клетке (приблизительно 3 млрд нуклеотидов) носит название геном. Последовательность ДНК уникальна для каждого человека (за исключением однояйцевых близнецов) и определяется при зачатии. В течение жизни у человека могут происходить изменения (мутации) в ДНК, однако только на уровне отдельных клеток, но не всего организма. Именно поэтому последовательность ДНК может быть использована для идентификации личности. В то же время некоторые генетические варианты ассоциированы с развитием определенных наследственных заболеваний, что делает последовательность ДНК интересной и с клинической точки зрения. Ядерная ДНК представляет собой не единую молекулу, а 46 обособленных хромосом; отклонение от этого стандартного числа также является клинически значимой информацией, так как связано с развитием некоторых синдромов (например, синдромом Дауна).

Однако ДНК — не единственный носитель генетических данных. Реализация закодированной в ДНК информации происходит путем последовательного считывания нуклеотидов и синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) в процессе транскрипции.

⁶ Genetic testing firm 23andMe admits hackers accessed DNA data of 7m users. *The Guardian*. 2023. URL: <https://www.theguardian.com/technology/2023/dec/05/23andme-hack-data-breach>

Совокупность всех молекул РНК в клетке носит название транскриптом. При этом считывание происходит не со всей молекулы ДНК, а с отдельных ее участков (генов). Различная активность считывания разных генов приводит к различной копийности отдельных РНК: при необходимости транскрипция одних генов может усиливаться, а других — ослабевать. Более того, активность считывания информации с разных участков ДНК может дополнительно регулироваться эпигенетическими модификациями в самой молекуле ДНК (например, метилирование ДНК) и в молекулах, ее окружающих (например, ацетилирование белков-гистонов, поддерживающих ДНК в компактном состоянии). Совокупность таких модификаций в случае метилирования ДНК — метилом. И транскриптом, и метилом, и другие эпигенетические маркеры могут изменяться в течение жизни и отражают текущее состояние человека, его биологический возраст и влияние на него факторов окружающей среды, поэтому являются важными клиническими маркерами. При этом некоторые из этих данных также могут быть использованы для идентификации личности человека, однако сделать это сложнее, чем при анализе ДНК.

Таким образом, под генетической информацией биологи подразумевают информацию о последовательности ДНК из ядерного и митохондриального геномов, транскриптом, протеоме (полном наборе белков, вырабатываемых организмом), метилом и других эпигенетических модификациях⁷. В своем руководстве Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также подчеркивает, что генетические данные включают все перечисленное выше, но не ограничиваются этим списком⁸, поскольку с развитием технологий получения и анализа генетических данных список может быть расширен и дополнен.

Важно осознавать, что анализ генетической информации может предполагать совершенно разную степень детализации данных: технические возможности лабораторий позволяют как определять нуклеотидную последовательность (ДНК или РНК), так и подсчитывать общее число хромосом. Каждый из методов отличается своими подходами к пробоподготовке, оборудованием, расходными материалами, методами анализа данных и т.д.

Одним из наиболее простых и быстрых методов определения наличия целевой нуклеотидной последовательности в геноме человека является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В основе данного метода лежит многократное увеличение числа копий (амплификация) интересующего фрагмента ДНК длиной 100–1000 нуклеотидов. Полученные фрагменты визуализируют методом гель-электрофореза для определения длины полученного фрагмента [4]. Если необходимо определить количество копий интересующего фрагмента ДНК, используется разновидность ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). ПЦР сама по себе не дает информации о нуклеотидной последовательности, однако может быть применена для идентификации личности (например, при установлении родства и в криминалистике) и при определении копийности отдельных РНК [5].

Для точного определения или «считывания» последовательности ДНК или РНК существуют различные методы секвенирования. Наиболее распространены являются секвенирование по Сэнгеру, NGS (англ. Next generation sequencing, секвенирование второго поколения) и секвенирование с помощью нанопоры (Nanopore). В случае секвенирования по Сэнгеру происходит определение нуклеотидной последовательности строго заданного целевого фрагмента ДНК длиной 500–1000 нуклеотидов [6]. Под NGS понимают группу методов, позволяющих одновременно определить последовательности множества (до нескольких миллиардов) нецелевых коротких фрагментов ДНК длиной 50–300 нуклеотидов. В зависимости от подготовки образцов к исследованию и целей проведения анализа с помощью NGS можно получить информацию о последовательностях различной длины (вплоть до полного генома), однако необходима их предварительная фрагментация [7]. Нанопоровое секвенирование также позволяет определять как короткие, так и длинные нуклеотидные последовательности. Однако главной его особенностью является возможность определения множества длинных последовательностей без необходимости фрагментации генома перед проведением анализа. Благодаря этому отдельные последовательности могут достигать длины 100 000 нуклеотидов [8].

ДНК-микрочипы занимают промежуточное положение между методами ПЦР и NGS. Как и в случае ПЦР, при использовании ДНК-микрочипов необходимо заранее выбрать, какие именно нуклеотидные последовательности необходимо найти в образце. Однако масштабы одновременно определяемых позиций в некоторых случаях сопоставимы с NGS и могут служить заменой данной технологии. С помощью ДНК-микрочипов можно определить от 10 до 100 тыс. и более отдельных позиций в геноме и узнать, содержатся ли в образце конкретные короткие последовательности длиной около 100 нуклеотидов [9].

Для определения количества, размера и формы хромосом (без получения при этом информации о последовательности ДНК) наиболее простым, быстрым и дешевым методом анализа является световая микроскопия. В данном случае хромосомы изолируются из клеток в определенной фазе жизненного цикла, окрашиваются и рассматриваются под микроскопом.

В таблице 1 представлены основные способы применения сведений, полученных методами, описанными выше.

Таким образом, генетическая информация включает в себя обширный перечень данных, полученных различными методами, и все возможные виды генетической информации должны подлежать правовой охране в соответствии с их значимостью и степенью чувствительности. Очевидно, что в законодательстве необходимо применять те определения «генетической информации» и «генетических данных», которые сформированы в научном сообществе. Однако в существующих на текущий момент законодательных актах выявлены значительные недостатки в используемом понятийном аппарате, влекущие за собой соответствующие правовые последствия.

⁷ Guidance for human genome data collection, access, use and sharing; 2024. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240102149>

⁸ Там же.

Таблица 1. Наиболее распространенные виды генетической информации, методы их получения и способы применения данных

Получаемые сведения о генетической информации	Методы получения генетической информации	Способы применения данных (примеры)
Отдельные позиции в геноме или короткие фрагменты ДНК	• ДНК-микрочипы • ПЦР • Секвенирование по Сэнгеру • NGS	• Клинические генетические тесты и панели для определения риска развития генетических заболеваний • Клиническое тестирование для определения оптимальных сценариев терапии (фармакогенетика)
Короткие tandemные повторы (short tandem repeats, STR), обладающие высокой скоростью изменений относительно других участков генома, благодаря чему отличаются от человека к человеку и наиболее похожи у родственников	• ПЦР • Секвенирование по Сэнгеру • NGS	• Государственная геномная регистрация • Установление родства, в том числе отцовства • Определение происхождения
Экзом — совокупность участков ДНК, содержащих информацию о структуре белков	• ДНК-микрочипы • NGS • Секвенирование с помощью нанопоры • Секвенирование любыми другими методами, в результате которого можно получить информацию об экзоме (полноэкзомное секвенирование whole exome sequencing, WES)	• Клинические генетические тесты и панели для определения риска развития генетических заболеваний • Идентификация личности • Установление родства • Определение происхождения • Создание генетического паспорта человека (с указанием всех вышеперечисленных данных)
Геном — полный набор всей наследственной информации в организме (совокупность всех молекул ДНК в клетке)	• NGS • Нанопоровое секвенирование • Секвенирование любыми другими методами, в результате которого можно получить информацию о геноме (полногеномное секвенирование, WGS)	• Клинические генетические тесты и панели для определения риска развития генетических заболеваний • Идентификация личности • Установление родства • Определение происхождения • Создание генетического паспорта человека (с указанием всех вышеперечисленных данных) • Научные исследования, нацеленные на поиск генетических факторов риска развития заболеваний
Транскриптом — последовательность и копияемость молекул РНК в клетке	• ДНК-микрочипы • ПЦР-PB • NGS • Секвенирование с помощью нанопоры	• Клинические тесты для анализа уровня экспрессии определенных генов • Научные исследования, нацеленные на поиск молекулярных факторов риска развития заболеваний • Определение биологического возраста
Метилком — уровень метилирования отдельных участков ДНК	• ДНК-микрочипы • NGS • Секвенирование с помощью нанопоры	• Определение биологического возраста • Клиническое тестирование на наличие определенных метильных меток (в онкологии и других направлениях) • Научные исследования, нацеленные на поиск эпигенетических факторов риска развития заболеваний
Строение и количество хромосом	• Световая микроскопия (для определения кариотипа) • NGS	• Клиническое тестирование на наличие хромосомных аномалий (часто проводится при планировании беременности и во время пренатального скрининга для определения генетических заболеваний плода)

Таблица составлена авторами

Примечание: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ПЦР — полимеразная цепная реакция; NGS — next generation sequencing (секвенирование следующего/второго поколения); WES — whole exome sequencing (полноэкзомное секвенирование); WGS — whole genome sequencing (полногеномное секвенирование).

В Федеральном законе № 242-ФЗ⁹ используется термин «геномная информация», под которым подразумеваются «персональные данные, включающие кодированную информацию об определенных фрагментах дезоксирибонуклеиновой кислоты физического лица или неопознанного трупа». В этом контексте важно отметить наличие некоторых несоответствий при употреблении обозначенного термина. Как упоминалось выше, понятие «геном» предполагает наличие информации о полной последовательности ДНК в клетке, тогда как в рамках государственной геномной регистрации подразумевается определение только коротких tandemных повторов (STR, табл. 1). Это позволяет идентифицировать человека или его родственников, но не дает сведений о его геноме и о признаках, которыми этот человек может обладать (в том числе о риске развития заболеваний или иных особенностях). Таким образом, термин «геномная информация», применяющийся в Федеральном законе № 242-ФЗ¹⁰, не соответствует биологической сущности предмета правовой защиты, не является универсальным и служит конкретным целям данного закона. Тем не менее этот законодательный акт дает понимание, что в правовом поле генетические данные, по которым можно восстановить личность человека, должны рассматриваться как персональные.

В то же время в п. 1 ст. 11 Федерального закона «О персональных данных»¹¹ указывается, что «сведения, которые характеризуют физиологические и биологические особенности человека, на основании которых можно установить его личность (биометрические персональные данные) и которые используются оператором для установления личности субъекта персональных данных, могут обрабатываться только при наличии согласия в письменной форме субъекта персональных данных». В этом положении закона для нас имеет значение понятие «биометрические персональные данные», которое в рамках документа раскрывается только косвенно. В п. 2 ст. 11 есть косвенное указание на то, какие данные могут относиться к биометрическим: в частности, это обработка биометрических персональных данных в связи с обязательной государственной геномной регистрацией¹². При этом мы не можем говорить о синонимичности понятий «генетические данные» и «биометрические персональные данные», так как второй термин однозначно шире и также включает отпечатки пальцев, изображение лица и другие типы данных.

Наиболее исчерпывающе в настоящее время понятия «генетические данные» и «генетическая информация» раскрыты во вступившем в силу Федеральном законе № 643-ФЗ¹³. В документе в рамках описания правовых основ функционирования российской государственной информационной системы в области генетических данных — Национальной

базы генетической информации введена дефиниция «генетические данные» как «сведения о генетической информации различных биологических объектов, представленные в форме, пригодной для получения, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, распространения и уничтожения такой информации». При этом уточняется значение термина «генетическая информация» как «последовательность нуклеотидов в полимерах нуклеиновых кислот», что является наиболее точным с биологической точки зрения определением, так как подразумевает рассмотрение не только ДНК, но и РНК. Однако важно отметить, что упомянутая информационная система не включает в себя генетические данные, полученные от человека, которые являются на самом деле более чувствительными, чем данные, полученные от других организмов (растений, животных, бактерий и т.д.), в связи с тем, что могут быть использованы для идентификации личности и оценки его особенностей. И хотя понятийный аппарат, используемый при описании генетической информации, полученной от разных видов организмов, одинаков, именно чувствительность данных, полученных от человека, не позволяет экстраполировать положения Федерального закона № 643-ФЗ¹⁴ на базы данных, содержащие информацию о генетике человека. В настоящее время генетическая информация в контексте исследований человека не рассматривается как общее понятие, а представлена как разные типы генетических данных, совершенно не связанных друг с другом, нормативно регулирующихся разными законодательными актами.

Правовой режим генетических данных в России

Говоря об обороте генетических данных, обычно подразумевают сбор, хранение и распространение полученной от человека информации, в том числе передачу ее за рубеж. В рамках нынешнего российского законодательства отсутствует единый законодательный акт, регулирующий обращение всех видов генетических данных, которые могут быть получены от людей. Взаимодействие с отдельными типами генетических данных регулируется тремя Федеральными законами: № 323-ФЗ¹⁵, 242-ФЗ¹⁶, 152-ФЗ¹⁷. Соответствующие области применения законодательных актов и типы генетических сведений, на которые они могут распространяться, представлены в таблице 2.

Генетическая информация как часть персональных данных

Наиболее часто геномная информация рассматривается как пример персональных данных, причем этот тренд сохраняется как в России, так и за рубежом. Такое рассмотрение возможно в том случае, если

⁹ Федеральный закон № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» от 03.12.2008.

¹⁰ Там же.

¹¹ Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27.07.2006.

¹² Там же.

¹³ Федеральный закон № 643-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» от 29.12.2022.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011.

¹⁶ Федеральный закон № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» от 3.12.2008.

¹⁷ Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27.07.2006.

Таблица 2. Области применения данных законодательных актов и типы данных, на которые они могут распространяться

Способ получения генетических данных	Типы генетических сведений	Возможность идентификации личности	Тип данных с юридической точки зрения	Нормативно-правовой акт, регулирующий обращение с генетическими данными в этой ситуации
Научные исследования	Экзом, геном	Возможна	Персональные данные	Федеральный закон «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 с изменениями
Коммерческое тестирование («генетический паспорт», генетические панели)	Экзом, геном	Возможна	Персональные данные	Федеральный закон «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 с изменениями
Геномная регистрация	Короткие tandem-ные повторы	Возможна	Персональные данные	Федеральный закон № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» с изменениями от 03.12.2008
Клиническое тестирование	Отдельные позиции в геноме или короткие фрагменты ДНК, метильные метки на ДНК, отдельные транскрипты	Невозможна	Медицинская информация	Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 с изменениями

Таблица составлена авторами

полученные генетические данные могут быть использованы для идентификации личности, то есть получены соответствующими методами (табл. 1). Именно в этом контексте может быть рассмотрен случай получения полной (геном) или практически полной (экзом) последовательности ДНК, причем подобное исследование проводится либо в рамках научных задач, либо по запросу человека в коммерческих организациях, предоставляющих услуги генетического тестирования с целью поиска родственников, определения происхождения, создания «генетического паспорта» и определения генетических рисков по обширным панелям, включающим одновременно большое количество генетических позиций. При этом результаты секвенирования ДНК обрабатываются в соответствии с Федеральным законом № 152-ФЗ¹⁸, целью которого является обеспечение защиты прав и свобод гражданина при обработке его персональных данных, в том числе неприкосновенности его частной жизни. Согласно этому закону каждый оператор персональных данных обязан получить от субъекта письменное согласие на их обработку, включающую сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), извлечение, использование, передачу (распространение, предоставление доступа), обезличивание, блокирование и полное уничтожение персональных данных.

В октябре 2019 г. Государственная Дума в первом чтении приняла законопроект о внесении изменений в ст. 11 Федерального закона «О персональных данных»¹⁹ в части обработки биометрических персональных данных, который предлагал усилить защиту генетических данных, полученных от человека. Авторы законопроекта также подчеркивали наличие пробелов в законодательстве «в части защиты информации о человеке, полученной из его биоматериала, который содержит генетическую информацию, позволяющую получить о нем дополнительные сведения (о состоянии здоровья, питания, образа жизни, поведенческих особенностях, чувствительности к фармакологическим препаратам или аллергенам и других индивидуальных характеристиках)». Однако в 2023 г. Государственная Дума Российской Федерации отклонила этот законопроект во втором чтении²⁰.

При проведении научных исследований каждый испытуемый подписывает согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных, предоставляя оператору (научной организации) разрешение на полный спектр работ со всей предоставленной информацией, в том числе генетической, в рамках названных целей исследования. Часто упускается тот факт, что расширение задач исследования, новые генетические анализы или публикация таких результатов (как непосредственно генетических данных

¹⁸ Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27.07.2006.

¹⁹ Там же.

²⁰ Законопроект № 74402-7 о внесении изменений в статью 11 Федерального закона «О персональных данных» в части обработки биометрических персональных данных.

в обезличенной форме, так и сводных результатов статистического анализа) могут потребовать обновления подписанного согласия. В случае коммерческого генетического тестирования условия обработки персональных данных чаще всего прописываются в политике конфиденциальности, при согласии с которой субъект автоматически дает согласие на обработку генетических данных. Важно отметить, что согласие с политикой конфиденциальности также часто предполагает разрешение на распространение результатов генетического тестирования в научных целях (обязательно в обезличенной форме).

Государственная геномная регистрация

Использование генетических данных для государственной геномной регистрации также подразумевает работу с этими сведениями как с персональными и регулируется Федеральным законом № 242²¹. В рамках этого закона четко обозначаются операторы собираемой «базы геномной информации», а также конкретные цели регистрации. Так, «геномная информация» используется для предупреждения, раскрытия и расследования преступлений; выявления и установления лиц, их совершивших; розыска пропавших без вести граждан Российской Федерации, иностранных граждан и лиц без гражданства, проживающих или временно пребывающих на территории Российской Федерации; установления личности человека, чей труп не опознан иными способами; установления родственных отношений разыскиваемых лиц. Такая информация хранится около 70 лет, после чего подлежит уничтожению (ст. 12, ст. 16 ФЗ²²).

Правила обработки получаемых данных утверждаются Министерством внутренних дел Российской Федерации. Учет, хранение и классификацию генетических данных, полученных при проведении обязательной государственной геномной регистрации лиц, осужденных и отбывающих наказание, осуществляет Федеральное государственное казенное учреждение «Экспертно-криминалистический центр Министерства внутренних дел Российской Федерации» путем формирования и ведения федеральной базы данных геномной информации. В настоящее время геномная регистрация проводится в основном с применением STR-типирования имеющими соответствующую лицензию лабораториями.

Также с 07.11.2024 вступили в силу изменения законодательства в сфере регулирования миграционных вопросов, связанные с геномной регистрацией иностранных граждан и лиц без гражданства. Так, Федеральным законом № 253²³ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 08.08.2024 внесены корректировки в ФЗ²⁴, согласно которому мигранты могут быть подвергнуты добровольной геномной регистрации. При этом закон

разрешает идентификацию мигрантов с использованием соответствующей геномной базы Министерства внутренних дел. Собранный базой геномной информации могут пользоваться суды, органы предварительного следствия, органы дознания и органы, осуществляющие оперативно-розыскную деятельность (ст. 15 п. 1). Она также может быть передана за рубеж при наличии соответствующих международных договоров (ст. 15 п. 2). В поручениях Президента Российской Федерации по итогам заседания совета по развитию гражданского общества и правам человека, утвержденных 07.02.2025, содержится предписание оценки возможности и целесообразности внедрения обязательной геномной регистрации для военнослужащих²⁵. За оценку необходимости процедуры и подготовку предложений для внесения необходимых изменений в законодательство ответственны как Минобороны России, так и другие ведомства, включая МВД как основного оператора базы данных. Таким образом, ФЗ «О государственной геномной регистрации»²⁶ рассматривает частный случай использования генетической информации для нужд Министерства внутренних дел и не может быть экстраполирован на другие случаи сбора и обработки генетических данных.

Генетические данные как часть медицинской информации

Генетические данные не всегда могут рассматриваться как персональные данные [10]. При проведении клинических генетических тестов для оценки врожденных рисков развития различных заболеваний возможно определение последовательности таких участков ДНК, которых недостаточно для идентификации личности (отдельные позиции в геноме или короткие фрагменты ДНК). Необходимо уточнить, что в случае прохождения генетического тестирования в медицинском учреждении и заключении при этом договора «Об оказании медицинских услуг» собранная в ходе оказания услуги информация считается медицинской, а ее обработка регулируется Федеральным законом № 323-ФЗ²⁷, хотя в документе не представлены понятия «ген», «геном», «генетическая информация» [11]. В этом случае генетическая информация также не подлежит свободному распространению, так как составляет врачебную тайну (ст. 13 Федерального закона № 323²⁸). Она не должна разглашаться третьим лицам без согласия пациента (кроме особых случаев, в том числе запросов органов дознания и следствия) [12]. Использование данных в научных целях и для научных публикаций возможно только при наличии соответствующего согласия пациента.

Непосредственно процедура сбора, а главное, обработки и анализа генетической информации не описана в перечисленных выше законодательных актах. Однако подразумевается добровольная передача

²¹ Федеральный закон № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» от 03.12.2008.

²² Там же.

²³ Федеральный закон № 253 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 08.08.2024.

²⁴ Федеральный закон № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» от 03.12.2008.

²⁵ Перечень поручений по итогам заседания Совета по развитию гражданского общества и правам человека утв. Президентом Российской Федерации от 07.02.2025.

²⁶ Федеральный закон № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» от 03.12.2008.

²⁷ Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011.

²⁸ Там же.

биоматериала для получения генетических данных, за исключением особых случаев, связанных с регистрацией, например, некоторых заключенных.

Таким образом, в настоящее время на территории Российской Федерации отсутствует какой-либо нормативный документ, в полном объеме регулирующий обращение генетической информации, полученной от человека. В свете растущего интереса к генетическим исследованиям и все большей значимости генетических технологий в экономике Российской Федерации актуальным становится создание рабочих групп, выступающих с законодательной инициативой в этой области. Например, в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 гг. функционирует рабочая группа по нормативному правовому регулированию в сфере генетических технологий, на заседаниях которой обсуждаются текущие правовые инициативы в области генетики. В МГЮА им. О.Е. Кутафина существует структурное подразделение «Научно-образовательный центр правового обеспечения биоэкономики и генетических технологий», в задачи которого входит подготовка предложений по совершенствованию российского законодательства в сфере развития и применения генетических технологий. Первые законопроекты, выдвинутые упомянутыми группами к настоящему моменту (обширное обсуждение инициатив прошло в ноябре 2024 г.), в большей степени регулируют применение генетических технологий в сельском хозяйстве и практически не затрагивают биомедицинское направление.

Зарубежный опыт правового регулирования обращения с генетической информацией

Как уже сказано ранее, в большинстве стран мира генетическая информация относится к персональным данным и регулируется соответствующими законами [13]. Однако в связи с необходимостью более тщательного подхода к защите генетической информации прослеживается общемировая тенденция разработки специализированных законодательных актов [14]. Так, в 2018 г. в Европейском союзе (ЕС) принят Общий регламент по защите данных GDPR (General Data Protection Regulation)²⁹. Регламент, во-первых, определяет генетическую информацию как разновидность персональных данных, а во-вторых, определяет строгий режим конфиденциальности при обращении с генетическими данными [15].

Генетические исследования, а также хранение и обработка генетических данных в разных странах ЕС регулируются местными законами о персональных данных, причем отмечается значительная вариативность

в правовом регулировании³⁰ [16]. В некоторых странах приняты специальные законы о генетических исследованиях, определяющие, какие действия, на каких условиях и в каких целях можно совершать при проведении генетических исследований. Например, национальный законодательный документ 12/2015 «Law No. 12/2015 of 26 Jan. on Personal Genetic Information and Health Information»³¹ в Португалии защищает конфиденциальность генетической информации. Согласно этому закону, доступ к генетическим данным имеет ограниченный круг лиц с наивысшим уровнем доступа. Закон также дает определение генетическим базам данных и устанавливает правовой порядок их создания. Помимо этого, закон ограничивает доступность генетического тестирования, запрещает дискриминацию лиц на основе генетической информации / факта наличия генетического заболевания, что, в том числе, распространяется на деятельность страховых компаний. Закон также регулирует проведение научных исследований генома человека и создание биобанков. В Венгрии действует закон «XXI Law on the Protection of Human Genetic Data, on the Rules of Human Genetic Testing and Research and Operation of Biobanks» (2008) [17]. Закон направлен на защиту генетической информации, устанавливает порядок обработки генетических данных, условия использования этой информации в рамках научных исследований, а также регламентирует правила создания и работы биобанков. Специализированные законы о генетических исследованиях также приняты в ряде других стран: Германии³², Испании³³ и др. При этом во многих странах действует ряд специальных нормативно-правовых документов, направленных на регулирование вопросов применения генетических технологий в отношении человека, в том числе так называемые законы о защите эмбрионов (например, в Германии³⁴), которые определяют допустимые рамки исследований и генетического тестирования эмбрионов и накладывают запрет на изменения зародышевой линии.

Обращает на себя внимание, что во многих странах акцент сделан на разработку законодательных норм и регулирование создания биобанков, что ограничивает круг субъектов, допускаемых к сбору, хранению и обработке генетической информации. Биобанки, получающие специальное разрешение, действуют в определенных целях и под строгим надзором государственных органов. Например, в Латвии перед запуском национального проекта³⁵ был принят закон «Human genome research law»³⁶, отличающийся большей определенностью и всесторонним подходом, а именно: определено, что использование базы данных разрешается только для научных целей, исследования

²⁹ Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 Apr. 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>

³⁰ JRC F7 — Knowledge Health and Consumer Safety, Overview of EU National Legislation on Genomics; 2018. URL: https://www.academia.edu/86948002/Overview_of_EU_National_Legislation_on_Genomics

³¹ Law No. 12/2005 of 26 Jan. on Personal Genetic Information and Health Information. URL: https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/Europe/LegalWS/Portugal_Law-UnofficialEnglishTranslation.pdf

³² Genetic Testing Act (31.07.2009) No. 50/2009 «Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz — GenDG)». URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/BJNR252900009.html>

³³ Lacadena J-R. The 14/2007 Law on Biomedical Research: comments on ethical and scientific aspects. *Revista de Derecho y Genoma Humano*. 2007;(27):13–35.

³⁴ Gesetz zum Schutz von Embryonen vom 13.12.1990. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/eschg/index.html>

³⁵ Genome database of Latvian population. URL: <https://genomadatabase.lv/en/>

³⁶ Human Genome Research Law (with amendments to 02.11.2017). URL: <https://www.vvc.gov.lv/en/laws-and-regulations-republic-latvia-english/human-genome-research-law-amendments-02112017>

заболеваний и здоровья популяции. В Эстонии также специально разработан отдельный закон для регуляции работы национального биобанка The Estonian Biobank и исследования генов человека³⁷; определен главный оператор биобанка — Тартуский университет, который может делегировать свои права национальным организациям, получившим соответствующее разрешение.

В США нет единого федерального закона, регулирующего все аспекты геномных исследований. Специализированные акты, которые регламентируют отдельные процедуры обеспечения безопасности исследований генома человека, касаются защиты личной генетической информации, предоставления услуг генетического тестирования, запрета генетической дискриминации. Важно отметить, что в США подавляющее большинство организаций, осуществляющих геномные исследования, являются негосударственными, а надзор за их деятельностью выполняют в соответствии с законодательством штата. В некоторых штатах действуют собственные законы, в которых обозначены положения о конфиденциальности генома, что обеспечивает дополнительную защиту генетической информации (Genome Statute and Legislation³⁸). Среди штатов, которые регулируют проведение генетических тестов или получение генетической информации, в двадцать одном разрешено исследовательское использование генетической информации при определенных условиях, исключающих возможность идентификации личности. Так, в законе о защите генетических данных, принятом в Калифорнии³⁹, определены типы данных, которые могут обрабатывать компании, проводящие генетические тестирования.

Основным законом в США о защите генетических данных является федеральный закон о преемственности и подотчетности медицинского страхования HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act)⁴⁰. С 2013 г. действует положение о том, что генетическая информация имеет статус защищенной (protected health information, PHI). Однако коммерческие генетические исследования, проводимые частными компаниями 23andMe, Ancestry и др., не относятся к медицинской деятельности и, соответственно, не попадают под действие HIPAA. Важнейшим специализированным нормативно-правовым актом, регулирующим обращение генетической информации в США, является акт о недискриминации генетической информации GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act), принятый в 2008 г.⁴¹ и направленный на защиту американского населения от генетической дискриминации в сфере медицинского страхования и в сфере занятости. Также в него включены положения о проведении генетических и геномных исследований. В этом акте отражены обязанности организаций, проводящих

исследования, информировать испытуемых о возможных последствиях и о мерах сохранения конфиденциальности.

В последние годы активно наращивается нормативно-правовая база для регулирования обращения с геномной информацией в Китае⁴². Так, в 2019 г. с целью усиления защиты генетической информации населения и ужесточения контроля в этой сфере принято положение «Об управлении генетическими ресурсами человека»⁴³. Генетические ресурсы, согласно положению, представляют собой материалы (органы, ткани, клетки), содержащие гены человека, и данные, которые получены в ходе генетических исследований. Представляется интересным, что полномочия по обеспечению регулирования сферы геномных исследований возложены на Министерство науки и технологий Государственного совета Китая (ст. 4 Положения КНР «Об управлении генетическими ресурсами человека»). Таким образом, в Китае именно государство отвечает за рациональное использование генетических данных при проведении научных исследований или медицинской деятельности [18]. Также важно отметить, что сбор, хранение, использование и передача генетических материалов иностранными организациями запрещены, так же как и коммерческое использование генетического материала человека. Несмотря на то что китайский подход к обеспечению безопасности проведения генетических исследований во многом похож на общемировой (обязательно получение добровольного информированного согласия), исследования генома человека в Китае находятся под более строгим контролем государства.

Таким образом, специализированные нормативно-правовые акты в сфере защиты генетической информации активно разрабатываются и принимаются во многих странах мира. Как видно, внедрение новых законодательных актов наряду с общими правовыми актами во многом связано с созданием биобанков и баз данных генетической информации.

Базы генетических данных как объект правовой защиты

С увеличением объема накопленной генетической информации предметом обсуждения также становится правовое регулирование не только обращения с индивидуальными генетическими данными, но и создания и использования баз генетических данных, включающих в себя результаты исследований большого количества людей. Крупнейшие биобанки мира имеют в своем распоряжении генетические данные, полученные из различных биообразцов, а количество включенных участников варьирует от нескольких сотен тысяч до нескольких миллионов человек. Так,

³⁷ Human Genes Research Act. URL: <https://www.riigiteataja.ee/en/eli/508042019001/consolide>

³⁸ Genome Statute and Legislation Database. URL: <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Genome-Statute-Legislation-Database>

³⁹ Senate Bill No. 41 «Genetic Information Privacy Act». URL: https://leginfo.ca.gov/faces/billTextClient.xhtml?bill_id=202120220SB41

⁴⁰ Public Law 104–191–Aug.21, 1996 «Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996». URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-104publ191/pdf/PLAW-104publ191.pdf>

⁴¹ The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/10/30/2015-27734/genetic-information-nondiscrimination-act-of-2008>

⁴² Гуляева ЕЕ. Особенности подходов к правовому регулированию обеспечения биологической безопасности в США и КНР. URL: <https://www.dipacademy.ru/blog-ekspertov-diplomaticheskoy-akademii/avtory-blogu/gulyaeva-ee/osobennosti-podhodov-k-pravovomu-regulirovaniyu-obespecheniya-biologicheskoy-bezopasnosti-v-ssha-i-krp/>

⁴³ Положение КНР № 717 «Об управлении генетическими ресурсами человека»; 2019. URL: http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-06/10/content_5398829.htm

Британский биобанк (UK Biobank⁴⁴), деятельность которого направлена на совершенствование профилактики, диагностики и лечения широкого спектра заболеваний, включает 500 тыс. участников и на текущий момент представляет собой мощный ресурс для научного сообщества. Китайский биобанк Кадури (Kadoorie Study of Chronic Disease in China, KSCDC⁴⁵) включает более 510 тыс. участников, финский FINNGEN⁴⁶ заявляет целевой объем в 500 тыс. участников, эстонский биобанк⁴⁷ — в 200 тыс. участников. Биобанк «All of Us» (США)⁴⁸ рассчитывает достичь объема в 1 млн или более добровольцев в рамках исследовательской программы широкого спектра заболеваний. Шанхайский коммерческий биобанк Чжанцзяна заявляет о целевом объеме в 10 млн образцов. Биобанк Чжанцзяна⁴⁹ располагает интегрированными высокопроизводительными исследовательскими платформами для анализа геномных, транскриптомных и протеомных данных с целью разработки инструментов для диагностики и раннего скрининга различных заболеваний.

Большинство биобанков задействованы в финансируемых национальным правительством исследованиях в сфере здравоохранения. Как отмечалось выше, чаще всего создание крупных биобанков стимулирует развитие нормативно-правовой базы, регламентирующей их работу и обеспечивающей защищенность данных [19]. Однако на сегодняшний день базы данных генетической информации сформированы и продолжают пополняться не только в специализированных биобанках, но и в различных научных и медицинских, а также коммерческих организациях, в том числе на территории Российской Федерации.

Так, создание российских биоинформационных и генетических баз данных является одной из целей Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 гг.⁵⁰, а значит, их число будет неуклонно расти. Отличие базы генетических данных от медицинских и регистрационных сведений, рассмотренных ранее, заключается в полной обезличенности хранимой информации. Базы данных, собираемые в рамках исследовательских проектов, не предполагают совместное хранение генетических и других персональных данных, однако на данный момент такой подход закреплен скорее на уровне этики, чем законодательства. Более того, базы генетических данных представляют собой так называемые «большие данные» — огромные объемы информации, для организации безопасного хранения которых необходимы специальные инструменты и развитая техническая база. Последнее важно также в связи с тем, что даже при закрытости этой информации для пользователей — научных учреждений, специалистов биомедицинской отрасли — операторы

баз данных нередко имеют не только широкий спектр уточняющей информации о каждом человеке, для которого доступен геном, но и другие данные, которые могут однозначно предоставить существенный пласт информации и идентифицировать как его самого, так и потенциально его родственников. Таким образом, защита баз генетических данных должна организовываться на высоком технологическом уровне и иметь четкий законодательный алгоритм защиты.

На сегодняшний день законодательное регулирование существует только для одной конкретной базы — «Национальная база генетической информации»⁵¹, которая не собирает генетические данные, полученные от человека. С учетом обезличенности данных, собранных в базы, к ним невозможно применить режимы защиты, свойственные персональным или медицинским данным, а следовательно, они должны занимать особое положение в правовом поле.

Важно отметить, что существуют и другие типы баз данных, которые собирают информацию не об отдельных людях, а о распределении генетических вариантов в определенной группе (например, dbSNP⁵² — база данных Национального центра биотехнологической информации США). В нашей стране примером такой базы является опубликованная в октябре 2024 г. База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации (Genetic Data Base, GDB)⁵³, оператором которой является ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Она содержит информацию о частотах встречаемости более 550 млн генетических вариантов, полученных на основе данных полногеномного секвенирования ДНК с более чем 30-кратным покрытием выборки из 120 тыс. человек, собранной на территории 85 регионов Российской Федерации. Несмотря на использование результатов полногеномного секвенирования людей, сами данные, собранные в GDB, являются полностью деперсонализированными. Эпидемиологическое исследование, которое проведено в рамках работы над GDB, предполагало полную анонимность участников, а схема забора и доставки биоматериала исключала возможность персонификации. Более того, сама база не содержит данных о сцепленности (совместном нахождении у человека) генетических вариантов, то есть не дает понять, какие генетические особенности характерны для конкретного человека. Вместо этого она предоставляет сводную статистическую информацию о частоте встречаемости генетических вариантов в российской популяции.

Такие базы, как GDB, не могут быть использованы для идентификации отдельных людей, данные которых были использованы при их создании. Однако они несут в себе большой объем информации

⁴⁴ UK Biobank. URL: <https://www.ukbiobank.ac.uk>

⁴⁵ China Kadoorie Biobank. URL: <https://www.ckbiobank.org>

⁴⁶ FINNGEN. URL: <https://www.finngen.fi/en>

⁴⁷ EstBB. URL: <https://genomics.ut.ee/en/content/estonian-biobank>

⁴⁸ The All of Us Research Program. URL: <https://allofus.nih.gov/>

⁴⁹ Shanghai Zhangjiang Biobank.

⁵⁰ Постановление Правительства РФ № 479 от 22.04.2019.

⁵¹ Федеральный закон № 643-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» от 29.12.2022.

⁵² dbSNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

⁵³ База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.0.3 от 05.12.2024. Версия базы 59.1 от 03.10.2024. URL: <https://gdbpop.nir.cspfmba.ru/>

о популяционной структуре населения Российской Федерации: доля носителей патогенных вариантов, распределение частот различных мутаций, национальный состав и другие сведения, которые могут быть получены при анализе геномов. В связи с этим вопрос о регулировании создания, хранения и распространения баз генетических данных остается открытым. В рамках юридической дискуссии высказывается предположение о необходимости применения режима тайны к генетическим большим данным с целью большего контроля [20]. Авторы упомянутой статьи предлагают «обратиться к аналогии с существующим режимом сведений по геодезии, топографии, картографии, часть из которых отнесена к государственной тайне, а часть — к служебной информации ограниченного распространения» [20]. Однако важно учитывать, что базы данных генетической информации представляют большую ценность для клиницистов и научного сообщества. Приравнение генетических данных к государственной тайне повлечет за собой серьезные ограничения для проведения научных исследований и развития биотехнологий. Это также приведет к ограничению доступности информации, необходимой врачам для принятия решений (например, о распространенности того или иного варианта в популяции), и следовательно, к снижению качества медицинской помощи и замедлению развития медицины в целом.

Таким образом, необходимо разграничить подходы к обеспечению защиты и конфиденциальности генетической информации конкретного человека в рамках оказания медицинской помощи или при личном использовании и защиты баз данных генетической информации обезличенных индивидов в научно-исследовательских и клинических целях [21]. В рамках научных исследований важно обеспечить свободу для изучения генетической информации, но не свободу ее использования и распространения [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, важно отметить, что в настоящий момент в Российской Федерации существует выраженный диссонанс между прогрессом в области генетических технологий и законодательством в сфере

регулирования получаемых данных: нет единого закона в отношении генетических данных, подзаконных актов, регулирующих этот вопрос, а также комиссий, контролирующих этот процесс. Отсутствие единого понятийного аппарата и множество «белых пятен» в вопросах правового регулирования различного рода генетических данных могут привести к серьезным юридическим проблемам, не говоря уже о множестве этических, деонтологических и других проблем, выходящих за рамки текущего обсуждения. При этом острота вопроса неуклонно растет: с каждым годом появляется все больше генетических проектов федерального масштаба. И законодательство в области регулирования отношений, возникающих в связи с этим, постепенно начинает развиваться. Как отмечено в настоящей статье, прямо сейчас мы наблюдаем рождение новых законодательных инициатив в области регулирования обращения генетической информации. Как исследователи мы поддерживаем наблюдаемую тенденцию. При разработке подобных нормативных документов обязательно должны быть учтены все недостатки существующих подходов, выявленные в результате оценки текущего состояния регулирования этой сферы и представленные в статье.

Основными направлениями для дальнейшего развития нормативно-правовой базы могут стать:

- определение типов генетических данных, подлежащих законодательному регулированию, внесение соответствующих понятий в законодательные акты;
- актуализация законодательных актов в соответствии с достижениями научно-технического прогресса в области генетики;
- определение правового режима баз данных, содержащих генетическую информацию, полученную от человека;
- определение правового режима данных, полученных в рамках научных исследований.

Учет мирового опыта законотворчества и привлечение ведущих ученых в области генетики и биотехнологий позволит разработать и принять законодательные акты, соответствующие со знаниями современной биомедицинской науки и регулирующие отношения в новых областях права, что приведет к технологическому развитию страны в целом.

Литература / References

1. Clayton E, Evans B, Hazel J, Rothstein M. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations. *Journal of Law and the Biosciences*. 2019;6(1):1–36. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsz007>
2. Hallinan D, Friedewald M, De Hert P. Genetic Data and the Data Protection Regulation: Anonymity, multiple subjects, sensitivity and a prohibitory logic regarding genetic data? *Computer Law & Security Review*. 2013;24(4):317–29. <https://doi.org/10.1016/j.clsr.2013.05.013>
3. Семеновых АЕ. Правовая защита генетической и геномной информации в геномном правоотношении: гражданско-правовой аспект. *Lex Genetica*. 2024;3(3):93–106. Semenovikh AE. Legal Protection of Genetic and Genomic Information in Genomic Legal Relationship: A Civil Law Aspect. *Lex Genetica*. 2024;3(3):93–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.17803/lexgen-2024-3-3-93-106>
4. Erlich HA, Arnheim N. Genetic analysis using the polymerase chain reaction. *Annual Review of Genetics*. 1992;26:479–506. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.26.120192.002403>
5. McDonald C, Taylor D, Linacre A. PCR in Forensic Science: A Critical Review. *Genes*. 2024;15(4):438. <https://doi.org/10.3390/genes15040438>
6. França LTC, Carrilho E, Kist TBL. A review of DNA sequencing techniques. *Quarterly Reviews of Biophysics*. 2002;35(2):169–200. <https://doi.org/10.1017/S0033583502003797>
7. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*.

- 2008;9:387–402.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164359>
8. Wang Y, Zhao Y, Bollas A, Wang Y, Au KF. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications. *Nature Biotechnology*. 2021;39(11):1348–65.
<https://doi.org/10.1038/s41587-021-01108-x>
 9. Booth SA, Drebot MA, Tipples GA, Ng LK. Application of DNA array technology for diagnostic microbiology. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2000;11(6):291–4.
<https://doi.org/10.1155/2000/127160>
 10. Rahnasto J. Genetic data are not always personal—disaggregating the identifiability and sensitivity of genetic data. *Journal of Law and the Biosciences*. 2023;10(2):1–45.
<https://doi.org/10.1093/jlb/lisad029>
 11. Рассолов ИМ, Чубукова СГ. Защита генетических данных при генетическом тестировании и генотерапевтическом лечении: информационно-правовые аспекты. *Актуальные проблемы российского права*. 2020;15(5):65–72.
 Rassolov IM, Chubukova SG. Protection of genetic data in genetic testing and gene-therapy treatment: IT law aspects. *Actual Problems of Russian Law*. 2020;15(5):65–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/1994-1471.2020.114.5.065-072>
 12. Москвитина ЕК. Конфиденциальность пациента и права родственников в генетических исследованиях. *Lex Genetica*. 2023;2(2):53–73.
 Moskvikina EK. Patient's Privacy and Relatives' Rights in Genetic Research. *Lex Genetica*. 2023;2(2):53–73 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2023-2-2-53-73>
 13. Crowell SF. An analysis of legal doctrines and regulations for genetic privacy. *Studies in Law and Justice*. 2023;2(2):32–6.
<https://doi.org/10.56397/SLJ.2023.06.05>
 14. Косилкин СВ. Принципы международно-правового регулирования генетических исследований и законодательство Российской Федерации. *Lex Genetica*. 2023;2(2):34–52.
 Kosilkin SV. Principles of International Legal Regulation of Genetic Research and Legislation of the Russian Federation. *Lex Genetica*. 2023;2(2):34–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2023-2-2-34-52>
 15. Olimid A, Rogozea L, Olimid D. Ethical approach to the genetic, biometric and health data protection and processing in the new EU General Data Protection Regulation (2018). *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018;59(2):631–6.
 16. Трикоз ЕН, Гуляева ЕЕ. Защита генетической информации человека в ЕС: этические, конституционные и уголовно-правовые аспекты. *Lex Genetica*. 2023;2(1):24–44.
 Trikoz EN, Gulyaeva EE. The Protection of Human Genetic Information in the EU: Ethical, Constitutional and Criminal Law Aspects. *Lex Genetica*. 2023;2(1):24–44 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2023-2-1-24-44>
 17. Sandor J, Bard P. *The Legal Regulation of Biobanks — National Report: Hungary*. Budapest; 2009.
 18. Madej M, Karpiński P, Akopyan H, Witt M, Sasiadek M. Genetic data protection as an indispensable element of genomic medicine development. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2023;133(2):16425.
<https://doi.org/10.20452/pamw.16425>
 19. Кубышкин АВ. Регламентация биоресурсных центров и биологических коллекций на уровне международных организаций. *Lex Genetica*. 2024;3(4):107–12.
 Kubyshekin AV. Regulation of Bioresource Centers and Biological Collections at the Level of International Organizations. *Lex Genetica*. 2024;3(4):107–12 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2024-3-4-107-112>
 20. Лисаченко АВ. Правовой режим «больших геномных данных»: за и против свободного обращения. *Российский юридический журнал*. 2022;2(143):140–51.
 Lisachenko AV. The legal regime of “big genomic data”: pros and cons of free circulation. *Russian Juridical Journal*. 2022;2(143):140–51 (In Russ.).
https://doi.org/10.34076/20713797_2022_2_140
 21. Аюшеева ИЗ. Гражданско-правовое регулирование совместного использования геномных данных. *Lex Genetica*. 2024;3(2):54–73.
 Ayusheeva IZ. Civil Regulation of Genomic Data Sharing. *Lex Genetica*. 2024;3(2):54–73 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2024-3-2-54-73>
 22. Чубукова СГ. Правовые проблемы защиты генетической информации: субъектный подход. *Вестник Университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА)*. 2020;(5):96–103.
 Chubukova SG. Legal problems of genetic information protection: a subjective approach. *Courier of Kutafin Moscow State Law University (MSAL)*. 2020;(5):96–103 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/2311-5998.2020.69.5.096-103>
 23. Лапаева ВВ. Правовое обеспечение создания и использования генетических технологий в медицине. *Медицинская генетика*. 2020;19(10):77–8.
 Lapaeva VV. Legal support for the creation and use of genetic technologies in medicine. *Medical Genetics*. 2020;19(10):77–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.10.77-78>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А. Каштанова — разработка методологии и концепции исследования, научное руководство, создание и редактирование рукописи; А.А. Мамчур — сбор и анализ научной литературы, обобщение результатов и систематизация данных, написание — создание черновика рукописи (раздел «Виды генетических сведений, подлежащих правовому регулированию»), редактирование рукописи; А.Ю. Яковчик — сбор и анализ нормативно-правовой базы из зарубежных источников, написание — создание черновика и редактирование рукописи (раздел «Зарубежный опыт правового регулирования обращения с генетической информацией»); А.Р. Григорян — сбор и анализ нормативно-правовой базы из российских источников, написание — создание черновика рукописи (разделы «Государственная геномная регистрация», «Генетическая информация как часть персональных данных», «Генетические данные как часть медицинской информации»); М.В. Иванов — сбор и анализ нормативно-правовой базы, описывающей регулирование баз данных, написание — создание черновика рукописи (раздел «Базы генетических данных как объект правовой защиты»); С.И. Митрофанов — редактирование рукописи (разделы «Виды генетических сведений, подлежащих правовому регулированию», «Базы генетических данных как объект правовой защиты»); И.Н. Свидовская — написание — рецензирование и редактирование рукописи; В.С. Юдин — утверждение окончательного текста рукописи; А.А. Кескинов — руководство и координация исследованием; С.М. Юдин — администрирование проекта.

ОБ АВТОРАХ

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>

DKashtanova@cspfmmba.ru

Мамчур Александра Александровна

<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>

AMamchur@cspfmmba.ru

Яковчик Анна Юрьевна

AYakovchik@cspfmmba.ru

Григорян Арам Размикевич

AGrigoryan@cspfmmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович

<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>

Mivanov@cspfmmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич

<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>

Mitrofanov@cspfmmba.ru

Свидовская Ирина Николаевна

Svidovskaya@cspmz.ru

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук

<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>

VYudin@cspfmmba.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>

Keskinov@cspfmmba.ru

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

<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

info@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-370>

УДК 631.523:616.1



СКРЫТОЕ БРЕМЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЧАСТЬ 1: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.С. Юдин¹, А.А. Мамчур¹, М.В. Иванов¹, Е.А. Николаева¹, Д.А. Каштанова^{1✉}, В.В. Даниэль¹, С.И. Митрофанов¹, А.А. Кескинов¹, Л.П. Кузьмина², С.М. Юдин¹

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

² Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности в РФ. Существующие программы ориентированы на лечение манифестных ССЗ, в то время как оценка распространенности генетических факторов риска (кардиогерминальных вариантов) остается недостаточной.

Цель. Оценка распространенности патогенных и вероятно патогенных (P/LP) кардиогерминальных вариантов среди населения РФ на репрезентативной выборке.

Материалы и методы. Исследование проведено на образцах из выборки базы данных популяционных частот (GDB) ЦСП ФМБА России, 116 794 участников из 86 регионов РФ. Проведено полногеномное секвенирование (WGS, покрытие >30x) ДНК (база данных ФГБУ «ЦСП» ФМБА России). Поиск и аннотация патогенных и вероятно патогенных (P/LP) вариантов в 37 генах, ассоциированных с ССЗ, выполнены на основе ClinVar. Статистический анализ проведен с использованием Python (v3.9.12).

Результаты. P/LP-варианты в 26 генах выявлены у 0,98% (1152) участников (суммарная частота аллелей 0,49%, 424 уникальных варианта). Распространенность по группам патологий: гиперхолестеринемия — 0,1704%, структурные нарушения — 0,2218%, нарушения ритма — 0,1040%. Наиболее частый вариант — rs5742904 (ген *APOB*; 0,0545%). При строгом учете только вариантов с использованием уровня доказательности «проверено экспертной комиссией» (уровень A) распространенность составила 0,14%. Установлены значимые географические различия (321–6250 носителей на 100 тыс. населения), максимум — в Чеченской Республике, Республике Хакасия, Брянской области. Не обнаружено статистически значимого снижения доли носителей в возрастной группе старше 75 лет, что подтверждает низкую пенетрантность вариантов в целом. При этом внутри группы старше 75 лет среди женщин наблюдали большее число носителей, чем среди мужчин ($p = 0,013$), что может свидетельствовать о большем эффекте данных вариантов на мужчин-носителей.

Выводы. Исследование впервые выявило значимое «скрытое бремя» P/LP кардиогерминальных вариантов (~1% носителей) в российской популяции. Существенные географические различия подчеркивают важность регионального подхода к планированию ресурсов здравоохранения. Отсутствие общего снижения носительства у пожилых в сочетании с половыми различиями в возрастной динамике для отдельных групп патологий подчеркивает роль модифицирующих факторов и различной пенетрантности. Полученные данные критичны для развития превентивной кардиогенетики и оптимизации системы профилактики ССЗ в РФ.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; герминальные генетические варианты; полногеномное секвенирование; патогенный вариант; вероятно патогенный вариант

Для цитирования: Юдин В.С., Мамчур А.А., Иванов М.В., Николаева Е.А., Каштанова Д.А., Даниэль В.В., Митрофанов С.И., Кескинов А.А., Кузьмина Л.П., Юдин С.М. Скрытое бремя хронических неинфекционных заболеваний. Часть 1: распространенность герминальных вариантов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди населения Российской Федерации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):19–27. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-370>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 5 от 28.12.2020, протокол № 2 от 01.06.2021). Для создания базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Каштанова Дарья Андреевна DKashtanova@cspfmba.ru

Статья поступила: 06.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 29.10.2025 **Online first:** 12.12.2025

HIDDEN BURDEN OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES. PART 1: PREVALENCE OF GERMLINE VARIANTS ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN RUSSIAN POPULATION

Vladimir S. Yudin¹, Aleksandra A. Mamchur¹, Mikhail V. Ivanov¹, Ekaterina A. Nikolaeva¹, Daria A. Kashtanova^{1,2}, Veronika V. Daniel¹, Sergey I. Mitrofanov¹, Anton A. Keskinov¹, Lyudmila P. Kuzmina², Sergey M. Yudin¹

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

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality in the Russian Federation. Existing healthcare programs are primarily focused on the treatment of manifest CVD, while the prevalence of genetic risk factors (cardio-germline variants) remains understudied.

Objective. Assessment of the prevalence of pathogenic and likely pathogenic (P/LP) cardio-germline variants in Russian population based on a representative sample.

Materials and methods. The study was conducted using samples from the Genetic Database (GDB) cohort of the Centre for Strategic Planning (FMBA of Russia), comprising 116,794 participants from 86 Russian regions. Whole-genome sequencing (WGS, coverage >30x) of DNA was performed (database of the Centre for Strategic Planning FMBA of Russia). The search and annotation of pathogenic and likely pathogenic (P/LP) variants in 37 genes associated with CVD were performed based on ClinVar. Statistical analysis was conducted using Python (v3.9.12).

Results. P/LP variants in 26 genes were identified in 0.98% (1152) of participants (cumulative allele frequency 0.49%, 424 unique variants). The prevalence by disease groups was as follows: hypercholesterolemia — 0.1704%, structural abnormalities — 0.2218%, arrhythmias — 0.1040%. The most frequent variant was rs5742904 (*APOB* gene, 0.0545%). When strictly considering only variants with the “reviewed by expert panel” level of evidence (Level A), the prevalence was 0.14%. Significant geographical variations were observed (ranging 321–6250 carriers per 100,000 population), with the highest frequencies in the Chechnya, Khakassia, and Bryansk Oblast. No statistically significant decrease in the proportion of carriers was found in the age group over 75 years, confirming the generally low penetrance of these variants. However, within the group over 75 years, a higher number of carriers was observed among female compared to male subjects ($p = 0.013$), which may indicate a greater effect of these variants on male carriers.

Conclusions. The study has identified for the first time a significant “hidden burden” of P/LP cardio-germline variants (~1% carriers) in the Russian population. The substantial geographical variations underscore the importance of a regional approach to healthcare resource planning. The absence of an overall decrease in carrier frequency among the elderly, combined with sex-specific differences in age-related dynamics for certain disease groups, highlights the role of modifying factors and variable penetrance. The data obtained are critical for the development of preventive cardiogenetics and the optimization of the CVD prevention system in Russia.

Keywords: chronic non-communicable diseases; cardiovascular diseases; germline genetic variants; whole-genome sequencing; pathogenic variant; likely pathogenic variant

For citation: Yudin V.S., Mamchur A.A., Nikolaeva E.A., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Daniel V.V., Mitrofanov S.I., Keskinov A.A., Kuzmina L.P., Yudin S.M. Hidden burden of chronic non-communicable diseases. Part 1: Prevalence of germline variants associated with cardiovascular diseases in Russian population. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):19–27. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-370>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the Local Ethical Committee of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia (Minutes No. 5 of 28.12.2020; Minutes No. 2 of 01.06.2021). For the creation of the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, voluntary informed consent for participation in the study was obtained from all participants. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Potential conflict of interest: Sergey M. Yudin is a member of the editorial board of *Extreme Medicine*; Anton A. Keskinov is the scientific editor of *Extreme Medicine*. The other co-authors declare no conflict of interest.

✉ Daria A. Kashtanova DKashtanova@cspfmba.ru

Received: 6 Aug. 2025 **Revised:** 6 Oct. 2025 **Accepted:** 29 Oct. 2025 **Online first:** 12 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Кардиологические заболевания являются одной из основных проблем здравоохранения Российской Федерации в настоящий момент. На протяжении длительного времени они остаются одной из ведущих причин смерти населения¹. Только в 2023 году смертность от различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 556,7 человека на 100 тыс. населения. С целью сохранения и продления жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с 2019 г. активно реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», который вошел с 1.01.2025 в новый Национальный

проект «Продолжительная и активная жизнь». Однако эти программы направлены на борьбу с уже верифицированными ССЗ, а для превентивных действий важна оценка не только распространенности самих ССЗ, но и факторов риска их развития, что является не менее актуальной задачей современной эпидемиологии. Традиционно для оценки бремени ССЗ на население страны используются клинические данные и информация об образе жизни. Однако в случае сердечно-сосудистых заболеваний немаловажную роль при определении риска играет генетическая предрасположенность человека к ним [1].

Поиск генетических вариантов, связанных с развитием хронических неинфекционных заболеваний

¹ Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). URL: <https://fedstat.ru/indicator/55382> (дата обращения: 21.07.2025).

(ХНИЗ) в целом и ССЗ в частности — это отдельная сложная задача медицинской генетики. Однако с развитием технологий секвенирования информации о связи отдельных полиморфизмов с различными клиническими состояниями становится все больше. Для стандартизации оценки выявляемых генетических вариантов в 2015 г. Американская коллегия медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Ассоциация молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) разработали пятиуровневую систему классификации [2]. Критерии ACMG/AMP учитывают различные данные (семейная сегрегация, компьютерные предсказания функционального эффекта, данные из надежных источников) и относят вариант к категориям: патогенный (pathogenic, P), вероятно патогенный (likely pathogenic, LP), вариант неопределенной значимости (variant of uncertain significance, VUS), вероятно доброкачественный (likely benign, LB) или доброкачественный (benign, B). Эти рекомендации стали мировым стандартом, и для их автоматизации предложены многочисленные вычислительные подходы [3].

В настоящее время уже известно значительное количество кардиогерминальных генов, их условно можно поделить на кластеры по характеру ССЗ, с которыми они ассоциированы. Анализ наличия некоторых из них у пациентов даже вошел в клиническую практику при проведении дифференциальной диагностики. Так, скрининг *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* рекомендован как приложение первого уровня при диагностике семейной гиперхолестеринемии [4]. У четверти лиц с удлиненным QT (QTc > 480 мс) выявлены либо редкие моногенные варианты (3,4%), либо высокий полигенный риск (21%), а варианты *KCNQ1* и *KCNH2* значимо удлиняют QTc [5]. Варианты титина (*TTN*) ассоциированы с ремоделированием сердца у здоровых и повышают риск дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП) и смерти приблизительно в 2,2 раза [6]. Однако у большинства носителей этих событий не происходит, что указывает на особую роль триггеров, которыми могут выступать различные события из жизни человека, например беременность или химиотерапия, а также высокая физическая нагрузка (например, в случае внезапной сердечной смерти спортсменов).

Таким образом, одного наличия генетического варианта недостаточно для однозначного предсказания риска развития ССЗ: большая часть известных на данный момент патогенных и вероятно патогенных вариантов обладают низкой пенетрантностью. Тем не менее информация о наличии генетических факторов риска может привести к формированию более здорового образа жизни со стороны пациента. Не менее важной эта информация является и для системы здравоохранения: представления о генетическом бремени, которое несет на себе население конкретного региона, позволяет спрогнозировать возможный уровень заболеваемости и учесть соответствующую кадровую и финансовую нагрузку. Данный факт делает особенно актуальными исследования на стыке эпидемиологии и генетики, которые позволяют оценить

распространенность патогенных генетических вариантов как на уровне отдельных регионов, так и на уровне целого государства.

Большинство клинических исследований генов наследственных сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день включали пациентов и семьи с уже имеющимися патологиями. В исследованной [7] когорте пациентов (более 8500), направленных на катетеризацию сердца, у 4,5% лиц выявлены патогенные / вероятно патогенные (P/LP) варианты в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями, аритмиями, аортопатиями и семейной гиперхолестеринемией. Однако включение в исследование только людей с уже развившимися сердечно-сосудистыми патологиями не позволяет достоверно оценивать пенетрантность генов, ассоциированных с ССЗ. Стало понятно, что необходимы исследования популяционных когорт без выявленных клинических симптомов ССЗ. И подобные исследования уже активно проводятся в мире. Так, популяционный скрининг 21 846 участников без предшествующих показаний к генетическому тестированию ССЗ (eMERGE-III) выявил 0,6% носителей P/LP-вариантов генов аритмий; у части из них (0,05%) диагноз установлен только после генетического теста, а функциональные исследования помогли переклассифицировать VUS [8].

Цель исследования — оценка распространенности патогенных и вероятно патогенных (P/LP) кардиогерминальных вариантов среди населения РФ на репрезентативной выборке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая выборка

Данное исследование является продолжением масштабного эпидемиологического проекта по изучению распространенности генетических вариантов, ассоциированных с риском развития хронических, в том числе кардиологических заболеваний среди популяции взрослого населения 86 субъектов Российской Федерации, инициированного в 2019 г. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России².

Итоговая рандомизированная репрезентативная выборка включала 116 794 человека из 86 субъектов Российской Федерации. Демографическая характеристика участников (половозрастное распределение) представлена на рисунке 1. Медианный возраст для мужчин составил 51 [22; 73] год, для женщин — 51 [23; 75] год.

Полногеномное секвенирование

Выделение ДНК из образцов цельной крови проведено при помощи набора MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированной станции. Подготовку полногеномных библиотек проводили при помощи набора Illumina DNA Prep

² База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 3.10.2024. URL: <https://gdbpop.nir.cspfm.ru/> (дата обращения: 01.08.2025).

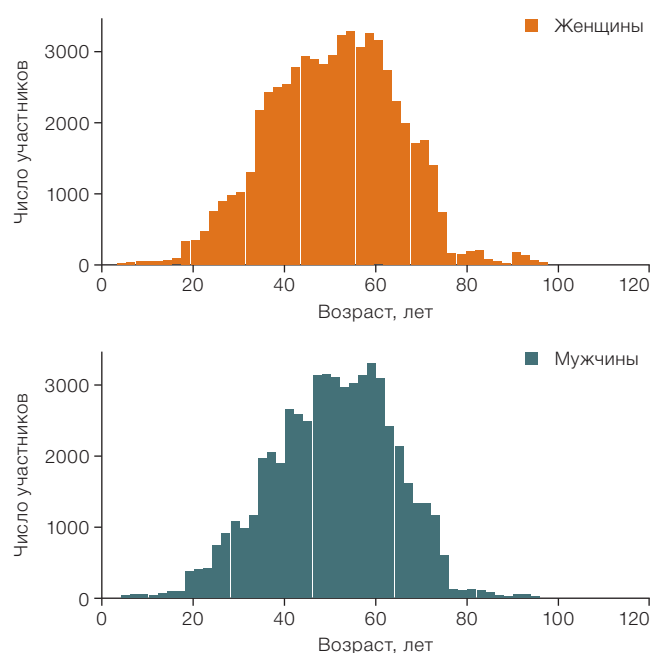


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Половозрастное распределение участников исследования

(Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Полногеномное секвенирование проводили на приборе Illumina NovaSeq 6000, используя набор реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о. На этапе демультипликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq v2.20. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе «Dragen Bio-IT» (Illumina, США). Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9, samtools v1.13 и mosdepth v0.3.1. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам, в том числе по количеству дублированных прочтений на геном, по количеству невыровненных прочтений и т.п. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30x. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или коротких вставок/делеций (до 50 п.о.) проводили с использованием «Strelka2» [9]; были отобраны варианты, прошедшие «PASS» фильтр.

Поиск патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В исследуемой выборке был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с патологиями сердечно-сосудистой системы на основании базы данных ClinVar.

Для аннотации полученного перечня вариантов использовали следующие уровни доказательности взаимосвязи между генетическим вариантом и развитием соответствующего фенотипа, предлагаемые ClinVar (в порядке убывания):

- «Практическое руководство» (Practice guideline) Наивысший уровень. Интерпретация основана на официальных клинических рекомендациях авторитетных профессиональных сообществ. Наиболее достоверные данные для принятия врачебных решений.
 - «Проверено экспертной комиссией» (Expert panel) Очень высокий уровень. Вариант был тщательно оценен и утвержден независимой группой экспертов (например, в рамках консорциума ClinGen). Также является крайне надежным основанием для клинических действий.
 - «Критерии предоставлены несколькими заявителями» (Multiple submitters) Высокая надежность. Несколько лабораторий независимо друг от друга пришли к одинаковой интерпретации варианта, и конфликтующих данных нет. Это надежный признак для использования в практике.
 - «Критерии предоставлены одним заявителем» (Single submitter) Умеренная надежность. Интерпретация исходит только от одной лаборатории или исследовательской группы. Такие данные требуют осторожности и проверки через научные публикации или другие источники.
 - «Критерии утверждения не предоставлены» (No assertion provided) Низкая надежность. Заявитель предоставил информацию о варианте, но не дал никакой клинической интерпретации. Эти сведения не должны использоваться для принятия клинических решений.
- Поиск вариантов проводился в 37 генах, перечисленных в обзоре Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) от 2021 г. [10] и связанных со следующими типами ССЗ: аортопатии; аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; дилатационная кардиомиопатия; синдром Элерса – Данлоса; семейная гиперхолестеринемия; гипертрофическая кардиомиопатия; синдром удлиненного интервала QT 1, 2 и 3 типов; синдром Бругада. Таким образом, поиск вариантов проводился в следующих генах: *FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYH11, PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, RYR2, CASQ2, TRDN, TNNT2, LMNA, FLNC, TTN, BAG3, DES, RBM20, TNNC1, COL3A1, LDLR, APOB, PCSK9, MYH7, MYBPC3, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, MYL2, KCNQ1, KCNH2, SCN5A*.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных и визуализация результатов производилась с использованием языка Python (v3.9.12). Межгрупповое сравнение числа носителей генетических вариантов проводилось с использованием критерия хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты аннотации вариантов, ассоциированных с ССЗ

В рассматриваемой выборке были найдены носители патогенных и вероятно патогенных вариантов в 26 генах (из 37 рассмотренных), ассоциированных с различными ССЗ, а именно: гиперхолестеринемией (*APOB*, *LDLR*), структурными нарушениями сердца и сосудов (*BAG3*, *COL3A1*, *DES*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *FBN1*, *FLNC*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH11*, *MYH7*, *MYL2*, *PKP2*, *PRKAG2*, *TMEM43*, *TNNI3*, *TPM1*, *TTN*) и нарушениями ритма и проводимости (*CASQ2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *TRDN*). Хотя бы один вариант в этих генах был обнаружен у 1152 (0,98%) участников. Число найденных уникальных вариантов составило 424, их суммарная частота во всей выборке составляла 0,49%. Наиболее часто встречался вариант rs5742904 (NC_000002.12:g.21006288C>T) в гене *APOB*, его частота составила 0,0545%, что по данным GDB приблизительно совпадает с частотами, полученными в других мировых проектах (частота в gnomAD v4.1.0 — 0,042%, частота в ALFA — 0,0441%, статистически значимых различий от населения РФ не обнаружено). Частота вариантов, связанных с развитием гиперхолестеринемии, составила 0,1704%, структурных нарушений

сердца и сосудов — 0,2218%, нарушений ритма и проводимости — 0,1040%.

Распределение найденных вариантов по уровням доказательности представлено на рисунке 2А. Как можно отметить, ни один из найденных вариантов не имел уровень «практическое руководство».

В зависимости от выбранного уровня доказательности изменялась как общая доля носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов, так и доля носителей вариантов, ассоциированных с конкретной кардиопатологией. Так, варианты уровня А (только варианты с уровнем доказательности «проверено экспертной комиссией») имели суммарно 0,14% человек, уровня В (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией» и «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет») — 0,8%. Уровень С (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией», «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет», «критерии предоставлены одним заявителем») характерен для 0,95% человек. Уровень D включал все варианты и был характерен для 0,99% человек (вся группа носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов). Распределение носителей по группам вариантов в соответствии с уровнем доказательности и ассоциированными кардиопатологиями представлено на рисунке 2В.

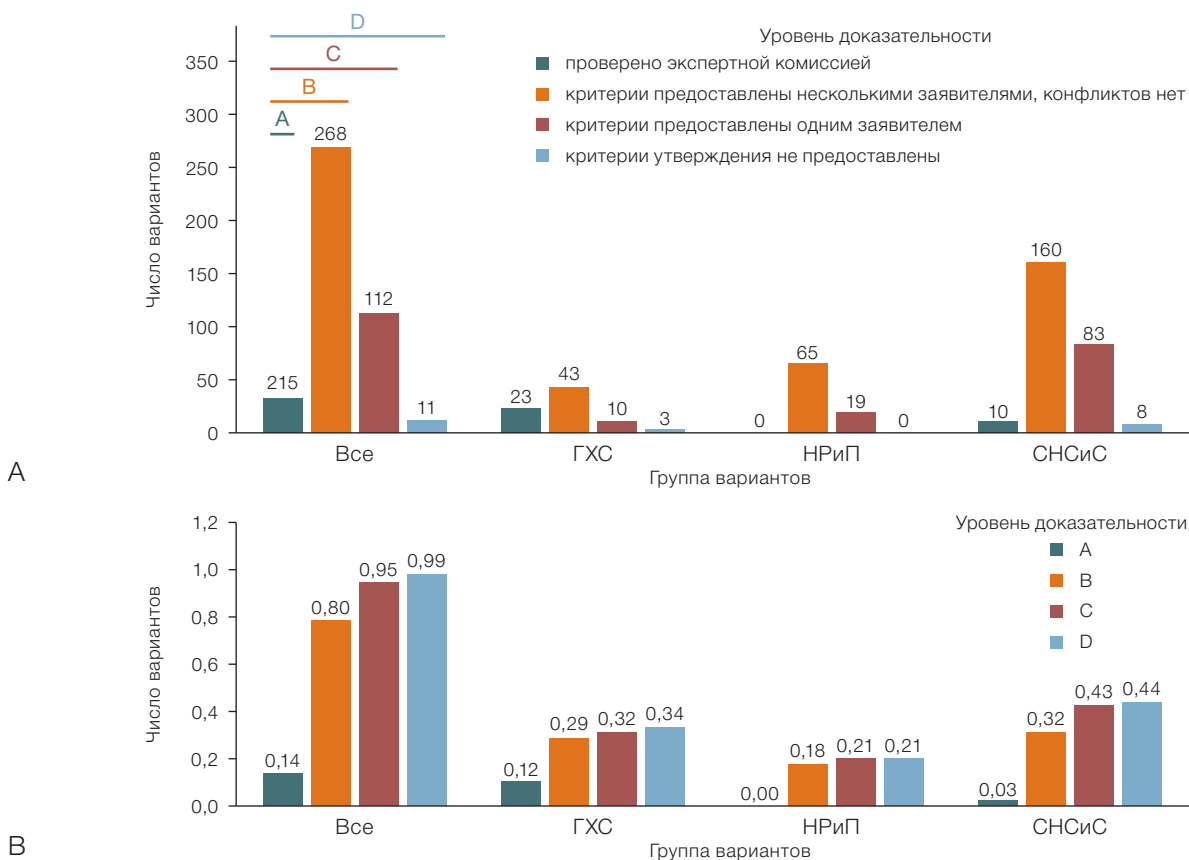


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Аннотация найденных вариантов в соответствии с уровнем доказательности: А — число найденных вариантов с соответствующим уровнем доказательности в каждой группе кардиопатологий; В — доля носителей вариантов, соответствующих различным кардиопатологиям, при разных уровнях доказательности; ГХС — гиперхолестеринемия; НРИП — нарушения ритма и проводимости; СНСиС — структурные нарушения сердца и сосудов

Отметим, что наибольшее число вариантов имело уровень доказательности «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет», в связи с чем именно при переходе от уровня А к уровню В наблюдался наиболее резкий рост числа носителей. Добавление дополнительно менее доказанных вариантов незначительно увеличивало общую долю людей.

Важно отметить, что распространенность патогенных и вероятно патогенных вариантов среди населения обычно имеет возрастную динамику. Предполагается, что носительство данных генетических вариантов должно негативно влиять на выживаемость и шанс достижения старческого возраста. Однако в проведенном нами анализе (рис. 3) обнаруживали некоторые противоречия высказанной гипотезе. Так, доли носителей P/LP-вариантов вне зависимости от кардиопатологии, с которой они ассоциированы, изменялись при переходе от одной возрастной группы к другой незначительно со статистической точки зрения.

Более того, мы наблюдали хоть и статистически незначимое, но повышение доли носителей

кардиогерминальных вариантов в наиболее старшей возрастной категории (старше 75 лет) относительно остальных (рис. 3). В особенности это заметно для генетических вариантов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией: в данном случае p -value при межгрупповом сравнении находилось вблизи порога статистической значимости (p -value = 0,065).

Продолжая анализ, мы рассмотрели возрастную динамику носительства кардиогерминальных вариантов отдельно среди мужчин и женщин. Для вариантов, ассоциированных с гиперхолестеринемией, была показана статистически значимая связь с возрастом для женщин (p -value = 0,013). При этом именно для них характерен значительный рост частоты носительства в группе старше 75 лет. Как и в других группах, для женщин старше 75 лет характерны преимущественно герминальные варианты в гене *APOB*. Среди мужчин же в этой группе доля носителей аналогичных вариантов радикально падает: с 0,4% в возрасте 60–74 года до 0,12% в возрасте старше 75 лет (не является статистически значимым, p -value = 0,095).

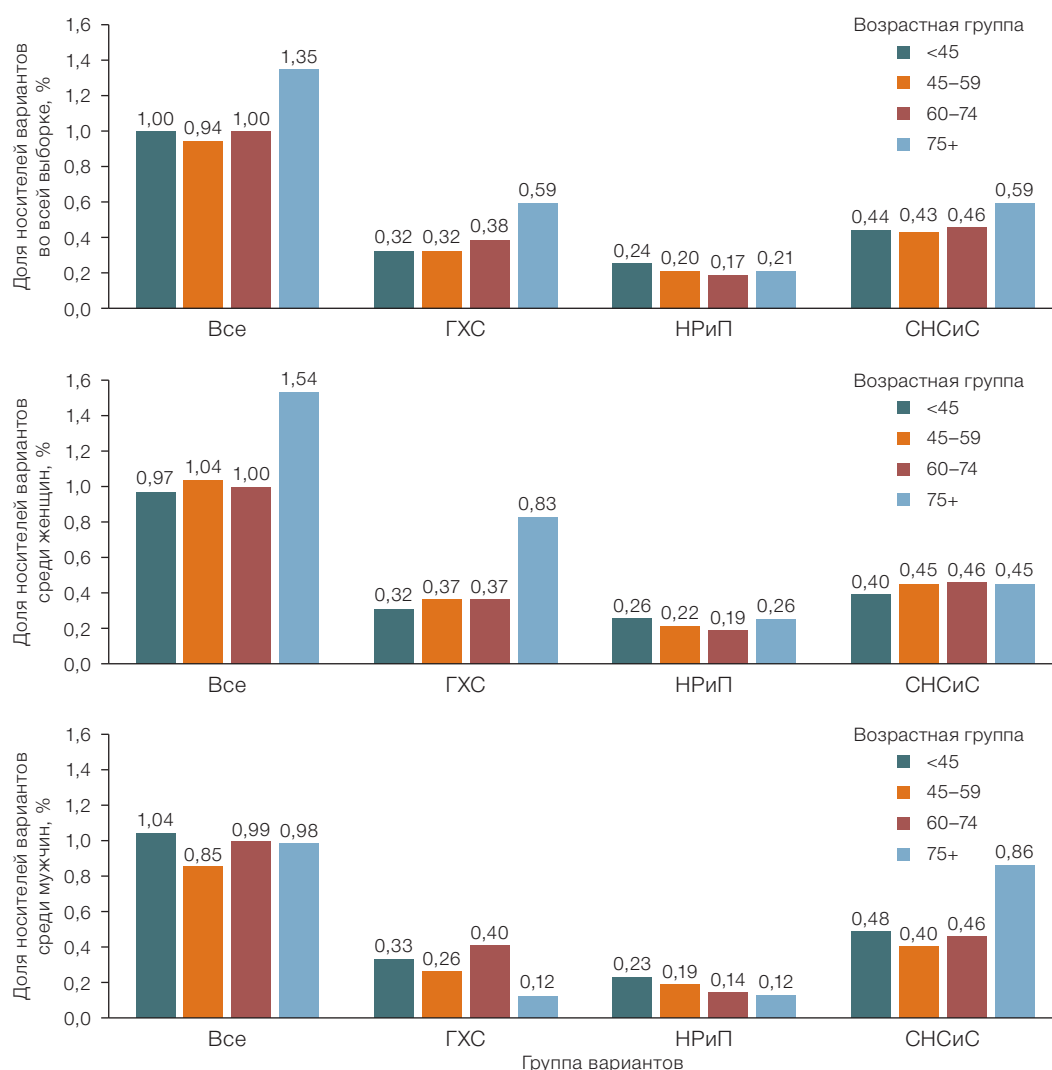


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Изменение доли носителей кардиогерминальных вариантов в разных возрастных группах во всей выборке и отдельно среди мужчин и среди женщин: ГХС — гиперхолестеринемия; НРиП — нарушения ритма и проводимости; СНСиС — структурные нарушения сердца и сосудов

Анализ распределения патогенных и вероятно патогенных вариантов по субъектам Российской Федерации

Распространенность кардиогерминальных вариантов связана не только с возрастом, но и с географическим распределением населения России (рис. 4). Проведенный анализ позволил составить карту встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов в различных регионах Российской Федерации. Наибольшей частотой характеризуются Чеченская Республика (6250 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Хакасия (2857 вариантов на 100 тыс. населения), Брянская область (2632 варианта на 100 тыс. населения), Курганская область (2532 варианта на 100 тыс. населения), Мурманская область (2297 вариантов на 100 тыс. населения). Наименьшей частотой — Новгородская область (472 варианта на 100 тыс. населения), Псковская область (437 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Крым (407 вариантов на 100 тыс. населения), Архангельская область (367 вариантов на 100 тыс. населения), Амурская область (321 вариант на 100 тыс. населения). В Москве распространенность кардиогерминальных вариантов составила 1097 вариантов на 100 тыс. населения. Общепопуляционная частота — 992 варианта на 100 тыс. населения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное масштабное исследование на стыке эпидемиологии и генетики позволило оценить распространенность патогенных / вероятно патогенных

(P/LP) вариантов в некоторых генах, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в репрезентативной выборке населения России ($n = 116\,794$). Включение 86 субъектов РФ позволило получить картину, отражающую генетическое разнообразие огромной и этнически неоднородной страны, в отличие от исследований в отдельных регионах или клинических центрах. Включение в исследование людей без предварительного отбора по кардиологическим диагнозам дает оценку «скрытого» генетического бремени в популяции, выявляя бессимптомных носителей, которых клинический скрининг обычно пропускает. Подобные исследования создают фундаментальную основу для понимания популяционного риска наследственных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России, необходимую для планирования профилактических программ и распределения ресурсов здравоохранения.

Выявление 0,99% (или ~0,14% при самом строгом критерии уровня A) носителей P/LP-вариантов в 26 генах, связанных с ССЗ, среди клинически неотобранной популяции подтверждает наличие значительного «скрытого» генетического бремени ССЗ в России. Это соответствует данным международных биобанков (например, eMERGE-III [11]) и подчеркивает, что значительная часть носителей высокого генетического риска (оценочно более 90%) является бессимптомной на момент обследования, все равно оставаясь в группе риска развития фатальных исходов [12]. При этом некоторые особенно редкие генетические варианты могут быть потенциально упущены в рамках данного исследования, о чем в том числе свидетельствует отсутствие в итоговом перечне одиннадцати из изначально рассматриваемых генов.

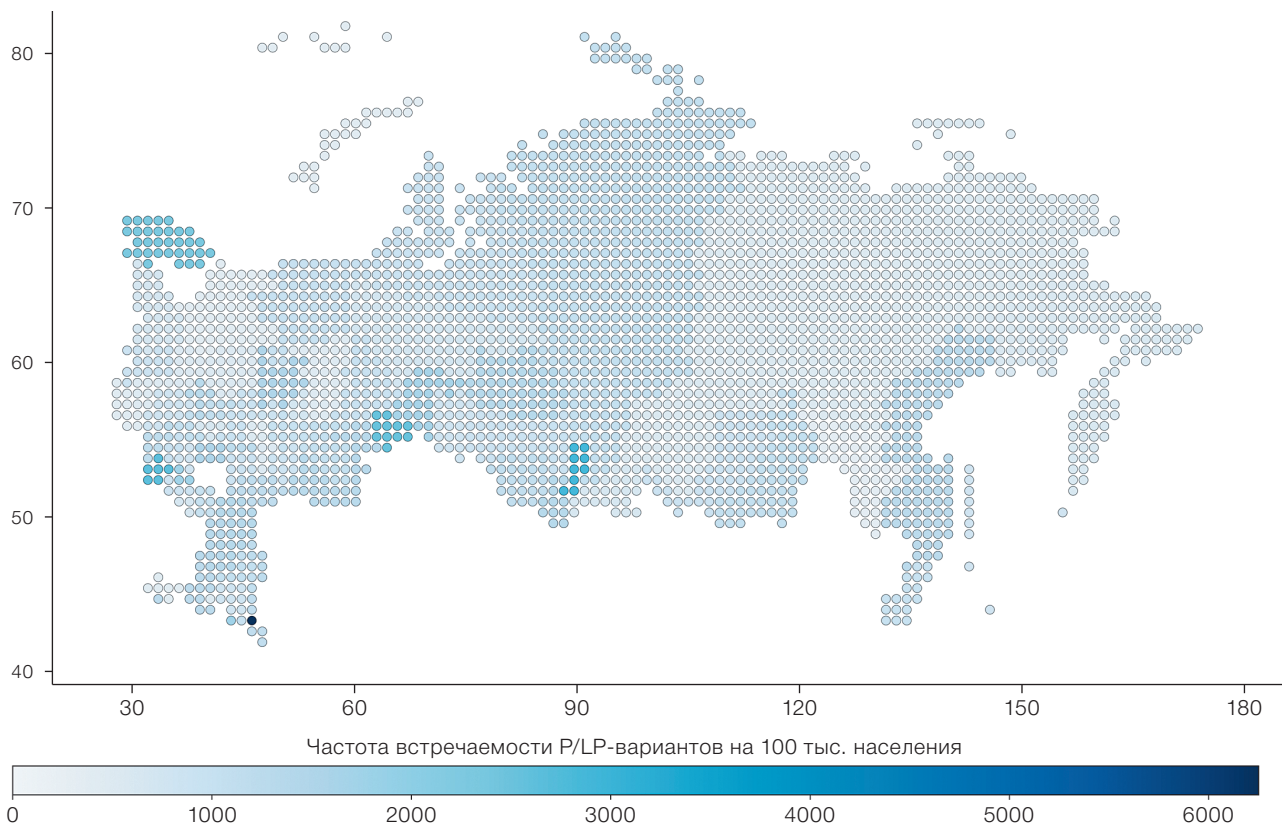


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Карта распространенности кардиогерминальных вариантов среди населения Российской Федерации

Исследование выявило существенные географические различия в распространенности кардиогерминальных вариантов (от 321 до 6250 на 100 тыс. населения). Эта вариабельность, вероятно, отражает этническое разнообразие РФ и возможный «эффект основателя», то есть повышенную частоту специфических патогенных вариантов, унаследованных от общего предка, или патогенные варианты, редкие или отсутствующие в других популяциях. Несмотря на большой общий объем выборки, некоторые регионы оказались представлены относительно небольшим размером выборки, поэтому статистические флуктуации при анализе частот в них могут быть заметнее. Регионы, жители которых чаще являются носителями патогенных вариантов, могут нуждаться в усиленных ресурсах для генетического тестирования, консультирования и кардиологического наблюдения.

Отсутствие статистически значимого снижения доли носителей P/LP-вариантов в старших возрастных группах (старше 75 лет) служит убедительным подтверждением низкой пенетрантности большинства известных кардиогерминальных вариантов. Наличие патогенной аллели является не единственным условием для развития болезни. Ее манифестация зависит от сложного взаимодействия генетических и негенетических факторов (возраст, пол, образ жизни, стресс, инфекции, прием лекарств и наличие различных триггеров).

Высокая доля носителей кардиогерминальных вариантов среди женщин в этой возрастной группе указывает на значительно большую устойчивость женщин к данному фактору риска по сравнению с мужчинами. Более высокий риск развития гиперхолестеринемии и следующих за ней ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у мужчин часто отмечается в научном сообществе, особенно в контексте СГ [13, 14]. И хотя различия в носительстве P/LP-вариантов, связанных с гиперхолестеринемией, у мужчин и женщин объяснимы, само повышение доли носителей среди женщин с возрастом вызывает вопросы. У данного наблюдения есть два основных объяснения. Первое связано с молекулярными механизмами, лежащими в основе гиперхолестеринемии, а именно накоплении липидов и в особенности ЛПНП-холестерина. Носители P/LP-вариантов, ассоциированных с гиперхолестеринемией, склонны к усиленному накоплению холестерина, что может привести к развитию атеросклеротических повреждений при наличии соответствующих триггеров со стороны образа жизни. Однако в том случае, если человек сумел избежать развития заболевания в определенном возрасте, при достижении старости

подобные механизмы могут оказаться, напротив, прогностическими по отношению ко многим состояниям. Так, ранее нами была показана связь повышенного индекса массы тела и уровня липидов с благополучным фенотипом старения у долгожителей [15].

Второе же объяснение связано с географическим распределением выборки пожилых людей. По данным Росстата, пожилое население распространено в нашей стране неоднородно: в Москве и близлежащих регионах доля населения старше 65 лет составляет более 20%, тогда как на Дальнем Востоке и в республиках Северного Кавказа (Чечне, Ингушетии) — менее 10%. Таким образом, рассматривая разные возрастные группы, мы каждый раз смещаем и региональный состав выборки, что не может не сказаться на частоте встречаемости P/LP-вариантов.

Такая взаимосвязь между частотой встречаемости P/LP-вариантов и демографической характеристикой региона может быть еще одной причиной наблюдаемой географической гетерогенности, представленной на рисунке 3. Данный факт еще раз подчеркивает необходимость одновременного учета множества факторов (как генетических, так и негенетических) при оценке рисков и на уровне одного организма, и на уровне региона.

Несмотря на упомянутую низкую пенетрантность, носительство P/LP-вариантов значительно повышает риск ССЗ по сравнению со среднепопуляционным риском. Учет информации о наличии P/LP-вариантов у каждого конкретного пациента и распространенности таких вариантов среди населения позволит разработать оптимальные протоколы для профилактической медицины, что, в свою очередь, будет способствовать повышению качества жизни, увеличению длительности трудоспособного возраста, а также снижению смертности в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование предоставляет уникальные данные о скрытом генетическом бремени, связанном с риском тяжелых наследственных ССЗ, в российской популяции. Выявленная частота носительства патогенных и вероятно патогенных вариантов (до 0,99%) подчеркивает как потенциал превентивной кардиогенетики, так и серьезные вызовы на пути ее реализации. Успешное решение этих проблем позволит перейти от констатации факта носительства к реальному снижению заболеваемости и смертности от наследственных ССЗ в России.

Литература / References

- Landstrom AP, Chahal AA, Ackerman MJ, Cresci S, Milewicz DM, Morris AA, et al. Interpreting Incidentally Identified Variants in Genes Associated with Heritable Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2023;16(2):e000092. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000092>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Zucca S, Nicora G, De Paoli F, Carta MG, Belazzi R, Magni P, et al. An AI-based approach driven by genotypes and phenotypes to uplift the diagnostic yield of genetic diseases. *Human Genetics*. 2025;144(2–3):159–71. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02638-x>
- Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiology*.

- 2020;5:390–9.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5954>
5. Nauffal V, Morrill VN, Jurgens SJ, Choi SH, Hall AW, Weng LC, et al. Monogenic and polygenic contributions to QTc prolongation in the population. *Circulation*. 2022;145:1524–33.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057261>
 6. Asatryan B, Murray B, Tadros R, Rieder T, Shah RA, Dabbagh GS, et al. Promise and Peril of a Genotype-First Approach to Mendelian Cardiovascular Disease. *JAHA*. 2024;13(21):e033557.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033557>
 7. Abdulrahim JW, Kwee LC, Alenezi F, Sun AY, Baras A, Ajayi TA, et al. Identification of Undetected Monogenic Cardiovascular Disorders. *JACC*. 2020;76(7):797–808.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.037>
 8. Glazer AM, Davogustto G, Shaffer CM, Vanoye CG, Desai RR, Farber-Eger EH, et al. Arrhythmia variant associations and reclassifications in the eMERGE-III sequencing study. *Circulation*. 2022;145:877–91.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055562>
 9. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15:591–4.
<https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
 10. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2022;24:1407–14.
<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.006>
 11. Parikh VN. Promise and Peril of Population Genomics for the Development of Genome-First Approaches in Mendelian Cardiovascular Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2021;14(1):e002964.
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.002964>
 12. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(25):2441–52.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510687>
 13. Gouni-Berthold I, Laufs U. Special Aspects of Cholesterol Metabolism in Women. *Deutsches Arzteblatt*. 2024;121(12):401–6.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0063>
 14. Klevmoen M, Mulder JWCM, Roeters van Lennep JE, Holven KB. Sex Differences in Familial Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2023;25(11):861–8.
<https://doi.org/10.1007/s11883-023-01155-6>
 15. Kashtanova DA, Taraskina AN, Erema VV, Akopyan AA, Ivanov MV, Strazhesko ID, et al. Analyzing Successful Aging and Longevity: Risk Factors and Health Promoters in 2020 Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(13):8178.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19138178>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Юдин — разработка методологии и концепции исследования, постановка научных задач, написание, редактирование и утверждение окончательного текста рукописи; А.А. Мамчур — формальный анализ данных, обобщение и систематизация результатов, визуализация результатов, редактирование рукописи; М.В. Иванов — разработка программного обеспечения, администрирование данных, визуализация результатов; Е.А. Николаева — обобщение результатов, создание черновика рукописи; Д.А. Каштанова — научное руководство, критический пересмотр текста рукописи; В.В. Даниэль — верификация данных, редактирование рукописи; С.И. Митрофанов — разработка программного обеспечения, проведение исследования; А.А. Кескинов — руководство и координирование исследованием; Л.П. Кузьмина — руководство и координирование исследованием, предоставление ресурсов, верификация результатов; С.М. Юдин — администрирование проекта, предоставление ресурсов.

ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
Mivanov@cspfmmba.ru

Николаева Екатерина Андреевна
<https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>
Enikolaeva@cspfmmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmmba.ru

Даниэль Вероника Вячеславовна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0547-3280>
Vdaniel@cspfmmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmmba.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmmba.ru

Кузьмина Людмила Павловна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>
lpkuzmina@mail.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
info@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-366>

УДК 631.523:616-006.04



СКРЫТОЕ БРЕМЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЧАСТЬ 2: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.С. Юдин¹, А.А. Мамчур¹, Е.А. Николаева¹, М.В. Иванов¹, Д.А. Каштанова^{1✉}, Е.А. Зеленова¹, С.И. Митрофанов¹,
Е.А. Снигирь¹, Л.П. Кузьмина², А.А. Кескинов¹

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

² Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

Введение. Онкологические заболевания — ведущая причина смертности в мире. Наследственные (герминальные) мутации в генах предрасположенности к раку вносят существенный вклад в онкогенез (3–12,6% случаев у взрослых). Выявление носителей патогенных / вероятно патогенных (P/LP) вариантов критически важно для профилактики и ранней диагностики рака. Крупномасштабные данные о распространенности таких вариантов в общей популяции Российской Федерации для планирования ресурсов здравоохранения ранее были крайне ограничены.

Цель. Оценить распространенность и спектр патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов в генах, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, в российской популяционной когорте.

Материалы и методы. Проведен анализ данных полногеномного секвенирования 116 794 участников (репрезентативная выборка взрослого населения из 86 субъектов РФ). Поиск P/LP-вариантов в онкоассоциированных генах выполнен на основе базы данных ClinVar. Аннотация вариантов проводилась с учетом уровня доказательности. Статистический анализ выполнен с использованием Python (v3.9.12).

Результаты. P/LP-варианты обнаружены в 26 онкоассоциированных генах у 2643 (2,26%) участников. Наиболее частый вариант — rs36053993 (*MUTYH*, 0,28%), частота в РФ ниже мировых баз (ALFA, gnomAD). Варианты уровня А (только варианты с уровнем доказательности «проверено экспертной комиссией») имели суммарно 0,8% людей, уровня В (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией» и «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет») — 2,08%, добавление менее надежных уровней (С, D) увеличивало показатель лишь до 2,26%. Наблюдали статистически значимое снижение доли носителей вариантов уровня А с возрастом ($p = 0,007$), общая доля носителей P/LP-вариантов снижалась незначительно ($p = 0,17$). Выявлена значительная географическая вариабельность распространенности: от 865 (Республика Башкортостан) до 6250 (Чеченская Республика) вариантов на 100 тыс. населения. В Москве — 2340 на 100 тыс.

Выводы. Исследование выявило значимое «скрытое бремя» носительства P/LP онкогерминальных вариантов (2,26%) в российской популяции. Основное бремя обусловлено вариантами с высоким уровнем доказательности (уровень В). Значительная вариабельность распространенности по регионам РФ требует дифференцированного подхода к планированию ресурсов здравоохранения. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения программ генетического скрининга (особенно для лиц с семейным анамнезом) и усиленного онконаблюдения для носителей, что является стратегическим направлением для снижения онкозаболеваемости и смертности в группах высокого генетического риска в РФ.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания; онкологические заболевания; герминальные генетические варианты; полногеномное секвенирование; наследственная предрасположенность

Для цитирования: Юдин В.С., Мамчур А.А., Николаева Е.А., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Зеленова Е.А., Митрофанов С.И., Снигирь Е.А., Кузьмина Л.П., Кескинов А.А. Скрытое бремя хронических неинфекционных заболеваний. Часть 2: распространенность герминальных вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):28–36. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-366>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 5 от 28.12.2020, протокол № 2 от 01.06.2021). Для создания базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

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

✉ Каштанова Дарья Андреевна DKashtanova@cspfmfa.ru

Статья поступила: 06.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 27.10.2025 **Online first:** 28.11.2025

HIDDEN BURDEN OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES. PART 2: PREVALENCE OF GERMLINE VARIANTS ASSOCIATED WITH CANCERS AMONG RESIDENTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Vladimir S. Yudin¹, Aleksandra A. Mamchur¹, Ekaterina A. Nikolaeva¹, Mikhail V. Ivanov¹, Daria A. Kashtanova^{1✉}, Elena A. Zelenova¹, Sergey I. Mitrofanov¹, Ekaterina A. Snigir¹, Lyudmila P. Kuzmina², Anton A. Keskinov¹

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

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Introduction. Cancer is a leading cause of mortality worldwide. Hereditary (germline) mutations in cancer predisposition genes significantly contribute to oncogenesis (accounting for 3–12.6% of adult cases). Identifying carriers of pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants is crucial for cancer prevention and its early detection. Large-scale data on the prevalence of such variants in the general population of the Russian Federation, essential for healthcare resource planning, have been extremely limited until now.

Objective. To assess the prevalence and spectrum of pathogenic and likely pathogenic germline variants in genes associated with cancer risk in a Russian population cohort.

Materials and methods. An analysis of whole-genome sequencing data from 116,794 participants (a representative sample of the adult population from 86 federal subjects of the Russian Federation) was conducted. The search for P/LP variants in cancer-associated genes was performed based on the ClinVar database. Variant annotation was carried out considering the level of evidence. Statistical analysis was performed using Python (v3.9.12).

Results. P/LP variants were identified in 26 cancer-associated genes among 2643 participants (2.26%). The most frequent variant was rs36053993 (*MUTYH*, 0.28%), with its frequency in the Russian Federation being lower than in global databases (ALFA, gnomAD). Level A variants (only those with the “reviewed by expert panel” level of evidence) were carried by 0.8% of individuals collectively. Level B variants (those with the “reviewed by expert panel” and “criteria provided, multiple submitters, no conflicts” levels of evidence) were carried by 2.08%. The inclusion of less reliable evidence levels (C, D) increased this proportion only marginally, to 2.26%. A statistically significant decrease in the proportion of carriers of Level A variants with age was observed ($p = 0.007$), while the overall proportion of P/LP variant carriers decreased only slightly ($p = 0.17$). Substantial geographical variability in prevalence was identified, ranging from 865 (Bashkortostan) to 6250 (Chechnia) variants per 100,000 population. In Moscow, the prevalence was 2340 per 100,000.

Conclusions. The study revealed a significant “hidden burden” of P/LP oncogenic germline variant carriers (2.26%) in the Russian population. The primary burden is attributed to variants with a high level of evidence (Level B). The substantial variability in prevalence across regions of the Russian Federation necessitates a differentiated approach to healthcare resource planning. The data obtained substantiate the need for implementing genetic screening programs (especially for individuals with a family history) and enhanced oncological surveillance for carriers. This represents a strategic direction for reducing cancer incidence and mortality in high genetic risk groups within the Russian Federation.

Keywords: chronic non-communicable diseases; oncological diseases; germline genetic variants; whole-genome sequencing; hereditary predisposition

For citation: Yudin V.S., Mamchur A.A., Nikolaeva E.A., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Zelenova E.A., Mitrofanov S.I., Snigir E.A., Kuzmina L.P., Keskinov A.A. Hidden burden of chronic non-communicable diseases. Part 2: Prevalence of germline variants associated with cancers among residents of the Russian Federation. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):28–36. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-366>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the Local Ethical Committee of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia (Minutes No. 5 of 28.12.2020; Minutes No. 2 of 01.06.2021). For the creation of the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, voluntary informed consent for participation in the study was obtained from all participants, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

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

✉ Daria A. Kashtanova DKashtanova@cspfmba.ru

Received: 4 Aug. 2025 **Revised:** 8 Oct. 2025 **Accepted:** 22 Oct. 2025 **Online first:** 28 Nov. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания остаются одной из наиболее значимых проблем глобального общественного здравоохранения и ведущей причиной смертности в мире [1, 2]. Борьба с онкологическими заболеваниями требует комплексного подхода, включая понимание и учет факторов риска их развития. Несмотря на развитие диагностических методов и рост охвата скрининговых мероприятий, злокачественные новообразования в настоящий момент можно определить только тогда, когда они уже клинически проявятся, поэтому так важно развивать технологии превентивного обнаружения и прогнозирования их развития.

Наследственные (герминальные) мутации вносят существенный вклад в онкогенез, объясняя 3–12,6%

случаев онкозаболеваний у взрослых и 8,5–10% у детей [3, 4]. Влияние наследственности на риск развития рака варьирует от восприимчивости с низкой пенетрантностью (обусловленной распространенными герминальными вариантами, увеличивающими относительный риск в 1,5–2 раза) через умеренную пенетрантность (риск возрастает в 2–5 раз) до высокопенетрантной предрасположенности, связанной с редкими герминальными вариантами (повышение риска более чем в 5 раз) [5, 6]. Предрасположенности с умеренной и высокой пенетрантностью обычно наследуются по аутосомно-доминантному типу и связаны с мутациями в генах (Cancer Predisposition Genes, CPGs, CPG), которых идентифицировано уже более 100 [7]. Скрининг таких вариантов особенно важен в семьях сотягощенным онкологическим анамнезом [8–10].

Клиническое полноэкзомное (whole-exome sequencing, WES) и полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) стало ключевым инструментом для выявления наследственных онкологических синдромов. WES эффективно и экономично выявляет патогенные варианты в кодирующих областях известных CPG и генов-драйверов рака (Cancer Driver Genes, CDGs, CDG) [11], что делает его основным методом в клинической практике и скрининге. WGS обладает уникальным преимуществом — способностью детектировать патогенные варианты во всем геноме, включая некодирующие регуляторные области и структурные варианты, потенциально играющие роль в наследственной предрасположенности [12], однако его применение сдерживается более высокой стоимостью и сложностью интерпретации находок в некодирующих областях.

В 2013 г. Американская коллегия медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) выпустила рекомендации, predisывающие лабораториям активно искать и сообщать пациентам о выявлении патогенных вариантов в специфическом списке из 56 генов, ассоциированных с патологическими, но потенциально управляемыми состояниями [13]. Этот список, включающий ряд CPGs (например, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*), был пересмотрен в 2017 г. (ACMG v2.0, 59 генов) и в 2021 г. [14]. Хотя исходные рекомендации опирались на бинарную классификацию вариантов («известно патогенный» / «ожидаемо патогенный»), был настоятельно рекомендован переход на современную систему патогенности ACMG, состоящую из пяти категорий.

Этот подход неизбежно выявляет генетические варианты, не связанные с первичным показанием к исследованию, но обладающие самостоятельной клинической значимостью. Такие находки, известные как вторичные (или случайные) результаты (Secondary Findings, SF), могут указывать на риск развития тяжелых заболеваний (включая некоторые формы рака), для которых существуют эффективные меры профилактики или лечения на ранних этапах развития нозологии [15]. Выявление таких герминальных мутаций критически важно для профилактики и ранней диагностики рака в группах риска.

Определение истинной частоты носительства патогенных / вероятно патогенных (P/LP) вариантов в CPG в общей популяции, а не только среди онкобольных, представляет особый интерес для системы здравоохранения. Знание этого «генетического бремени» позволяет заранее планировать медицинские мероприятия, например оценивать потребность в консультациях врачей-генетиков, генетическом тестировании, программах усиленного скрининга и профилактических вмешательствах (например, маммография + МРТ молочных желез у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, колоноскопия при синдроме Линча). Такое планирование позволит оценить нагрузку на систему здравоохранения: прогнозировать спрос на дорогостоящие генетические тесты, специализированную диагностику и профилактическое лечение в масштабах региона или страны и в итоге оптимизировать стратегии профилактики онкозаболеваний у людей с высоким риском их развития.

Проведение масштабных популяционных исследований для оценки частоты герминальных мутаций сопряжено с серьезными вызовами, к которым относится высокая стоимость, особенно при использовании полногеномного секвенирования; необходимость обследования больших когорт для получения статистически значимых данных, особенно по редким генетическим вариантам и в этнически разнородных популяциях. Особую сложность до сих пор представляет и интерпретация результатов таких исследований в связи с необходимостью точно классифицировать варианты согласно строгим критериям (например, ACMG/AMP (Ассоциация молекулярной патологии)) [16]. Это требует значительных экспертных и вычислительных ресурсов, особенно для автоматизации (например, с помощью InterVar) [17] и анализа некодирующих вариантов/SV. Существуют проблемы в этических и организационных аспектах: получение информированного согласия, обеспечение конфиденциальности данных, организация сбора биоматериала.

Несмотря на сложности, такие исследования проводятся. Проекты типа The Cancer Genome Atlas [18] и The Pancancer Analysis of Whole Genomes [4] представили данные о частоте распространенности герминальных вариантов среди онкологических пациентов (8 и 17% соответственно). Исследования в общей популяции, преимущественно на когортах европейско-американского и афроамериканского происхождения, оценивают распространенность P/LP-вариантов в генах из списка вторичных находок Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) в диапазоне 0,8–7%. Однако данные, полученные из опухолевых тканей, не отражают частоту в здоровой популяции.

Для Российской Федерации крупномасштабные исследования распространенности герминальных P/LP-вариантов в CPG/CDG в популяции крайне ограничены. Наше предыдущее исследование, включившее данные почти 77 000 человек, стало важным шагом на пути к описанию генетического бремени наследственного рака среди населения РФ [19], но требовало расширения.

Цель исследования — оценка распространенности и спектра патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов в генах, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, в расширенной российской популяционной когорте.

Эти результаты имеют большое значение для понимания скрытого генетического бремени наследственного рака в РФ, что позволит в дальнейшем помочь в планировании и оптимизации ресурсов региональных систем здравоохранения для профилактики, ранней диагностики и ведения пациентов из групп высокого генетического риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования и этические аспекты работы

Данное исследование является продолжением масштабного эпидемиологического проекта по изучению

распространенности генетических вариантов, ассоциированных с риском развития хронических, в том числе онкологических заболеваний, среди популяции взрослого населения 86 субъектов Российской Федерации, инициированного в 2019 г. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России¹. Объем рандомизированной репрезентативной выборки включал 116 794 человека из 86 субъектов Российской Федерации. Демографическая характеристика участников (половозрастное распределение) представлена на рисунке 1. Медианный возраст для мужчин составил 51 [22; 73] год, для женщин — 51 [23; 75] год.

Полногеномное секвенирование

Выделение ДНК из образцов цельной крови проводили при помощи набора MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированной станции. Подготовку полногеномных библиотек — при помощи набора Illumina DNA Prep (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Полногеномное секвенирование проводили на приборе Illumina NovaSeq 6000, используя набор реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о.

На этапе демультипликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq v2.20. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе «Dragen Bio-IT» (Illumina, США). Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9, samtools v1.13 и mosdepth v0.3.1. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам, в том числе по количеству дублированных прочтений на геном, по количеству невыровненных прочтений и т. п. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30х. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или коротких вставок/делеций (до 50 п.о.) проводили с использованием «Strelka2» [20]; были отобраны варианты, прошедшие «PASS» фильтр.

Поиск кардиогерминальных вариантов

В исследуемой выборке был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием онкологических заболеваний на основании базы данных ClinVar. Для аннотации полученного перечня вариантов использовали следующие уровни доказательности взаимосвязи между генетическим вариантом и развитием

соответствующего фенотипа, предлагаемые ClinVar (в порядке убывания):

- «Практическое руководство» (Practice guideline) Наивысший уровень. Интерпретация основана на официальных клинических рекомендациях авторитетных профессиональных сообществ. Наиболее достоверные данные для принятия врачебных решений.
- «Проверено экспертной комиссией» (Expert panel) Очень высокий уровень. Вариант был тщательно оценен и утвержден независимой группой экспертов (например, в рамках консорциума ClinGen). Также является крайне надежным основанием для клинических действий.
- «Критерии предоставлены несколькими заявителями» (Multiple submitters) Высокая надежность. Несколько лабораторий независимо друг от друга пришли к одинаковой интерпретации варианта, и конфликтующих данных нет. Это надежный признак для использования в практике.
- «Критерии предоставлены одним заявителем» (Single submitter) Умеренная надежность. Интерпретация исходит только от одной лаборатории или исследовательской группы. Такие данные требуют осторожности и проверки через научные публикации или другие источники.
- «Критерии утверждения не предоставлены» (No assertion provided) Низкая надежность. Заявитель предоставил информацию о варианте, но не дал никакой клинической интерпретации. Эти сведения не должны использоваться для принятия клинических решений.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных и визуализация результатов производилась с использованием языка Python (v3.9.12). Межгрупповое сравнение числа носителей генетических вариантов проводилось с использованием критерия хи-квадрат.

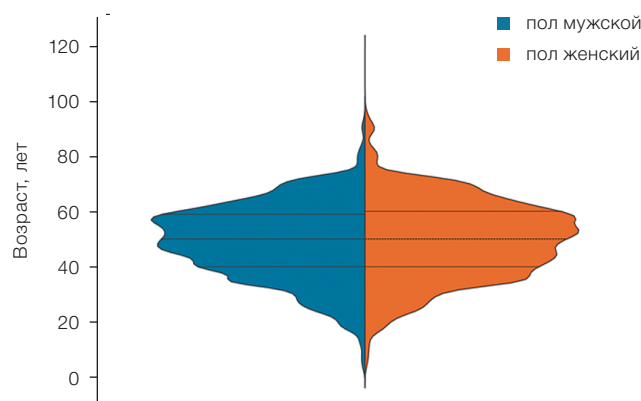


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Половозрастное распределение участников исследования

¹ База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 03.10.2024. URL: <https://gdbpop.nir.csrfmba.ru> (дата обращения 02.08.2025).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты аннотации вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями

В рассматриваемой выборке были найдены носители патогенных и вероятно патогенных вариантов в 26 генах, ассоциированных с различными онкологическими заболеваниями: *APC*, *BMP1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MEN1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NF2*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RB1*, *RET*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SMAD4*, *TMEM127*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL*, *WT1*. Хотя бы один вариант в этих генах был обнаружен у 2643 (2,26%) участников. Число найденных уникальных вариантов составило 467, их суммарная частота во всей выборке — 1,15%, что соответствует 2307 вариантам на 100 тыс. населения.

Наиболее часто в исследуемой выборке встречались варианты в гене *MUTYH*. Так, самым частым стал вариант rs36053993 (NC_000001.11:g.45331556C>T). Его частота составила 0,28%. По данным GDB, частота встречаемости данного варианта среди населения РФ статистически значимо ниже, чем в других общемировых проектах. Так, в ALFA частота данного варианта 0,46% (p -value < 0,001), в gnomAD — 0,33% (p -value < 0,01).

Распределение найденных вариантов по уровням доказательности представлено на рисунке 2А. Как можно отметить, ни один из найденных вариантов не имел уровень «практическое руководство». При этом наибольшее число вариантов (215 из 467) имели уровень доказательности «проверено экспертной комиссией», на втором месте — варианты с уровнем «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет» (168 из 467). Упомянутый выше наиболее распространенный вариант rs36053993 также относится ко второй группе.

Варианты уровня А (только варианты с уровнем доказательности «проверено экспертной комиссией») имели суммарно 0,8% людей, уровня В (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией» и «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет») — 2,08%. Уровень С (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией», «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет», «критерии предоставлены одним заявителем») характерен для 2,25% людей. Уровень D включал все варианты и был характерен для 2,26% (вся группа носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов).

Как было отмечено выше, большее число найденных вариантов относилось к первым двум группам.

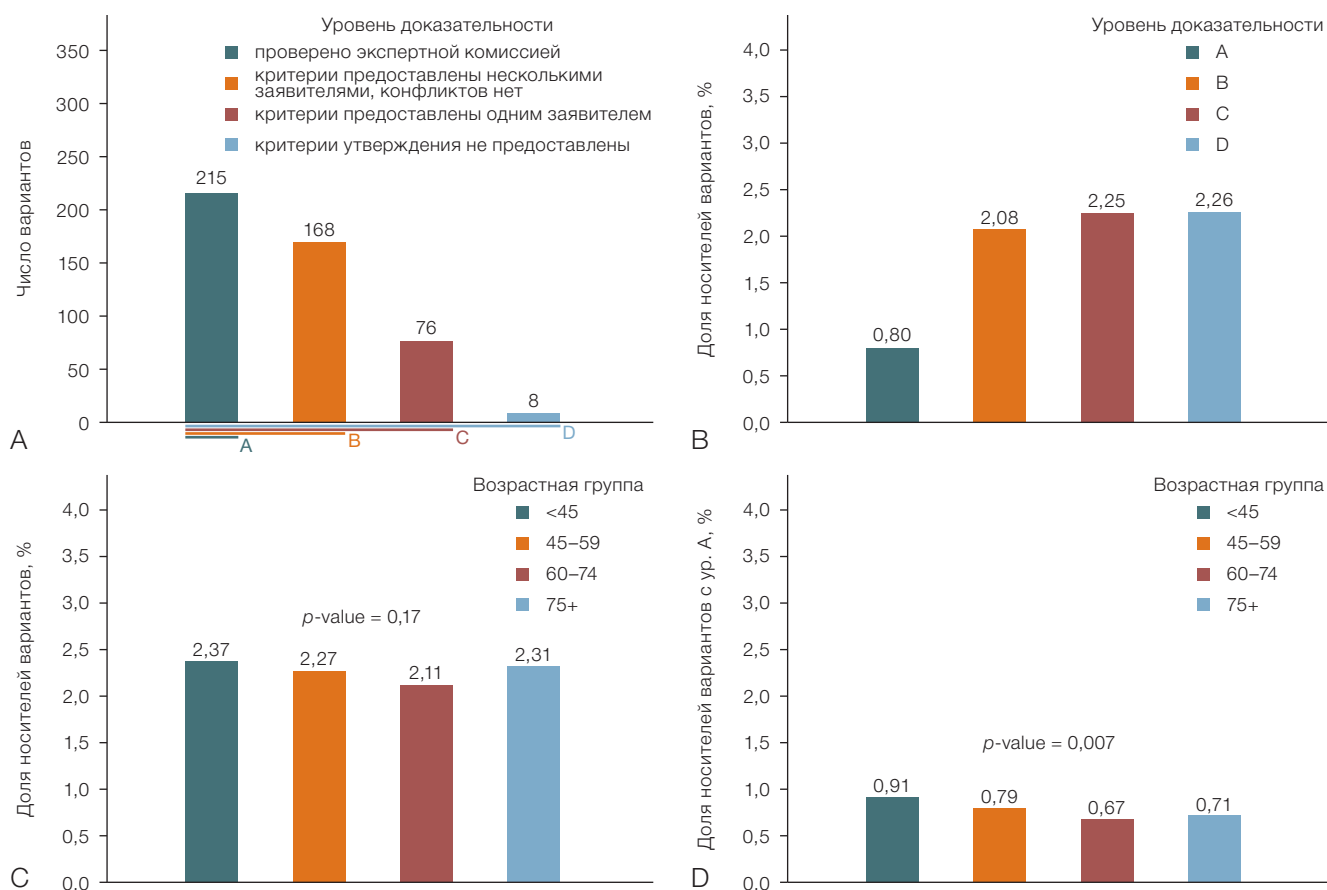


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Результаты аннотации найденных генетических вариантов: А — частота встречаемости в выборке вариантов с разным уровнем доказательности; В — доля носителей вариантов с разным уровнем доказательности; С — доля носителей всех патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, в разных возрастных группах; Д — доля носителей вариантов с уровнем А в разных возрастных группах

Более того, на эти же группы приходились самые распространенные варианты. В связи с этим уровень В включил в себя носителей практически всех патогенных и вероятно патогенных вариантов. Добавление дополнительно менее доказанных вариантов незначительно увеличивало общую долю носителей.

Важно отметить, что распространенность патогенных и вероятно патогенных вариантов среди населения обычно имеет возрастную динамику. Предполагается, что носительство данных генетических вариантов должно негативно влиять на выживаемость и шанс достижения старческого возраста. Однако в проведенном нами анализе (рис. 2С) доли носителей P/LP изменялись при переходе от одной возрастной группы к другой незначительно со статистической точки зрения (p -value = 0,17), хотя и намечался определенный тренд, указывающий на снижение доли носителей с возрастом. Более ярко данная тенденция заметна при рассмотрении только носителей вариантов уровня А (p -value = 0,007).

Анализ распределения патогенных и вероятно патогенных вариантов по субъектам Российской Федерации

Проведенный анализ позволил также составить карту встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, в различных регионах Российской Федерации (рис. 3). Наибольшей частотой характеризуются Чеченская Республика (6250 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Коми (5484 варианта на 100 тыс. населения), Забайкальский край (4366 вариантов на 100 тыс. населения), Курганская область

(4219 вариантов на 100 тыс. населения), Липецкая область (3636 вариантов на 100 тыс. населения). Наименьшей частотой — Республика Саха (1179 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Дагестан (1102 варианта на 100 тыс. населения), Чувашская Республика (1046 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Марий Эл (967 вариантов на 100 тыс. населения) и Республика Башкортостан (865 вариантов на 100 тыс. населения). В Москве встречаемость онкогерминальных вариантов составила 2340 на 100 тыс. населения, что соотносится с представленным выше общепопуляционным значением — 2307.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Говоря о генетике онкологических заболеваний, ученые и врачи часто имеют в виду накопление соматических мутаций в конкретных клетках, стимулирующее развитие злокачественных новообразований. Однако наследственная предрасположенность к развитию онкологических заболеваний, выраженная в носительстве патогенных и вероятно патогенных вариантов в онкоассоциированных генах, является не менее важным фактором риска. Более того, в то время как соматические мутации спонтанны и зачастую непредсказуемы, герминальные варианты детектируются при рождении. И именно оценка наличия онкогерминальных вариантов позволяет прогнозировать риски заболеваемости как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, в том числе на уровне населения региона или целой страны.

Проведенное нами масштабное исследование на стыке эпидемиологии и генетики позволило

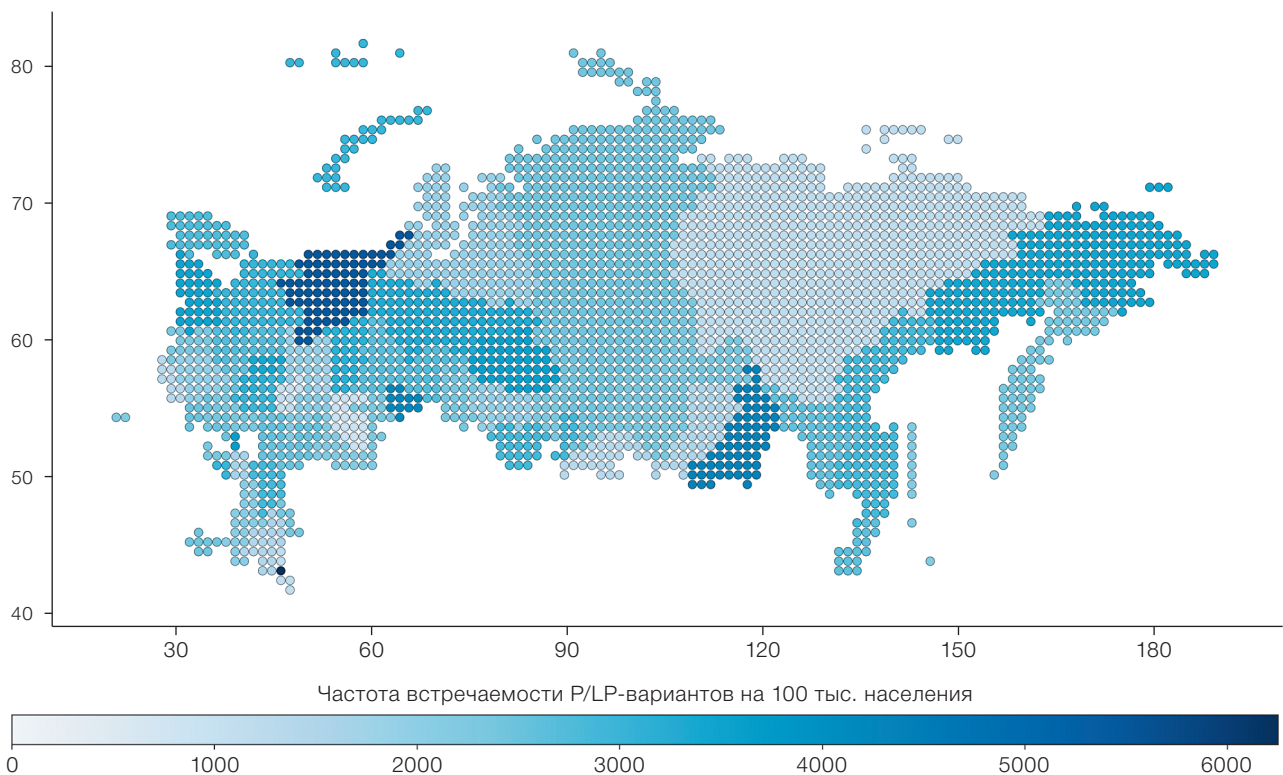


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Карта распространности онкогерминальных вариантов среди населения Российской Федерации

обнаружить 2,26% участников, являющихся носителями патогенных и вероятно патогенных вариантов в онкоассоциированных генах разного уровня доказательности в репрезентативной выборке из более 116 тыс. жителей Российской Федерации. Данная выборка не была обогащена участниками с наличием онкологических диагнозов, что позволяет нам говорить о выявлении «скрытого» генетического бремени среди условно здорового населения. Несмотря на то что все найденные варианты обладают неполной пенетрантностью и манифестация заболевания зависит от наличия дополнительных факторов [21], информация о распространенности онкогерминальных вариантов в популяции может быть полезна при разработке протоколов профилактических мероприятий. Хотя все идентифицированные варианты характеризовались неполной пенетрантностью, их носительство существенно повышает пожизненный риск развития специфических онкологических синдромов [5–8]. Наблюдаемое снижение доли носителей P/LP-вариантов с возрастом (особенно выраженное для вариантов уровня A с наивысшим уровнем доказательности, $p = 0,007$) согласуется с концепцией повышенной смертности или заболеваемости среди носителей, не доживающих до старших возрастных групп. Это косвенно подтверждает клиническую значимость выявленных вариантов и важность досимптоматического выявления.

Использование уровней доказательности ClinVar позволило оценить надежность выявленных ассоциаций. Тот факт, что уровень В (высокие и умеренные уровни доказательности) покрывает 2,08% носителей, а добавление менее надежных вариантов (уровни С и D) увеличивает этот показатель лишь до 2,26%, имеет большое практическое значение. Это указывает на то, что основное «генетическое бремя» обусловлено вариантами с надежной доказательной базой, а также укрепляет доверие к результатам и обосновывает приоритизацию данных вариантов при планировании скрининговых программ. Отсутствие вариантов уровня «практическое руководство» подчеркивает необходимость дальнейшей работы по валидации и клинической интерпретации генетических находок в российской популяции.

Особую ценность представляет полученное в ходе работы географическое распределение найденных генетических вариантов, встречаемость которых в различных регионах России показала существенный разброс — от 865 вариантов на 100 тыс. населения в Республике Башкортостан до 6250 вариантов на 100 тыс. населения в Чеченской Республике. Подобный разброс может быть связан с множеством различных факторов. Во-первых, для отдаленных регионов и закрытых сообществ, которыми в разные моменты времени могли быть отдельные этнические группы, может быть характерен «эффект основателя» или другие эволюционные особенности.

Во-вторых, на частоту P/LP-варианта в регионе может влиять его демографическая структура. Как показал проведенный анализ, доля носителей P/LP-вариантов падает при переходе из более молодой возрастной группы в более старшую. Особенно значимо это наблюдается для вариантов, одобренных экспертной панелью, то есть имеющих наибольший

уровень доказательности. Наблюдаемая тенденция, очевидно, связана с повышенной смертностью носителей P/LP-вариантов до достижения старческого возраста, что снижает их число в последних возрастных группах. Таким образом, в зависимости от демографической структуры региона и преобладания молодых или, напротив, пожилых жителей будет меняться и частота встречаемости онкоассоциированных генетических вариантов.

В-третьих, немаловажным фактором является уровень развития медицинской помощи в данном регионе. При манифестации онкологического заболевания у носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов в регионах с высоким уровнем медицинской помощи значительно выше шанс выжить и достигнуть ремиссии, сохранив тем самым мутацию в генофонде популяции. Важно учитывать, что для некоторых регионов с малой численностью выборки оценка частоты может быть менее точной.

Тем не менее знание региональных особенностей критически важно для дифференцированного планирования ресурсов системы здравоохранения. Полученные данные обосновывают необходимость обеспечения доступности подтверждающего тестирования (особенно WES/WGS), программ генетического скрининга (особенно для лиц с семейным анамнезом) и специализированных программ усиленного онкологического скрининга для носителей (например, «маммография + МРТ» для носителей *BRCA*, колоноскопия для синдрома Линча).

Также известно, например, что наличие наследственных вариантов имеет значение для предотвращения нежелательных явлений при приеме некоторых классических схем химиотерапии [22], что еще раз подчеркивает важность такого тестирования. Данные о распространенности P/LP-вариантов являются ключевыми для оценки стоимости и эффективности (cost-effectiveness) широкого внедрения генетического тестирования и профилактических программ на популяционном или региональном уровне.

Таким образом, раннее выявление носителей до развития заболевания открывает возможности для истинно превентивных вмешательств (усиленный скрининг, химиопрофилактика, профилактические операции), способных значительно снизить онкологическую заболеваемость и смертность в этой группе высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование предоставляет уникальные и масштабные данные о скрытом бремени наследственной предрасположенности к онкозаболеваниям в популяции РФ. Выявленная значительная частота носительства P/LP-вариантов (2,26%), особенно вариативность по регионам, имеет фундаментальное значение для понимания генетической архитектуры онкологического риска в стране и является мощным инструментом для планирования и оптимизации ресурсов системы здравоохранения.

Внедрение программ генетического скрининга и профилактического ведения носителей, основанных на популяционных данных, представленных здесь,

является стратегическим направлением для снижения заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в группах высокого генетического риска.

Перспективы дальнейшего изучения видятся в проведении функциональных исследований для патогенных вариантов с неустановленным механизмом действия, а также в интеграции геномных данных

с клиническими и фенотипическими проявлениями для установления точных корреляций генотип-фенотип и оценки вклада модифицирующих факторов. Кроме того, расширение спектра анализируемых генов и включение анализа структурных вариантов и вариаций числа копий (CNV) позволит получить более полную картину наследственной предрасположенности.

Литература / References

- GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2204–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Han SA, Kim SW. BRCA and Breast Cancer-Related High-Penetrance Genes. *Translational Research in Breast Cancer*. 2021;1187:473–90. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_25
- Kolekar P, Balagopal V, Dong L, Liu Y, Foy S, Tran Q, et al. SJPedPanel: A Pan-Cancer Gene Panel for Childhood Malignancies to Enhance Cancer Monitoring and Early Detection. *Clinical Cancer Research*. 2024;30(18):4100–14. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1063>
- Bader JS. The Panorama of Cancer Genetics. *Cancer Research*. 2021;81(10):2586–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0885>
- Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YA. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature Communications*. 2018;9(1):3490. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05467-z>
- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):440–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>
- Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242–50. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
- Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of family history and genetic testing to determine risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):389–403. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.029>
- Janssen B, Bellis S, Koller T, Tischkowitz M, Liao SS. A systematic review of predicted pathogenic *PALB2* variants: an analysis of mutational overlap between epithelial cancers. *Journal of Human Genetics*. 2020;65(2):199–205. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0680-7>
- Wang Y, Zhou B, Ru J, Meng X, Wang Y, Liu W, et al. Advances in computational methods for identifying cancer driver genes. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2023;20(12):21643–69. <https://doi.org/10.3934/mbe.2023958>
- Shickh S, Gutierrez Salazar M, Zakoor KR, Lazaro C, Gu J, Goltz J, et al. Exome and genome sequencing in adults with undiagnosed disease: a prospective cohort study. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(4):275–83. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-106936>
- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):249–55. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.190>
- Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021;23(8):1381–90. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
- Bowling KM, Thompson ML, Finnila CR, Hiatt SM, Latner DR, Amaral MD, et al. Genome sequencing as a first-line diagnostic test for hospitalized infants. *Genetics in Medicine*. 2022;24(4):851–61. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.11.020>
- Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. *Current Protocols in Human Genetics*. 2019;103(1):e93. <https://doi.org/10.1002/cphg.93>
- Li Q, Wang K. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *ASHG*. 2017;100(2):267–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.004>
- Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collison EA, Mills GB, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1113–20. <https://doi.org/10.1038/ng.2764>
- Gusakova M, Dzhumaniazova I, Zelenova E, Kashtanova D, Ivanov M, Mamchur A, et al. Prevalence of the cancer-associated germline variants in Russian adults and long-living individuals: using the ACMG recommendations and computational interpreters for pathogenicity assessment. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1420176. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420176>
- Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15:591–4. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
- Virolainen SJ, VonHandorf A, Viel KCMF, Weirauch MT, Kottyan LC. Gene-environment interactions and their impact on human health. *Genes and Immunology*. 2023;24(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41435-022-00192-6>
- Kaehler M, Cascorbi I. Germline variants in cancer therapy. *Cancer Drug Resistance*. 2019;2(1):18–30. <https://doi.org/10.20517/cdr.2019.05>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Юдин — разработка методологии и концепции исследования, постановка научных задач, написание, редактирование и утверждение окончательного текста рукописи; А.А. Мамчур — формальный анализ данных, обобщение и систематизация результатов, визуализация результатов, редактирование рукописи; Е.А. Николаева — обобщение результатов, создание черновика рукописи, оформление рукописи; М.В. Иванов — разработка программного обеспечения, администрирование данных, визуализация результатов; Д.А. Каштанова — научное руководство, критический пересмотр текста рукописи, верификация результатов; Е.А. Зеленова — формальный анализ данных, проведение исследования; С.И. Митрофанов — разработка программного обеспечения, проведение исследования; Е.А. Снигирь — разработка методологии и проведение исследования; Л.П. Кузьмина — руководство и координирование исследованием, предоставление ресурсов, верификация результатов; А.А. Кескинов — администрирование проекта, предоставление ресурсов.

ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmmba.ru

Николаева Екатерина Андреевна
<https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>
Enikolaeva@cspfmmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
Mivanov@cspfmmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmmba.ru

Зеленова Елена Андреевна
<https://orcid.org/0000-0003-4604-7261>
Ezelenova@cspfmmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmmba.ru

Снигирь Екатерина Андреевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1245-7764>
Esnigir@cspfmmba.ru

Кузьмина Людмила Павловна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>
lpkuzmina@mail.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-371>

УДК 577.2



АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ЦИТОХРОМОВ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 У ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И РЕГИОНАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

В.С. Юдин¹, Е.Д. Спектор^{1✉}, А.А. Мамчур¹, М.В. Иванов¹, С.И. Митрофанов¹, Л.П. Кузьмина², И.В. Бухтияров², А.А. Кескинов¹, С.М. Юдин¹, Д.А. Каштанова¹

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

² Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

Введение. Определение генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* позволяет персонализировать терапию для широкого круга лекарственных средств. Доступные в настоящий момент диагностические панели и международные рекомендации, регламентирующие объем тестирования, базируются на общемировых данных об аллельном полиморфизме этих генов.

Цель. Определение распределения аллельных вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* в популяции жителей РФ с учетом региональных особенностей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на выборке из базы данных популяционных частот (GBD) ЦСП ФМБА России ($n = 121\,442$, охват 85 субъектов РФ). Всем участникам выполнено полногеномное секвенирование ДНК, установление генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* при помощи программного обеспечения PLINK. В регионах с достаточным количеством наблюдений сопоставляли частоты вариантов и доли различных фенотипов метаболизма с выделением регионов риска и регионов с аллельной структурой, отличающейся от популяционной.

Результаты. Распространенность замедленного метаболизма субстратов *CYP2C9* в популяции оценивается в 33,66%, *CYP2C19* — в 25,37%, *CYP2D6* — в 8,29%, ускоренного метаболизма субстратов *CYP2C19* — в 37,37%. К регионам риска наличия замедленного метаболизма субстратов хотя бы одного из исследуемых изоферментов относятся Чеченская Республика, Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Северная Осетия, Ростовская область, Чувашия, Марий Эл, Удмуртская Республика, Татарстан, Тыва, Якутия, Калмыкия, Бурятия, Карелия, Сахалинская, Иркутская и Новосибирская области. Данный риск реализуется как за счет количественных различий во встречаемости частых аллельных вариантов, так и за счет представленности в отдельных регионах редких аллелей, таких как *CYP2C9*29*, *CYP2C9*12*, *CYP2C19*8*, *CYP2D6*32*, *CYP2D6*7*.

Выводы. Полученные результаты создают предпосылки для разработки отечественных диагностических панелей, а также для дифференцированного подхода к фармакогенетическому тестированию в разных биогеографических группах внутри страны, внедрение которых должно сопровождаться клинико-экономическим обоснованием для каждого препарата, чья эффективность или безопасность существенно зависят от генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*.

Ключевые слова: фармакогенетика; персонализированная медицина; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*

Для цитирования: Юдин В.С., Спектор Е.Д., Мамчур А.А., Иванов М.В., Митрофанов С.И., Кузьмина Л.П., Бухтияров И.В., Кескинов А.А., Юдин С.М., Каштанова Д.А. Аллельные варианты цитохромов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* у жителей России: распространенность и региональное распределение. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):37–50. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-371>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения биоэтического комитета, поскольку не предполагало непосредственного взаимодействия с участниками и проводилось на основе вторичного анализа деперсонифицированных данных. Для создания базы данных популяционных частот (GBD) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Спектор Екатерина Дмитриевна espektor@cspfmmba.ru

Статья поступила: 05.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 27.10.2025 **Online first:** 17.12.2025

ALLELIC VARIANTS OF CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYTOCHROMES IN THE RUSSIAN POPULATION: PREVALENCE AND REGIONAL DISTRIBUTION

Vladimir S. Yudin¹, Ekaterina D. Spektor^{1✉}, Aleksandra A. Mamchur¹, Mikhail V. Ivanov¹, Sergey I. Mitrofanov¹, Ludmila P. Kuzmina², Igor V. Bukhtiyarov², Anton A. Keskinov¹, Sergey M. Yudin¹, Daria A. Kashtanova¹

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

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Introduction. Determination of the *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genotypes enables therapy personalization for a wide range of medications. The currently available diagnostic panels and international guidelines governing the scope of testing are based on global data concerning the allelic polymorphism of these genes.

© В.С. Юдин, Е.Д. Спектор, А.А. Мамчур, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, Л.П. Кузьмина, И.В. Бухтияров, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, Д.А. Каштанова, 2025

Objective. To determine the distribution of allelic variants of the *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genes in the population of the Russian Federation, taking regional characteristics into account.

Materials and methods. The study was conducted on a sample from the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks ($n = 121,442$, covering 85 Russian federal subjects). Whole-genome DNA sequencing was performed for all participants, with *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genotyping determined using the PAnno software. In regions with a sufficient number of observations, variant frequencies and the proportions of different metabolic phenotypes were compared, identifying high-risk regions and those with an allelic structure differing from the overall population.

Results. The prevalence of impaired metabolism for *CYP2C9* substrates in the population is estimated at 33.66%, for *CYP2C19* at 25.37%, and for *CYP2D6* at 8.29%. The prevalence of accelerated metabolism for *CYP2C19* substrates is 37.37%. The following regions are identified as high-risk for the presence of impaired metabolism of substrates for at least one of the studied isoenzymes: the Republics of Chechnya, Dagestan, Ingushetia, Kabardino-Balkaria, North Ossetia, Chuvashia, Mari El, Udmurtia, Tatarstan, Tyva, Sakha (Yakutia), Kalmykia, Buryatia, Karelia, as well as Rostov Oblast, Sakhalin Oblast, Irkutsk Oblast, and Novosibirsk Oblast. This risk manifests due to both quantitative differences in the frequency of common allelic variants and the presence of rare alleles in specific regions, such as *CYP2C9**29, *CYP2C9**12, *CYP2C19**8, *CYP2D6**32, and *CYP2D6**7.

Conclusions. The obtained results provide the basis for the development of domestic diagnostic panels and for implementing a differentiated approach to pharmacogenetic testing across various biogeographic groups within the country. The introduction of such panels must be accompanied by health economic evaluation for each drug whose effectiveness and safety depends substantially on the *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genotype.

Keywords: pharmacogenetics; precision medicine; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*

For citation: Yudin V.S., Spektor E.D., Mamchur A.A., Ivanov M.V., Mitrofanov S.I., Kuzmina L.P., Bukhtiyarov I.V., Keskinov A.A., Yudin S.M., Kashtanova D.A. Allelic variants of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* cytochromes in the Russian population: Prevalence and regional distribution. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):37–50. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-371>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require approval from a bioethics committee, since no direct interaction with the participants was required. The study involved only secondary analysis of anonymized data. For the creation of the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, voluntary informed consent was obtained from all participants, and the primary study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Potential conflict of interest: Sergey M. Yudin is a member of the editorial board of *Extreme Medicine*. Anton A. Keskinov is the scientific editor of *Extreme Medicine*. The remaining co-authors declare no conflict of interest.

✉ Ekaterina D. Spektor espektor@cspfmba.ru

Received: 5 Aug. 2025 **Revised:** 6 Oct. 2025 **Accepted:** 27 Oct. 2025 **Online first:** 17 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Определение генотипа ферментов биотрансформации лекарственных препаратов (ЛП), среди которых значительную часть составляют изоферменты цитохрома P450, играет важную роль в персонализации лекарственной терапии. Показано, что среди популяции европейского происхождения 96,8% лиц являются носителями как минимум одного генетического варианта изоферментов цитохрома P450, способного влиять на метаболизм лекарственных препаратов [1]. Изоферменты *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* ответственны за метаболизм до 45% ЛП, подвергаемых биотрансформации [2], и входят в число так называемых наиболее важных фармакогенов (very important pharmacogenes, VIP) [3].

Изофермент цитохрома *CYP2C9*, составляющий около 20% всех изоферментов P450 [4], осуществляет метаболизм лекарственных препаратов, таких как варфарин и другие антикоагулянты кумариновой группы, фенитоин, флувастатин, торасемид, некоторые сартаны, пероральные сахароснижающие средства (в первую очередь производные сульфанилмочевины) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также значительного числа веществ эндогенного происхождения и нефармакологических ксенобиотиков [5]. Аллельные варианты *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 являются наиболее изученными и распространенными в популяции европейского происхождения [6]; данные

об аллельном распределении в других популяциях активно накапливаются, демонстрируя специфику отдельных биogeографических групп.

Другой важный в фармакогенетическом аспекте изофермент, *CYP2C19*, является ключевым ферментом биотрансформации клопидогрела, ингибиторов протонной помпы, вориконазола, некоторых бензодиазепинов, антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов [7]. Варианты *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 соответствуют отсутствующей ферментной активности, что влечет за собой снижение скорости биотрансформации субстратов. Носительство аллели *CYP2C19**17, напротив, сопряжено с увеличением ферментной активности и скорости метаболизма ЛП [7]. В европейской популяции, помимо дикого варианта *CYP2C19**1, с достаточно высокой частотой (>1%) встречаются только варианты *2 и *17, аллель *CYP2C19**3 встречается в основном в восточноазиатской популяции, а для лиц африканского происхождения характерно значительное аллельное разнообразие этого фермента с представленностью вариантов *9, *13, *15, *27 [6].

Другой изофермент, *CYP2D6*, имеет наибольший охват ЛП и является наиболее полиморфным. В PharmGKB приводится свыше 180 аллельных вариантов, значительная часть из которых не аннотирована либо имеет аннотацию с неизвестной/неопределенной функцией¹. Список препаратов,

¹ PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org>

метаболизму с его участием, включает в себя антидепрессанты разных фармакологических групп, антипсихотики, опиоидные анальгетики, тамоксифен, некоторые бета-блокаторы и противоаритмические средства [8]. Распространенными аллелями, соответствующими нормальной ферментной активности, кроме дикого варианта *1, являются *2 и *35, сниженной ферментной активности — *9, *17, *29, *41, отсутствующей — *3, *4, *5, *6, *40; гаплотип CYP2D6*10 занимает промежуточное положение между вариантами сниженной и отсутствующей активности [8]. Также активность фермента может быть повышена вследствие увеличения числа копий аллелей с нормальной ферментной активностью (*1xN, *2xN), что влечет за собой увеличение темпов метаболизма субстратов [8, 9].

Объем тестирования генетических вариантов регламентируется международными рекомендациями, разработанными Рабочей группой по фармакогеномике Ассоциации молекулярной патологии (PGxWG AMP) [10–13]. Эти рекомендации предусматривают разделение рекомендованных к тестированию аллелей на минимальный (Tier 1) и расширенный (Tier 2) наборы, где Tier 1 включает варианты с доказанным клиническим воздействием и высокой частотой встречаемости в популяциях, а Tier 2 — менее распространенные аллели.

Другие международные инициативы в области фармакогенетики (Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), Нидерландская рабочая группа по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG), Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) не предлагают наборов аллелей, учет которых рекомендован при генотипировании нужных изоферментов цитохрома P450, а вместо этого фокусируются на связи генотип-дозирование и алгоритмах принятия решений в зависимости от генотипа (CPIC, DPWG) либо на аспектах регулирования терминологических стандартов и систематизации биомаркеров в фармакогенетических исследованиях (EMA).

Существующие рекомендации основаны преимущественно на данных западных популяций и не учитывают специфику России, где распределение аллелей может существенно отличаться из-за уникального популяционного состава. В настоящее время отечественные аналоги таких рекомендаций отсутствуют, что создает риск недооценки клинически значимых вариантов у пациентов в РФ.

Цель исследования — определение аллельного полиморфизма цитохромов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 в популяции жителей РФ с учетом региональных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот (GBD) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России². Объем выборки составил 121 442 человека (57 752 (48,4%) мужчины), средний возраст $50,3 \pm 13,9$ года; данные представлены в виде $M \pm SD$ из 85 субъектов Российской Федерации. В анализе регионального распределения частот аллельных вариантов объединены участники из г. Москвы и Московской области, г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, г. Севастополя и Республики Крым. Условия набора участников БДПЧ описаны в одной из ранее опубликованных работ [14]. Для сравнительного анализа и формирования регион-специфичных диагностических панелей были отобраны регионы, объем наблюдений в которых составляет 250 человек и более (72 региона РФ).

Выделение, секвенирование ДНК и биоинформатический анализ

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови проводили с помощью набора для выделения высокомолекулярной ДНК с магнитными частицами MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированных станций. Пробоподготовку полногеномных библиотек проводили с применением набора реагентов Illumina DNA Prep согласно рекомендациям производителя (Document # 1000000025416 v10, Illumina, США) и набора индексов IDT-ILMN Nextera DNA UD Indexes Set A и Set B, с дальнейшим контролем качества. Полногеномное секвенирование проводили на приборе Illumina NovaSeq 6000, используя набор реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о.

На этапе демультимпликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq2 v2.20.0.422³. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7⁴, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9⁵. Прочтения выравнивались на референсный геном GRCh38.d1.vd1⁶ с помощью программно-аппаратной платформы Illumina DRAGEN Bio-IT Platform v07.021.510.3.5.7⁷. Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9⁸, samtools v1.13 [15] и mosdepth v0.3.1 [16]. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30x. Поиск

² База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 03.10.2024.

³ bcl2fastq and bcl2fastq2 Conversion Software Downloads. URL: https://emea.support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/bcl2fastq-conversion-software/downloads.html

⁴ Sequencing Analysis Viewer Support. URL: https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/sequencing_analysis_viewer_sav.html

⁵ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

⁶ GDC Reference Files | NCI Genomic Data Commons. URL: <https://gdc.cancer.gov/about-data/gdc-data-processing/gdc-reference-files>

⁷ DRAGEN secondary analysis | Software for NGS data analysis. URL: <https://www.illumina.com/products/by-type/informatics-products/dragen-secondary-analysis.html>

⁸ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

малых генетических вариантов (до 50 п.н.) осуществлялся с помощью программного обеспечения Illumina Strelka2 v2.9.10 [17]. Проверка выборки на наличие в ней дубликатов проводилась с помощью программы Picard CrosscheckFingerprints [18] со встроенным map-файлом. Используемый пайплайн биоинформатической обработки валидирован (F -мера = 99,83%) на эталонном геноме *HG001*, предоставленном консорциумом Genome In A Bottle (GIAB) (v3.3.2) [19]. Наличие однонуклеотидных замен определялось по данным vcf-файлов, созданных на этапе поиска малых генетических вариантов. Определение генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* осуществляли при помощи программного обеспечения PAnno [20].

Анализ данных

Обработка данных и визуализация производились с использованием языка программирования Python (версия 3.9), с использованием библиотек pandas, numpy, matplotlib, seaborn, scipy, и языка программирования R, версия 4.4.1, библиотек dplyr, ggplot2.

Аллельная частота рассчитывалась как количество исследуемых аллелей, разделенное на удвоенное число наблюдений. Частота гетерозиготного и гомозиготного носительства определялась как отношение количества соответствующих генотипов к общему числу наблюдений. Значимыми для потенциального включения в диагностические панели считали варианты с аллельной частотой 1% и более для минимального набора, 0,5% и более — для расширенного набора.

Для сопоставления частот аллельных вариантов, выявленных в исследуемой популяции, с глобальными данными использована стандартизированная система биогеографических групп, разработанная PharmGKB и лабораторией Bustamante [21], включающая 9 групп, выделенных в глобальной аутосомной генетической структуре: африканская/афрокарибская, американская, центрально-южноазиатская, восточноазиатская, европейская, латиноамериканская, ближневосточная, океанийская, субсахарская африканская. Источником данных в этой системе являются проекты «1000 Genomes» и «Human Genome Diversity Project».

В соответствии с аннотацией аллелей, приведенной в PharmGKB [3], для каждого наблюдения в выборке был рассчитан индекс активности (activity score, AS) каждого из изоферментов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*. Фенотип метаболизма (нормальный, промежуточный, медленный; для *CYP2C19* — также быстрый и сверхбыстрый) определяли на основе AS в соответствии с общепринятыми алгоритмами [22–25]. Для удобства расчетов при оценке долей в группах промежуточный и медленный метаболизаторы объединялись и назывались «замедленными», быстрый и сверхбыстрый — «ускоренными».

Для каждого региона, количество наблюдений в котором было равно или превышало 250 человек, рассчитывали долю замедленных метаболизаторов субстратов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*, а также долю ускоренных метаболизаторов (только для *CYP2C19*). Оценку долей проводили с построением 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанного методом Вильсона.

Методом интервальной оценки выделялись регионы риска, в которых частота носителей генотипов, ассоциированных с изменением метаболизма исследуемых ферментов, превышала популяционный уровень. Затем с помощью z -критерия с поправкой на множественные сравнения (метод Бенджамини – Хохберга, FDR-контроль на уровне 5%) сравнивались частоты функционально значимых аллелей в регионах риска с общепопуляционными данными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика популяции и аллельные частоты

Распределение аллельных частот и частот носительства в исследованной популяционной выборке для вариантов, встречаемость которых превышает 0,5%, приведено в таблице 1.

Для гена *CYP2C9* перспективными для включения в минимальный набор тестирования вариантами представляются *2 и *3, которые встречаются с частотой более 1%. Аллель *CYP2C9**29 может быть потенциально включена в расширенный набор рекомендованной в российской популяции диагностики, так как встречаемость составляет более 0,5%, а носительство — более 1%.

Аллельные варианты *CYP2C19*, которые преодолевают порог распространенности 1%, кроме «дикого» типа *1, представлены аллелями *17, *2 и *38. При этом *CYP2C19**38 соответствует нормальной ферментной активности так же, как и «дикий» тип, поэтому диагностика ее носительства не оправдана. Таким образом, в минимальный набор тестирования вариантов *CYP2C19* в РФ разумно включить *CYP2C19**2 и *CYP2C19**17, а *CYP2C19**3, имеющий распространенность менее 1%, внести в расширенный набор диагностики.

Ген *CYP2D6* характеризуется значительным аллельным разнообразием, и среди частых для российской популяции вариантов (*2, *3, *4, *9, *10, *33, *35, *41) установленное влияние на активность фермента имеет носительство аллелей *3 (AS = 0), *4 (AS = 0), *9 (AS = 0,5), *10 (AS = 0,5), *41 (AS = 0,5). Данные аллели являются кандидатами для включения в минимальный диагностический набор. Из менее распространенных, но встречающихся с частотой более 0,5% вариантов влиянием на итоговую ферментную активность обладают *CYP2D6**6 (AS = 0) и *CYP2D6**59 (AS = 0,5).

Исходя из частотного и функционального критериев были сформированы минимальный и расширенный наборы диагностики генотипа изоферментов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*, актуальные для жителей РФ (рис. 1, табл. 2).

Региональные особенности частотного распределения аллелей

Учитывая то, что генетические структуры отдельных регионов России могут сильно различаться, данная общероссийская панель должна быть модифицирована там, где это требуется. Те регионы, в которых аллельное распределение *CYP2C9* подразумевало

Таблица 1. Показатели распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* в общей популяции с аллельной частотой > 0,5%

Аллельный вариант	Частота аллели, %	Частота носительства, %	Частота гетерозиготных носителей в выборке, %	Частота гомозиготных носителей в выборке, %	Рекомендации PGxWG AMP по диагностике
CYP2C9					
*1	81,31	96,38	30,13	66,24	Tier 1: *2, *3, *5, *6, *8, *11 Tier 2: *12, *13, *15
*2	9,59	18,2	17,23	0,97	
*3	7,76	14,82	14,11	0,7	
*29	0,98	1,91	1,88	0,04	
CYP2C19					
*1	52,99	77,63	49,11	28,52	Tier 1: *2, *3, *17 Tier 2: *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *35
*17	25,55	44,19	37,2	6,99	
*2	12,81	23,73	21,96	1,77	
*38	7,5	14,36	13,69	0,67	
*3	0,58	1,14	1,11	0,03	
CYP2D6					
*1	37,86	60,06	44,35	15,7	Tier 1: *2, *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *41 Tier 2: *7, *8, *12, *14, *15, *21, *31, *40, *42, *49, *56, *59
*2	18,13	32,06	27,84	4,22	
*4	15,29	27,48	24,42	3,06	
*35	8,98	16,64	15,32	1,32	
*41	7,37	13,87	12,99	0,88	
*10	3,68	6,5	5,64	0,86	
*33	1,91	3,71	3,6	0,11	
*9	1,51	2,94	2,86	0,08	
*3	1,12	2,19	2,14	0,06	
*6	0,9	1,76	1,73	0,04	
*39	0,85	1,58	1,45	0,13	
*59	0,68	1,32	1,28	0,04	

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: строки отсортированы по убыванию частоты аллели, зеленым цветом выделены аллели с встречаемостью менее 1%.

другую оптимальную панель диагностики, выведены на рисунке 1А. Аналогичная информация для *CYP2C19* и *CYP2D6* представлена на рисунке 1Б и в таблице 2 соответственно.

Большинство отличий характеризовалось перемещением аллели *29 в минимальный набор за счет преодоления ею порога распространенности 1%, причем в республиках Чувашия (6,32%) и Марий Эл (5,61%) наблюдали превышение порога 5%. Вместе с тем наблюдали и некоторые качественные различия: присутствие варианта *CYP2C9**11 у жителей Коми, *CYP2C9**12 — у жителей Дагестана и Чеченской Республики.

Для жителей значительного количества регионов России, охватывающих практически весь Центральный

и Северо-Западный федеральные округа, значительное количество регионов Северо-Кавказского округа и, в меньшей степени, другие макрорегионы, не актуально тестирование аллели *CYP2C19**3 даже в рамках расширенной панели, поскольку ее частота не преодолевает порог 0,5%. При этом в республиках Саха, Бурятия, Марий Эл, Башкортостан, Калмыкия, Тыва этот вариант обладает достаточной распространенностью, чтобы рекомендовать тестирование его носительства уже в рамках минимальной диагностической панели. В качественном отношении выделяются Ямало-Ненецкий автономный округ и Забайкальский край, в которых представлена аллель *CYP2C19**8 (AS = 0) с частотой 0,51 и 0,58% соответственно.

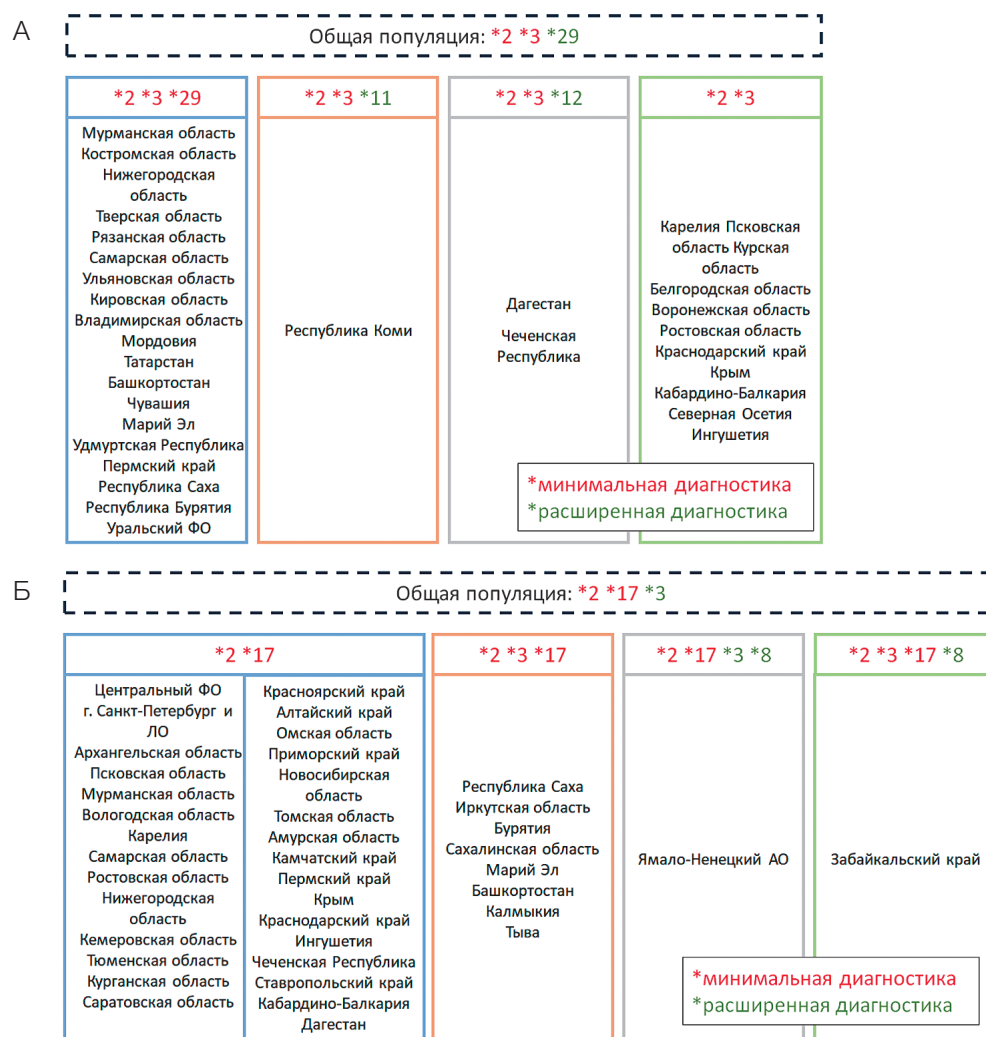


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Диагностические панели для генотипирования *CYP2C9* и *CYP2C19* у жителей РФ в отдельных регионах: А — аллельные варианты *CYP2C9*; в блоках выделены группы регионов и оптимальная диагностическая панель для них; Б — аллельные варианты *CYP2C19*; в блоках выделены группы регионов и оптимальная диагностическая панель для них; Уральский ФО — Уральский федеральный округ включает Курганскую, Свердловскую, Тюменскую, Челябинскую области и Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа; ЛО — Ленинградская область; Центральный ФО — Центральный федеральный округ, за исключением Орловской, Тамбовской, Липецкой, Брянской областей, которые не участвовали в анализе ввиду малого количества наблюдений

Ввиду высокого аллельного разнообразия *CYP2D6*, присутствия в популяционной структуре нескольких аллелей, распространенность которых составляет около 1%, полученное многообразие вариантов диагностических наборов ожидаемо в силу комбинаторных причин. Аллели *4, *10, *41 неизменно присутствовали в минимальном диагностическом наборе во всех исследуемых группах, в силу чего их можно считать наиболее значимыми в отношении генотипирования *CYP2D6* для российской популяции. Аллели *3, *6, *9, *59, как правило, присутствуют в одном из наборов. При этом некоторые регионы (республики Северная Осетия, Адыгея, Саха, Тыва, Калмыкия, в меньшей степени Бурятия) характеризовались меньшим генетическим разнообразием в отношении данного фермента, по этой причине представляется оправданным использование в них менее обширных диагностических панелей.

К отличиям качественного характера следует отнести присутствие аллелей *32 ($AS = 0,25$) и *7 ($AS = 0$) в некоторых субпопуляциях. *CYP2D6**32 встречался в республике Марий Эл в 0,85% случаев, Дагестане (0,75%), Кабардино-Балкарии (0,79%), Чувашии (0,67%), Чечне (1,43%) и Костромской области (0,52%). Значимое присутствие в аллельной структуре для *CYP2D6**7 было выявлено в Ингушетии (1,39%) и Чечне (1,64%).

В ряде исследованных нами выборок также были представлены редкие аллели *74 и *117 с неизвестной функцией, по причине чего они не были внесены в диагностические наборы. *CYP2D6**74 встречался в Хабаровском крае (0,53%), Пензенской (0,6%) и Калужской (0,52%) областях, Забайкальском (0,8%) и Камчатском (0,69%) краях. В свою очередь, носительство *CYP2D6**117 с частотой более 0,5% было зарегистрировано в некоторых северных регионах

Таблица 2. Диагностические панели для генотипирования *CYP2D6* у жителей отдельных регионов РФ

Регион	Минимальный диагностический набор аллельных вариантов	Расширенный диагностический набор
Общая популяция	*3, *4, *9, *10, *41	*6, *59
Курганская область	*3, *4, *10, *41	*6, *9, *59
Тульская область Владимирская область Саратовская область	*3, *4, *6, *9, *10, *41, *59	–
Республика Карелия Республика Башкортостан	*3, *4, *9, *10, *41, *59	*6
Смоленская область	*3, *4, *9, *10, *41	*59
Республика Мордовия	*3, *4, *6, *9, *10, *41	–
Ставропольский край Нижегородская область Белгородская область Калужская область Пензенская область Челябинская область Кемеровская область Архангельская область Ивановская область Тверская область Пермский край Алтайский край Иркутская область Забайкальский край Хабаровский край Ханты-Мансийский АО	*3, *4, *6, *9, *10, *41	*59
Ярославская область Амурская область	*4, *6, *9, *10, *41	*3
Марий Эл	*4, *10, *41	*3, *6, *9, *32
Костромская область	*3, *4, *9, *10, *41, *59	*6, *32
Мурманская область	*3, *4, *10, *41	*6, *9
Дагестан Кабардино-Балкария	*4, *10, *41	*6, *9, *32
Северная Осетия — Алания Адыгея	*4, *10, *41	*6, *9
Республика Ингушетия	*4, *7, *10, *41	–
Чувашская Республика	*4, *10, *41	*6, *9, *32, *59
Чеченская Республика	*4, *7, *10, *32, *41	–
Тыва	*4, *10, *41	–
Якутия Калмыкия	*4, *10, *41	*3, *9
Бурятия	*4, *10, *41	*3, *6, *9
Коми	*3, *4, *6, *9, *10, *41	–
Краснодарский край	*4, *6, *10, *41	*3, *59
Республика Крым Самарская область Оренбургская область Удмуртская Республика Сахалинская область	*4, *9, *10, *41	*3, *6, *59

Продолжение таблицы 2

Регион	Минимальный диагностический набор аллельных вариантов	Расширенный диагностический набор
Республика Татарстан Курская область Камчатский край	*4, *9, *10, *41	*3, *6
Новосибирская область Тюменская область	*4, *6, *9, *10, *41	*3, *59

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: «—» — отсутствие данных.

(Архангельская область — 0,58%, Вологодская область — 0,56%, Республика Карелия — 0,87%, Мурманская область — 0,53%), а также в Тюменской области (0,58%) и Пермском крае (0,68%).

Сопоставление с мировыми данными

Сравнение частот аллельных вариантов цитохромов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, выявленных в исследуемой популяции, с глобальными данными (рис. 2) демонстрировало сходство частотного распределения аллелей данных ферментов в популяционной

выборке РФ с таковым в общеевропейской популяции. Аллель CYP2C19*38 не учитывали в данном анализе, поскольку в более ранних номенклатурах она рассматривалась как субаллель дикого типа CYP2C19*1.001 [26] и по этой причине в используемых нами ресурсах о мировом аллельном распределении приравнивается к CYP2C19*1.

Присутствие в популяционной выборке РФ аллели CYP2C9*29 (около 1%), которая мало представлена в популяции европейцев (0,03%) и отсутствует в остальных биогеографических группах, за исключением восточноазиатской, где ее распространенность

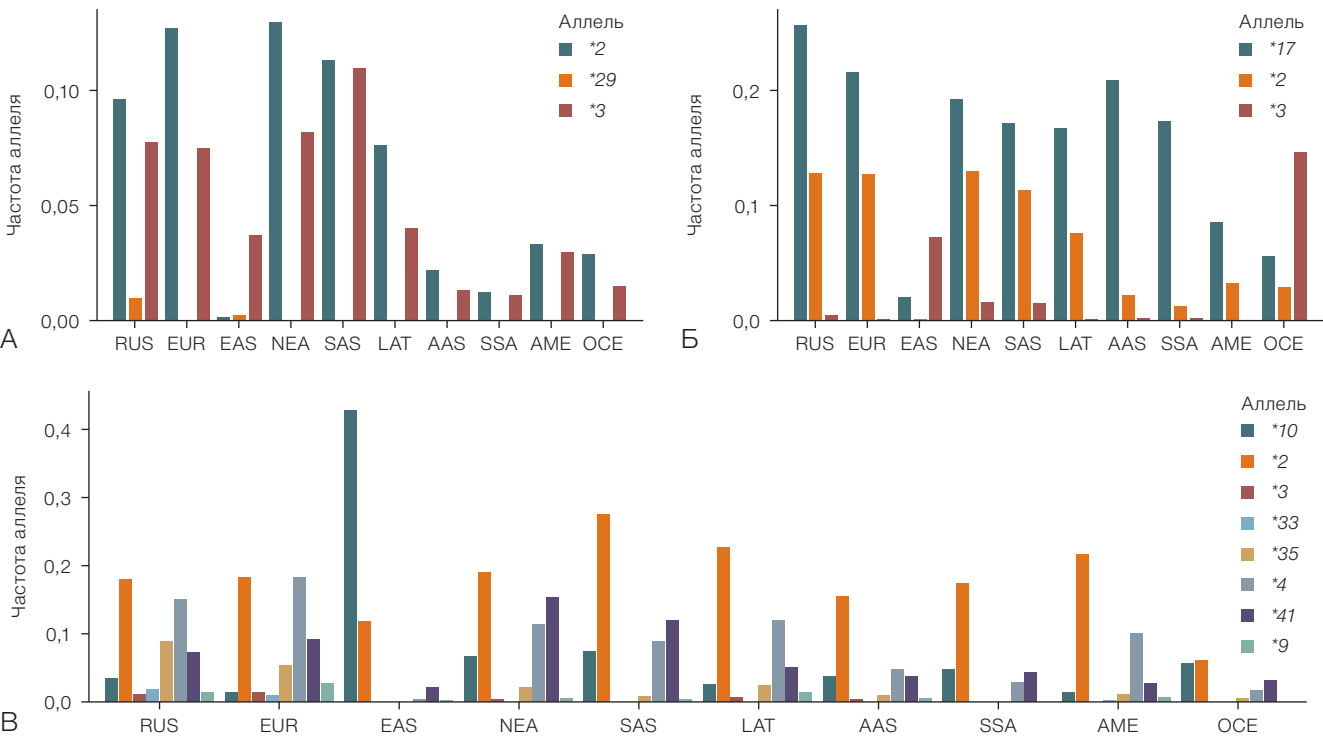


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Распределение аллелей изоферментов CYP2C9 (А), CYP2C19 (Б), CYP2D6 (В), встречающихся в российской популяции с частотой > 1%, в основных биогеографических группах: частоты аллелей (ось Y) представлены в абсолютных величинах; по оси X представлены популяции: RUS — российская (выборка настоящего исследования); EUR — Европы и жителей США европейского происхождения; EAS — восточноазиатская (Китай, Япония, Корея, частично Юго-Восточная Азия); NEA — ближневосточная (Ближний Восток, Кавказ, Северная Африка); SAS — южно- и центральноазиатская (Пакистан, Индия, Бангладеш); LAT — латиноамериканская, группы со смешанным индейским, европейским и африканским происхождением; AAC — афрокарибская; SSA — африканская к югу от Сахары; AME — коренные народы Северной и Южной Америки, OCE — коренное население Австралии, Океании и Новой Гвинеи

также невысока (0,22%), является наиболее заметным отличием российской выборки. Аллель *CYP2D6**10 в популяции РФ встречалась достоверно чаще, чем в европейской (3,7% против 1,57%, $p = 0,000$), что, вероятно, обусловлено ближневосточными (6,77%) и восточноазиатскими (42,84%) влияниями.

Типы метаболизма субстратов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*: общепопуляционная оценка и выделение регионов риска

В общей популяции генотип *CYP2C9*, соответствующий нормальному метаболизму его субстратов ($AS = 2$), встречался с частотой 66,34%, промежуточному метаболизму ($1 \leq AS < 2$) — 31,35%, медленному ($AS < 1$) — 2,31%. Таким образом, суммарно доля лиц, имеющих сниженную ферментную активность *CYP2C9*, составила 33,66%, то есть около $\frac{1}{3}$ населения. Региональное распределение доли лиц, имеющих сниженную ферментную активность *CYP2C9*, приведено на рисунке 4.

Исходя из полученных интервальных оценок могут быть выделены шесть субъектов, в которых частота носительства генотипа, ассоциированного со сниженным метаболизмом субстратов *CYP2C9*, достоверно выше общепопуляционной. Такими

регионами риска являются Чеченская Республика, Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Северная Осетия, Чувашия, Марий Эл, Удмуртская Республика, Татарстан. Напротив, благополучными с этой точки зрения являются республики Бурятия, Калмыкия, Тыва и Якутия. Для уточнения картины аллельного распределения в регионах риска проведено сравнение частот встречаемости вариантов *CYP2C9* с общепопуляционными оценками (рис. 3Б, 3В).

Полученные результаты продемонстрировали неоднородность выделенных нами регионов риска по внесемому вкладу тех или иных аллельных вариантов в повышение вероятности носительства сниженного метаболизма субстратов *CYP2C9*. Так, данный риск реализовался за счет увеличения частоты носительства аллели *CYP2C9**3 в республиках Чечня (18,89%, $p\text{-adj} = 9,4 \times 10^{-27}$), Кабардино-Балкария (12,68%, $p\text{-adj} = 3,8 \times 10^{-13}$), Дагестан (17,69%, $p\text{-adj} = 1,7 \times 10^{-89}$), Ингушетия (18,28%, $p\text{-adj} = 3,1 \times 10^{-40}$), Северная Осетия (11,04%, $p\text{-adj} = 9,3 \times 10^{-5}$), в дополнение к этому в Чечне и Дагестане несколько выше представленность аллели *CYP2C9**12 (0,71%, $p\text{-adj} = 2,1 \times 10^{-19}$ и 0,04%, $p\text{-adj} = 8,3 \times 10^{-22}$ соответственно). Вместе с тем аллель *CYP2C9**29 относительно высоко распространена в республиках

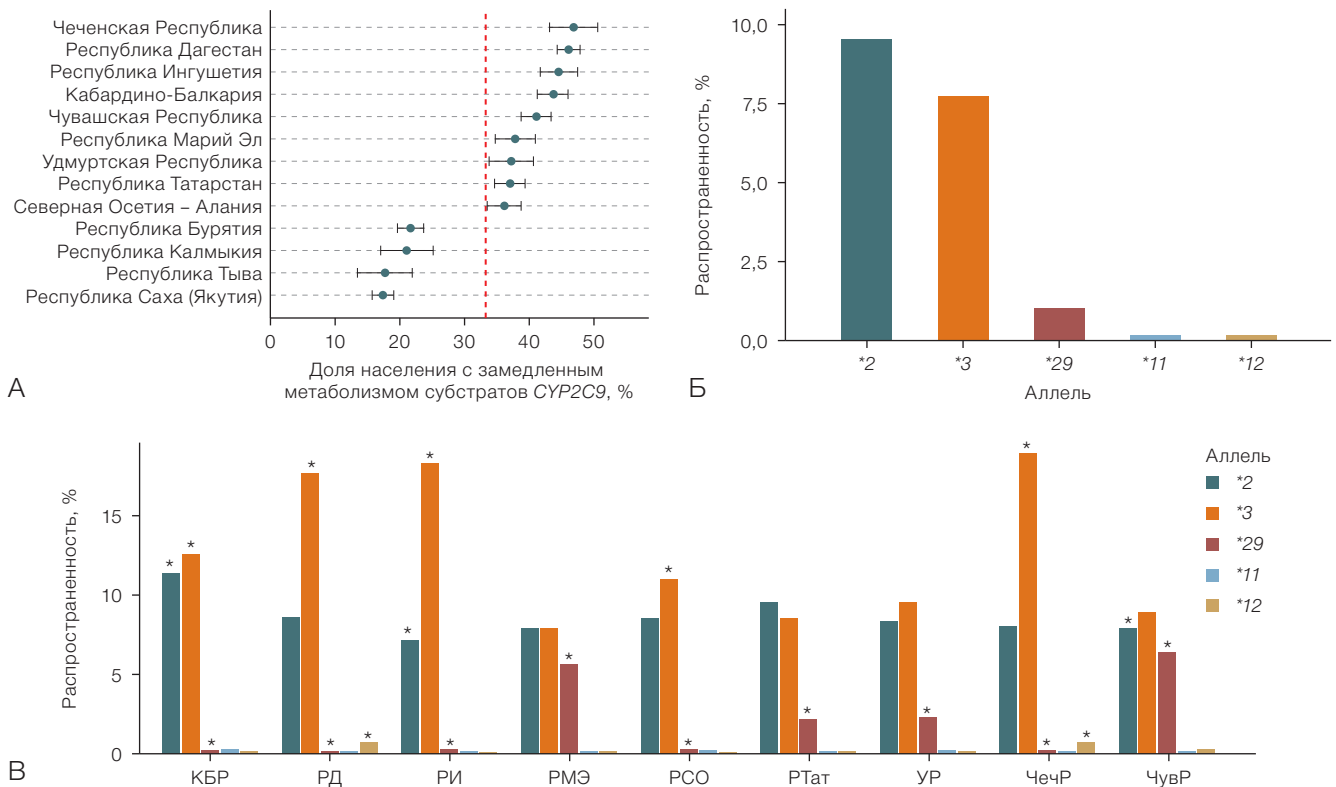


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Популяционные характеристики аллельного полиморфизма *CYP2C9*: А — региональное распределение доли носителей генотипов *CYP2C9*, соответствующих замедленному метаболизму субстратов фермента (представлены регионы с долей, отличающейся от популяционной); Б — популяционное аллельное распределение *CYP2C9*; В — аллельное распределение *CYP2C9* в регионах с увеличенной частотой носительства генотипов медленного/промежуточного метаболизма в сравнении с популяционным

Примечание: красная пунктирная линия отражает популяционную оценку; КБР — Кабардино-Балкарская Республика; РД — Республика Дагестан; РИ — Республика Ингушетия; РМЭ — Республика Марий Эл; РСО — Республика Северная Осетия — Алания; РТат — Республика Татарстан; УР — Удмуртская Республика; ЧечР — Чеченская Республика; ЧувР — Чувашская Республика «*» — частоты, статистически значимо отличающиеся от популяционных ($p\text{-adj} < 0,05$).

Марий Эл (5,61%, $p\text{-adj} = 1,1 \times 10^{-43}$), Чувашия (6,32%, $p\text{-adj} = 3,3 \times 10^{-104}$), Татарстан (2,15%, $p\text{-adj} = 2,5 \times 10^{-5}$), Удмуртия (2,17%, $p\text{-adj} = 0,009$), однако распространенность аллелей *2 и *3 в этих регионах сопоставима с общепопуляционной.

В исследованной нами выборке большинство людей имело нормальный (37,26%) или быстрый (30,38%) тип метаболизма субстратов CYP2C19. Доля носителей генотипов промежуточного метаболизма составляла 23,26%, сверхбыстрого (*17/*17) — 6,99%, медленного — 2,11%. Доли носителей генотипов замедленного и ускоренного метаболизма составляли 25,37 и 37,37% соответственно. Региональные различия долей

ускоренных и замедленных метаболизаторов представлены на рисунке 4А.

Республики Тыва, Якутия, Калмыкия и Бурятия характеризовались существенным снижением доли лиц с фенотипом ускоренного метаболизма и одновременным значительным увеличением процента замедленных метаболизаторов, последнее также справедливо в меньшей степени выраженности для Сахалинской, Иркутской и Новосибирской областей, а также Республики Карелия. Такие регионы, как Ингушетия, Чечня, Кабардино-Балкария, Дагестан, имели более низкие по сравнению с популяционными доли как ускоренных, так и замедленных метаболизаторов

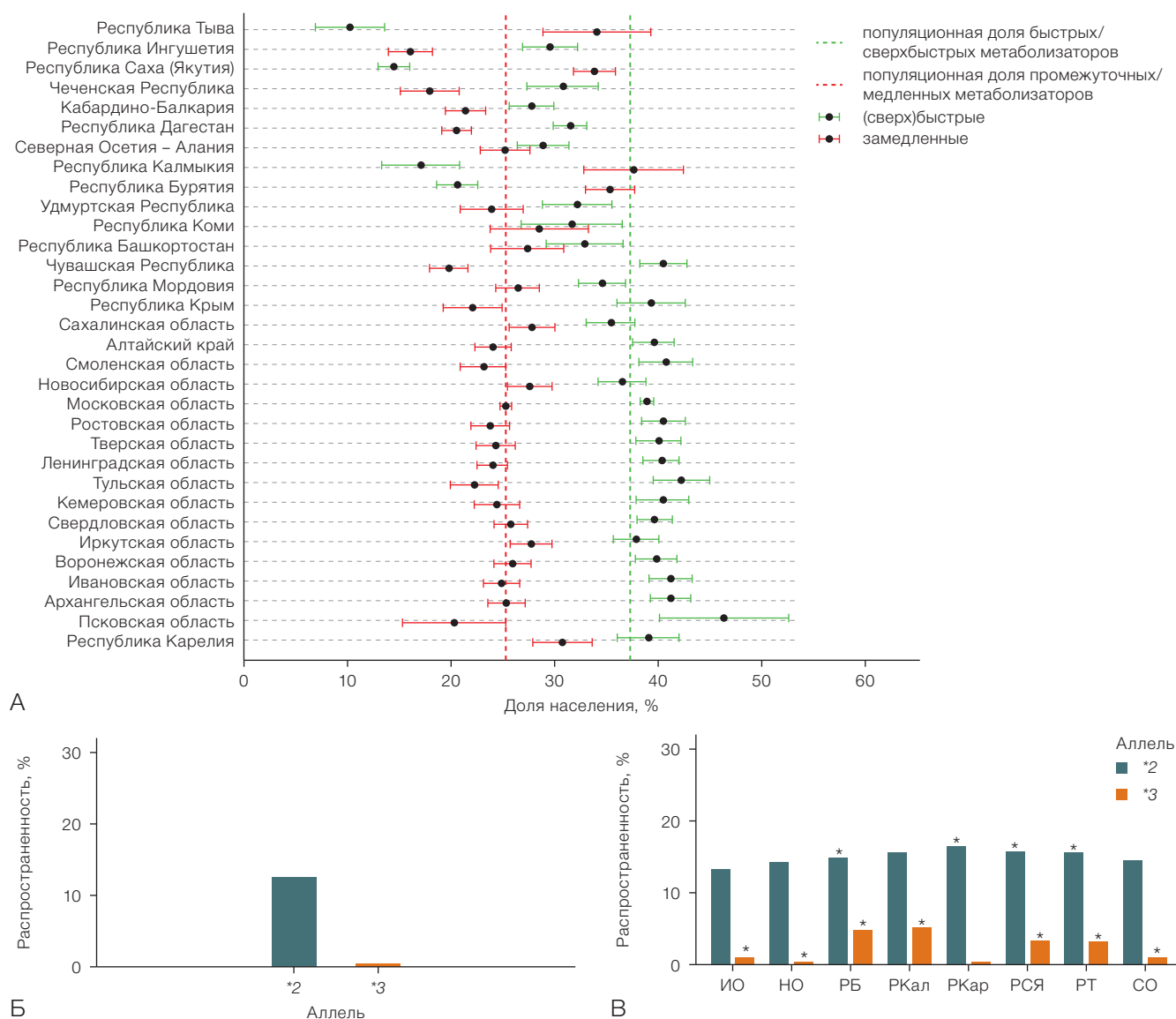


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Популяционные характеристики аллельного полиморфизма CYP2C19: А — региональное распределение метаболических фенотипов CYP2C19 (представлены регионы с долей, отличающейся от популяционной); Б — популяционное аллельное распределение CYP2C19; В — аллельное распределение CYP2C19 в регионах с увеличенной частотой носительства генотипов медленного/промежуточного метаболизма в сравнении с популяционным

Примечание: РТ — Республика Тыва; РСЯ — Республика Саха (Якутия); РКал — Республика Калмыкия; РБ — Республика Бурятия; РКар — Республика Карелия; СО — Сахалинская область; НО — Новосибирская область; ИО — Иркутская область «*» — частоты, статистически значительно отличающиеся от популяционных ($p\text{-adj} < 0,05$).

субстратов фермента CYP2C19. Увеличение представленности быстрого/сверхбыстрого фенотипа метаболизма наблюдали у жителей Чувашии, Алтайского края, Смоленской, Московской, Ростовской, Тверской, Ленинградской, Тульской, Кемеровской, Воронежской, Ивановской, Архангельской, Псковской областей.

Изменение доли носителей быстрого или сверхбыстрого метаболизма может быть реализовано только за счет изменения распространенности аллели *17, так как только она ассоциирована с увеличением ферментной активности CYP2C19. Для регионов с увеличенным носительством фенотипа замедленного метаболизма (Тыва, Якутия, Калмыкия, Бурятия, Карелия, Сахалинская, Новосибирская, Иркутская области) уточнялся характер аллельного распределения по сравнению с популяционным (рис. 4Б, 4В).

Полученные результаты распределения аллельных вариантов в регионах риска замедленного метаболизма субстратов CYP2C19 показывают, что данный риск реализуется не за счет присутствия редких аллелей в этих географических группах, а в силу большей представленности медленных аллелей, которые также распространены в общей популяции CYP2C19*3 и в меньшей степени CYP2C19*2.

Исследованная нами популяционная выборка характеризовалась нормальным метаболизмом

субстратов CYP2D6 в 91,72% случаев. Промежуточный тип метаболизма встречался в 4,32% наблюдений, сниженный — 3,97%. Доля замедленного метаболизма для популяции в целом составляла 8,29%; соответствующие данные представлены на рисунке 5А.

Низкий риск носительства генотипа, соответствующего замедленному метаболизму субстратов фермента, имели жители Тывы, Якутии, Калмыкии, Чувашии, Удмуртской Республики, Бурятии, Марий Эл, Башкортостана, Архангельской области. Несколько большую долю носителей промежуточного/медленного метаболизма регистрировали в Ростовской области (9,84%), Дагестане (10,17%) и Кабардино-Балкарии (10,05%). Аллельное распределение для CYP2D6 в этих регионах представлено на рисунках 5Б, 5В.

При сравнении встречаемости отдельных аллелей в регионах риска с общепопуляционными оценками было выявлено, что в Кабардино-Балкарской Республике выше встречаемость CYP2D6*41 (10,46%, $p\text{-adj} = 1,3 \times 10^{-5}$) и CYP2D6*10 (4,92%, $p\text{-adj} = 0,022$), в Республике Дагестан — аллелей CYP2D6*2 (20,96%, $p\text{-adj} = 1,5 \times 10^{-4}$) и CYP2D6*4 (17,98%, $p\text{-adj} = 1,5 \times 10^{-4}$). В Ростовской области после введения поправки на множественные сравнения различий встречаемости основных аллелей не выявлено.

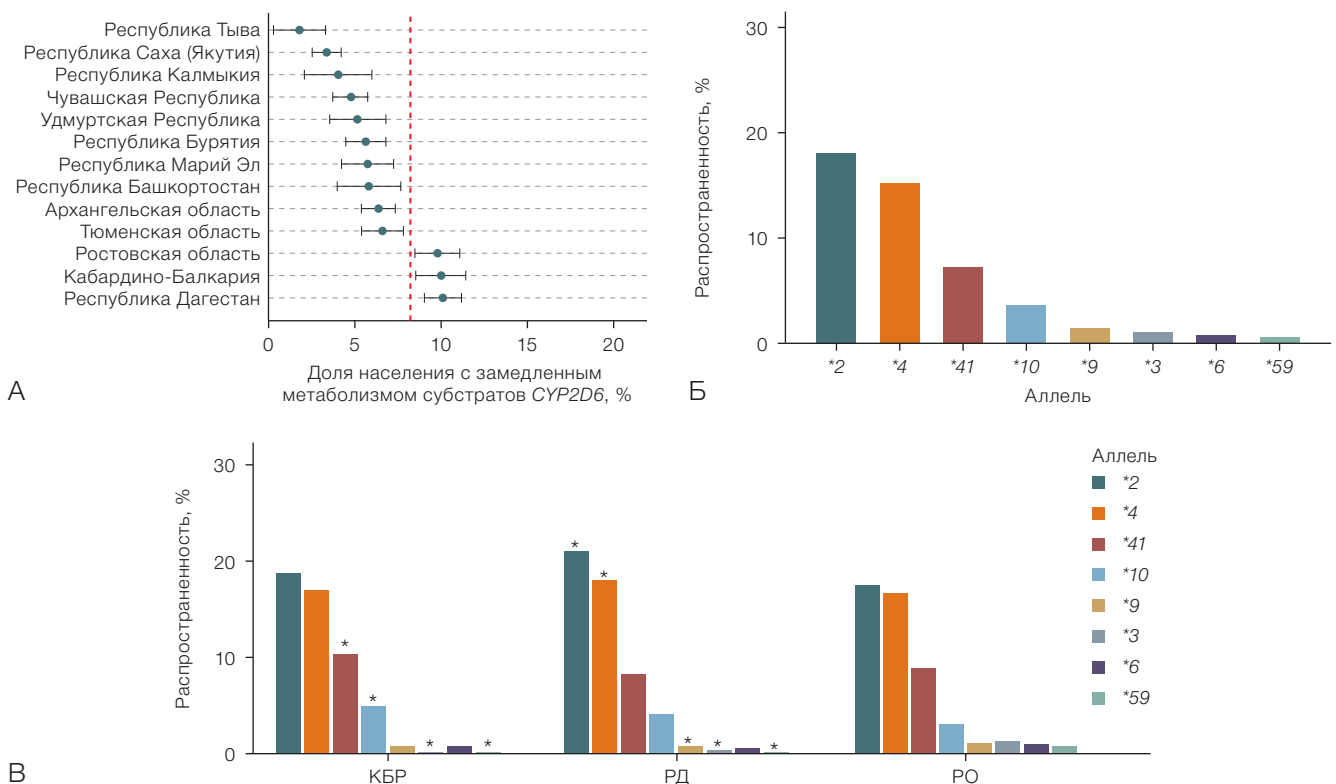


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Аллельное распределение для CYP2D6 в Ростовской области, Дагестане, Кабардино-Балкарии: А — региональное распределение доли носителей генотипов CYP2D6, соответствующих замедленному метаболизму субстратов фермента (представлены регионы с долей, отличающейся от популяционной); Б — популяционное аллельное распределение CYP2D6; В — аллельное распределение CYP2D6 в регионах с увеличенной частотой носительства генотипов медленного/промежуточного метаболизма в сравнении с популяционным; РО — Ростовская область; КБР — Кабардино-Балкарская Республика; РД — Республика Дагестан

Примечание: «*» — частоты, статистически значимо отличающиеся от популяционных ($p\text{-adj} < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования, полученные на крупной и репрезентативной популяционной выборке, вносят вклад в понимание аллельного полиморфизма *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* в российской популяции и создают предпосылки для спецификации объема фармакогенетического тестирования на региональном уровне. Широкое внедрение такого тестирования, являющегося неотъемлемой частью персонализированной медицины, невозможно без создания доступных инструментов диагностики, которые, в свою очередь, ограничиваются некоторым заранее определенным набором тестируемых вариантов. Наши результаты показывают, что наборы, сформулированные в рекомендациях AMP, не оптимальны для использования в российской клинической практике.

Предлагаемый AMP минимальный набор тестируемых аллелей для *CYP2C9* охватывает гаплотипы *2, *3, *5, *6, *8, *11, расширенный — *12, *13, *15 [11], при этом из них в российской популяции все варианты, кроме *2 и *3, имеют частоту встречаемости менее 0,5%, что делает тестирование их носительства нерациональным. Рекомендации AMP ориентированы в первую очередь на жителей Соединенных Штатов Америки и Европы, и включение большей части этих аллелей в данные рекомендации, вероятно, связано с относительно высокой их распространенностью у лиц африканского происхождения [6]. В свою очередь, *CYP2C9**29, встречающийся приблизительно у 2% населения России и сопровождающийся снижением ферментной активности *CYP2C9* (AS = 0,5), не включен даже в расширенный набор рекомендаций AMP.

В минимальный набор генотипирования *CYP2C19*, предлагаемый AMP, включены гаплотипы *2, *3, *17 [12]; при этом, согласно нашим данным, *CYP2C19**3 скорее требует включения в минимальную диагностическую панель лишь в некоторых регионах, но не в популяции в целом, так как распространенность составляет менее 1%. В силу отсутствия функциональной роли этот вариант не был нами включен в потенциальные диагностические панели для *CYP2C19*. Предлагаемые AMP аллели для расширенной диагностики (*4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *35) не преодолевают порога распространенности 0,5% в российской популяции, поэтому целесообразность их включения в расширенные отечественные диагностические наборы представляется сомнительной.

Для рекомендаций в отношении генотипирования *CYP2D6* областью пересечения является набор аллелей *2, *3, *4, *9, *10, *41. Гаплотипы *5, *6, *17, *29 не актуальны для российской популяции, однако входят в минимальный набор AMP [10], вероятно, также ввиду высокой встречаемости в африканской и латиноамериканской популяциях. Потенциальными кандидатами на включение в расширенный набор диагностической панели для российской популяции являются аллели *6 (AS = 0), *59 (AS = 0,5), так как они имеют не исключительно редкую встречаемость и характеризуются влиянием на ферментную активность. Из них в расширенном списке, предлагаемом AMP, присутствует только аллель *CYP2D6**59 и в то же время фигурирует

свыше десяти других аллелей, неактуальных для жителей России.

Региональные различия аллельной структуры отражают генетическую неоднородность населения РФ. В популяции жителей Республики Коми вариант *CYP2C9**11 (AS = 0,5) соответствовал критерию включения в расширенный диагностический набор (распространенность 0,71%). Указанный вариант, согласно мировым данным, встречается только у выходцев из Африки к югу от Сахары [21] и включен в минимальный набор AMP. Сходная ситуация наблюдается для варианта *CYP2C9**12 (AS = 0,5), встречающегося у жителей Дагестана (0,75%) и Чеченской Республики (0,72%) и не встречающегося в мировых популяциях, за исключением смешанной ближневосточной с крайне низкой (менее 0,1%) распространенностью [21].

Из крайне редко встречающихся в глобальных популяциях гаплотипов *CYP2C19* нами был обнаружен вариант *8 (AS = 0) у жителей Ямало-Ненецкого автономного округа (0,51%) и Забайкальского края (0,58%), при этом аллель совсем не встречается у лиц восточноазиатского происхождения, что можно было бы ожидать, принимая во внимание географию данных регионов, а его учет не рекомендован AMP даже в рамках расширенного набора. Гаплотипы *CYP2D6**32, *CYP2D6**74, *CYP2D6**117, представленные в отдельных регионах РФ, не входят в диагностические наборы AMP. *CYP2D6**32 характеризуется сниженной ферментной активностью (AS = 0,25) и встречается исключительно редко только в общеевропейской (0,3%), центрально-южноазиатской (0,2%) и южноафриканской (0,04%) популяциях⁹, при этом в Чеченской Республике его распространенность превышает 1%, в Марий Эл, Чувашии, Дагестане и Кабардино-Балкарии составляет 0,5–1%.

Для *CYP2D6**74 и *CYP2D6**117 функциональная роль не определена, однако, согласно рекомендациям CPIC, носители этих вариантов считаются промежуточными метаболиторами [22, 27]. Мы не включали их в рекомендуемые для диагностики панели ввиду недостаточно строгих свидетельств в пользу их функционального значения, однако по мере накопления данных позиция в отношении необходимости их учета может быть пересмотрена. *CYP2D6**74, встречающийся с частотой 0,5–0,6% в Хабаровском, Забайкальском и Камчатском краях, Пензенской, Калужской областях, не встречается ни в одной биогеографической группе, за исключением жителей Африки, а *CYP2D6**117 встречается исключительно у европейцев с частотой менее 1%¹⁰.

Наиболее крупные российские биотехнологические компании, изготавливающие реагентные компоненты для полимеразной цепной реакции, имеют в своей продуктовой линейке праймеры для определения носительства *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3. Таким образом, учет актуальных для российской популяции аллелей *CYP2C9**29 и, в меньшей степени, *CYP2C9**12 возможен только в рамках полногеномного секвенирования, но не рутинными средствами диагностики. Для *CYP2C19* доступный набор тестирования (*CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17) охватывает необходимый для большинства регионов набор вариантов, за исключением Ямало-Ненецкого автономного

⁹ PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org>

¹⁰ Там же.

округа и Забайкальского края, где относительную актуальность представляет тестирование носительства *CYP2C19**8 в рамках расширенной диагностики. Учитывая высокую вариабельность гена *CYP2D6*, объем диагностики также достаточно обширен и включает в себя установление носительства аллелей *3, *4, *10, *41, *6, *9, кроме того, частные лаборатории осуществляют определение делеции (*5) и дупликации гена. В оптимальный набор для тестирования населения РФ также следовало бы включить аллель *59, а в отдельных регионах — *32 и *7.

Важным ограничением нашего исследования является анализ только однонуклеотидных полиморфизмов и гаплотипов, предсказываемых на их основе. Структурные варианты, такие как крупные делеции (например, *CYP2D6**5) или вариации числа копий генов (например, *CYP2D6**1xN), не учитывались из-за невозможности точного определения копиности гена либо других крупных структурных вариаций по данным короткогодowego полногеномного секвенирования со средним покрытием 30–40x. Это могло привести к недооценке частот некоторых клинически значимых аллелей, где структурные варианты вносят существенный вклад в фенотип метаболизма. Согласно литературным данным, *CYP2D6**1xN распространен в восточноазиатской популяции [6], по этой причине можно было бы ожидать схожую картину в восточных регионах России.

Помимо этого, необходимо отметить, что предложенные региональные панели служат важной основой для персонализации фармакотерапии, однако их внедрение в клиническую практику требует предварительного клинко-экономического обоснования. Важно оценить баланс между затратами на генетическое тестирование и потенциальным ущербом от неучета функционально

значимых вариантов. Для препаратов с узким терапевтическим индексом предварительное генотипирование может быть экономически оправданным при благоприятном профиле переносимости и отсутствии серьезных угроз, при неэффективности — избыточен. Таким образом, при разработке клинических рекомендаций должны быть учтены не только популяционно-генетические данные, но и тяжесть и риски предотвращаемых неблагоприятных реакций, стоимостные параметры и клинические исходы для конкретных лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российская популяция в целом характеризуется сходством с общеевропейской в отношении аллельного полиморфизма *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, однако имеет отличительные черты как на общепопуляционном уровне, так и на уровне отдельных регионов, демонстрируя популяционную гетерогенность. Это подчеркивает важность не только разработки отечественных диагностических панелей, но и дифференцированного подхода к фармакогенетическому тестированию в разных биогеографических группах внутри страны. Установлена представленность исключительно редких по общемировым меркам аллелей *CYP2C9**29, *CYP2C9**11, *CYP2C9**12, *CYP2C19**8, *CYP2D6**32, *CYP2D6**7, *CYP2D6**74, *CYP2D6**117 в популяционной структуре либо в отдельных биогеографических группах Российской Федерации. Внедрение предложенных диагностических панелей в клиническую практику должно сопровождаться клинко-экономическим обоснованием для каждого препарата, чья эффективность или безопасность существенно зависят от генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*.

Литература / References

- Dawes M, Aloise MN, Ang S, Cullis P, Dawes D, Fraser R, et al. Introducing pharmacogenetic testing with clinical decision support into primary care: a feasibility study. *CMAJ Open*. 2016;4(3):E528–34. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20150070>
- Baltzer Houliand M, Hansen L, Iversen E, Rasmussen HB, Larsen JB, Jorgensen S, et al. Pharmacogenetic testing of *CYP2D6*, *CYP2C19* and *CYP2C9* in Denmark: Agreement between publicly funded genotyping tests and the subsequent phenotype classification. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2024;134(5):756–63. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13990>
- Barbarino JM, Whirl-Carillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. *WIREs*. 2018;10(4):e1417. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1417>
- Zhang H-F, Wang H-H, Gao N, Wei JY, Tian X, Zhao Y, et al. Physiological Content and Intrinsic Activities of 10 Cytochrome P450 Isoforms in Human Normal Liver Microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016;358(1):83–93. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233635>
- Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of *CYP2C9*: Functional and Clinical Considerations. *Journal of Personalized Medicine*. 2017;8(1):1. <https://doi.org/10.3390/jpm8010001>
- Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(4):688–700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
- Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI, Saber-Ayad M. From genes to drugs: *CYP2C19* and pharmacogenetics in clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1326776. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1326776>
- Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, ed. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);2012.
- Gong L, Klein CJ, Caudle KE, Moyer AM, Scott SA, Whirl-Carillo M, et al. Integrating Pharmacogenomics into the Broader Construct of Genomic Medicine: Efforts by the ClinGen Pharmacogenomics Working Group (PGxWG). *Clinical Chemistry*. 2025;71(1):36–44. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae181>
- Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Moyer AM, et al. Recommendations for Clinical *CYP2C9* Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2019;21(5):746–55. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.04.003>
- Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Scott SA, et al. Recommendations for Clinical *CYP2C19* Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2018;20(3):269–76. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.01.011>
- Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. *CYP3A4* and *CYP3A5* Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association

- for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2023;25(9):619–29.
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.06.008>
13. Gusakova M, Dzhumaniazova I, Zelenova E, Kashtanova D, Ivanov M, Mamchur A, et al. Prevalence of the cancer-associated germline variants in Russian adults and long-living individuals: using the ACMG recommendations and computational interpreters for pathogenicity assessment. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1420176.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420176>
 14. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennel T, Ruan J, Homer N, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009;25(16):2078–9.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
 15. Pedersen BS, Quinlan AR. Mosdepth: quick coverage calculation for genomes and exomes. *Bioinformatics*. 2018;34(5):867–8.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx699>
 16. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15(8):591–4.
<https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
 17. Najafov J, Najafov A. CrossCheck: an open-source web tool for high-throughput screen data analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):5855.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05960-3>
 18. Krusche P, Trigg L, Boutros PC, Mason CE, De La Vega FM, Moore BL, et al. Best practices for benchmarking germline small-variant calls in human genomes. *Nature Biotechnology*. 2019;37(5):555–60.
<https://doi.org/10.1038/s41587-019-0054-x>
 19. Liu Y, Lin Z, Chen Q, Chen Q, Sang L, Wang Y, et al. PAnno: A pharmacogenomics annotation tool for clinical genomic testing. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1008330.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1008330>
 20. Huddart R, Fohner AE, Whirl-Carillo M, Wojcik GL, Gignoux CR, Popejoy AB, et al. Standardized Biogeographic Grouping System for Annotating Populations in Pharmacogenetic Research. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105(5):1256–62.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1322>
 21. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(2):302–9.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
 22. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2023;114(1):51–68.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2903>
 23. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(1):37–44.
<https://doi.org/10.1002/cpt.597>
 24. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2022;112(5):959–67.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2526>
 25. Botton MR, Whirl-Carillo M, Del Tredici AL, Sangkuhl K, Cavallari LH, Agundez JAG, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(2):352–66.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
 26. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2023;114(1):51–68.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2903>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Юдин — концептуализация; Е.Д. Спектор — методология, создание рукописи; А.А. Мамчур — визуализация; М.В. Иванов — формальный анализ; С.И. Митрофанов — программное обеспечение; Л.П. Кузьмина — ресурсы; И.В. Бухтияров — проведение исследования; А.А. Кескинов — администрирование проекта; С.М. Юдин — руководство исследованием; Д.А. Каштанова — редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmmba.ru

Спектор Екатерина Дмитриевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>
ESpektor@cspfmmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
MIvanov@cspfmmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmmba.ru

Кузьмина Людмила Павловна, д-р мед. наук, профессор
Kuzmina@irioh.ru

Бухтияров Игорь Валентинович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-8317-2718>
Bukhtiyarov@irioh.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmmba.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
info@cspfmmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-364>

УДК 577.2



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ С АРОМАТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ У ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ

Е.Д. Спектор[✉], В.С. Юдин, А.А. Мамчур, А.М. Румянцева, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, Е.А. Снигирь, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, Д.А. Каштанова

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

Введение. Применение антиконвульсантов с ароматической структурой (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, фенитоин) сопряжено с риском развития тяжелых реакций гиперчувствительности, которые отчасти зависят от генотипов *HLA-B* и *HLA-A* (для карбамазепина/окскарбазепина). Метаболизм фенитоина и фосфенитоина осуществляется с участием *CYP2C9*, и при генетически обусловленной замедленной трансформации препарата увеличивается вероятность развития нежелательных явлений. Учет генотипа *CYP2C9* позволяет персонализировать дозирование препарата и улучшить переносимость лечения.

Цель. Оценка распространенности основных фармакогенетических вариантов, ассоциированных с ответом на антиконвульсанты с ароматической структурой, с географической стратификацией и выделением популяций риска, в которых потенциально оправдана фармакогенетическая оценка при назначении препаратов данного класса.

Материалы и методы. Исследование выполнено на образцах из выборки базы данных популяционных частот (GDB) ЦСП ФМБА России ($n = 120\,979$, охват — 82 субъекта РФ). Проведено полногеномное секвенирование образцов ДНК с дальнейшим анализом распространенности носительства *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01* и различных аллельных вариантов *CYP2C9* с расчетом индекса ферментной активности. Данные показатели сопоставлены в различных регионах РФ с выделением биогеографических групп риска.

Результаты. Вариант *HLA-B*15:02* имеет распространенность менее 1% во всех регионах РФ. В республиках Бурятия и Тыва наблюдается относительно высокая частота носительства *HLA-B*15:11* (1,3%, $p = 7,7 \times 10^{-5}$, и 3,46%, $p = 2,4 \times 10^{-3}$, соответственно, при популяционной 0,11%), в Пермском крае и республиках Калмыкия, Бурятия, Тыва, Саха — *HLA-A*31:01* (8,48%, $p = 0,042$; 8,79%, $p = 0,044$, 10,3%; $p = 3,4 \times 10^{-10}$; 20,44%, $p = 3,4 \times 10^{-10}$; 28,74%, $p = 5,4 \times 10^{-122}$, при популяционной 5,06%). В республиках Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария выше распространенность замедленного метаболизма фенитоина/фосфенитоина (46,4%, $p = 5,6 \times 10^{-36}$; 44,69%, $p = 1,7 \times 10^{-13}$; 43,83%, $p = 1,9 \times 10^{-16}$) за счет высокой распространенности *CYP2C9*3*. Республики Татарстан, Марий Эл, Чувашия также характеризуются высокой встречаемостью носителей аллелей замедленного метаболизма этих препаратов (37,06%, $p = 0,028$; 37,99%, $p = 0,031$; 41,2%, $p = 5,3 \times 10^{-10}$), но за счет наличия в генетической структуре повсеместно редкой аллели *CYP2C9*29*.

Выводы. Полученные результаты позволяют сформулировать регион-специфичные рекомендации по персонализации лечения антиконвульсантами с ароматической структурой. Для жителей Якутии, Тывы, Бурятии, Калмыкии, Пермского края оправдано тестирование носительства *HLA-A*31:01*, для жителей Тывы и Бурятии — дополнительно носительства *HLA-B*15:11* перед назначением карбамазепина и окскарбазепина. Генотипирование *CYP2C9* перед началом терапии фенитоином особенно важно для населения республик Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Татарстан, Марий Эл, Чувашия, но в целом может быть рекомендовано всем жителям России ввиду высокой распространенности аллелей, ассоциированных со сниженной и отсутствующей ферментной активностью.

Ключевые слова: антиконвульсанты; карбамазепин; ламотриджин; фенитоин; фармакогенетика; HLA-типирование; *CYP2C9*; персонализированная медицина; синдром Стивенса – Джонсона

Для цитирования: Спектор Е.Д., Юдин В.С., Мамчур А.А., Румянцева А.М., Иванов М.В., Митрофанов С.И., Снигирь Е.А., Кескинов А.А., Юдин С.М., Каштанова Д.А. Фармакогенетические факторы, определяющие метаболизм и безопасность антиконвульсантов с ароматической структурой у жителей России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):51–60. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-364>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения биоэтического комитета, поскольку не предполагало непосредственного взаимодействия с участниками и проводилось на основе вторичного анализа деперсонифицированных данных. Для создания базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Спектор Екатерина Дмитриевна espektor@cspfmba.ru

Статья поступила: 05.08.2024 **После доработки:** 25.09.2025 **Принята к публикации:** 22.10.2025 **Online first:** 20.11.2025

PHARMACOGENETIC FACTORS DETERMINING THE METABOLISM AND SAFETY OF AROMATIC ANTICONVULSANTS IN THE RESIDENTS OF RUSSIA

Ekaterina D. Spektor[✉], Vladimir S. Yudin, Aleksandra A. Mamchur, Antonina M. Rumyantseva, Mikhail V. Ivanov, Sergey I. Mitrofanov, Ekaterina A. Snigir, Anton A. Keskinov, Sergey M. Yudin, Daria A. Kashtanova

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

© Е.Д. Спектор, В.С. Юдин, А.А. Мамчур, А.М. Румянцева, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, Е.А. Снигирь, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, Д.А. Каштанова, 2025

Introduction. The use of aromatic anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, and phenytoin) is associated with the risk of severe hypersensitivity reactions, which are partly dependent on *HLA-B* and *HLA-A* genotypes (for carbamazepine/oxcarbazepine). Phenytoin and fosphenytoin are metabolized by *CYP2C9*; therefore, in the setting of genetically determined impaired drug tolerability, the likelihood of adverse events increases. Consideration of the *CYP2C9* genotype is important for developing personalized drug dosing schemes and improving treatment outcomes.

Objective. Assessment of the prevalence of major pharmacogenetic variants associated with response to aromatic anticonvulsants, with geographic stratification and identification of at-risk populations warranting preemptive genotyping prior to treatment initiation.

Materials and methods. The study was performed using samples from the Population Frequency Database (GDB) of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) of Russia ($n = 120,979$, covering 82 RF subjects). Whole-genome sequencing of DNA samples was conducted followed by an analysis of the carrier frequency of *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01*, and various allelic variants of *CYP2C9* with calculation of the enzyme activity score. These metrics were compared across different Russian regions, identifying high-risk biogeographic groups.

Results. The *HLA-B*15:02* variant showed a prevalence of less than 1% in all regions of the Russian Federation. A relatively high carrier frequency of *HLA-B*15:11* was observed in the Republics of Buryatia and Tyva (1.3%, $p = 7.7 \times 10^{-5}$ and 3.46%, $p = 2.4 \times 10^{-3}$, respectively, compared to a population frequency of 0.11%). The elevated frequencies of *HLA-A*31:01* were detected in Perm Krai and the Republics of Kalmykia, Buryatia, Tyva, and Sakha (Yakutia) (8.48%, $p = 0.042$; 8.79%, $p = 0.044$; 10.3%, $p = 3.4 \times 10^{-10}$; 20.44%, $p = 3.4 \times 10^{-10}$; 28.74%, $p = 5.4 \times 10^{-122}$, respectively, compared to a population frequency of 5.06%). The Republics of Dagestan, Ingushetia, and Kabardino-Balkaria showed a higher prevalence of impaired metabolism phenotype for phenytoin/phosphenytoin (46.4%, $p = 5.6 \times 10^{-36}$; 44.69%, $p = 1.7 \times 10^{-13}$; 43.83%, $p = 1.9 \times 10^{-16}$), primarily due to a high frequency of the *CYP2C9*3* allele. The Republics of Tatarstan, Mari El, and Chuvashia were also characterized by a high incidence of alleles associated with impaired metabolism of these drugs (37.06%, $p = 0.028$; 37.99%, $p = 0.031$; 41.2%, $p = 5.3 \times 10^{-10}$), attributable to the presence of the generally rare *CYP2C9*29* allele in their genetic structure.

Conclusions. The results obtained enable the formulation of region-specific recommendations for personalizing treatment with aromatic anticonvulsants. For residents of Sakha (Yakutia), Tyva, Buryatia, Kalmykia, and Perm Krai, testing for *HLA-A*31:01* carriage is justified. For residents of Tyva and Buryatia, additional testing for *HLA-B*15:11* carriage is warranted prior to the prescription of carbamazepine and oxcarbazepine. Before initiating phenytoin therapy, *CYP2C9* genotyping is particularly important for the populations of Dagestan, Ingushetia, Kabardino-Balkaria, Tatarstan, Mari El, and Chuvashia. However, this genotyping can be recommended for the entire population of Russia due to the high prevalence of alleles associated with reduced and absent enzyme activity.

Keywords: anticonvulsants; carbamazepine; lamotrigine; phenytoin; pharmacogenetics; HLA typing; *CYP2C9*; personalized medicine; Stevens–Johnson syndrome

For citation: Spektor E.D., Yudin V.S., Mamchur A.A., Rummyantseva A.M., Ivanov M.V., Mitrofanov S.I., Snigir E.A., Keskinov A.A., Yudin S.M., Kashtanova D.A. Pharmacogenetic factors determining the metabolism and safety of aromatic anticonvulsants in the residents of Russia. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):51–60. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-364>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require an approval of a bioethics committee, as not involving direct interaction with participants and using secondary analysis of anonymized data. For the creation of the Population Frequency Database (GDB) by the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the FMBA, voluntary informed consent for participation was obtained from all donors. The primary study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

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

✉ Ekaterina D. Spektor espektor@cspfmmba.ru

Received: 5 Aug. 2024 **Revised:** 25 Sep. 2025 **Accepted:** 22 Oct. 2025 **Online first:** 20 Nov. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Противоэпилептические препараты (ПЭП), или антиконвульсанты, являются широко используемой в неврологической и психиатрической практике группой лекарственных препаратов, применяющихся не только для контроля эпилептических приступов, но и при лечении мигрени¹, кластерной головной боли², нейропатической боли³, для коррекции психических и поведенческих расстройств при когнитивных расстройствах у пожилых людей⁴, а также в качестве стабилизаторов настроения и анксиолитических средств [1]. К препаратам, имеющим наиболее изученные фармакогенетические аспекты безопасности применения, относятся карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, фенитоин. Их объединяет наличие

бензольного кольца в химической структуре, в силу чего в англоязычной литературе их называют «ароматическими антиконвульсантами» [2]. Применение этой группы препаратов сопряжено с низким, но серьезным с клинической точки зрения риском развития реакций гиперчувствительности, в числе которых эпидермолитическая лекарственная реакция (ЭЛР) (синдром Стивенса – Джонсона (ССД)), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), системная лекарственная реакция с полиорганным поражением (англ. DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

ССД и ТЭН — острые тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся обширными поражениями кожи и слизистых оболочек, которые в настоящее время рассматриваются не как отдельные заболевания, а как различные стадии одного патологического

¹ Мигрень. Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов. Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ); 2020.

² Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. Департамент здравоохранения города Москвы; 2017.

³ Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российское общество по изучению боли; 2018.

⁴ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Российское общество психиатров; 2020.

процесса [3, 4]. Заболеваемость ССД составляет 2,5–9,2 чел/млн/год с летальностью 4,1–16,9%; ТЭН — 0,94–1,9 чел/млн/год с летальностью 14,8–29,9% [4]. Для DRESS-синдрома характерны распространенная (>50% площади тела) экзантематозная сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, эозинофилия и поражение внутренних органов [5]. Точная заболеваемость DRESS неизвестна, и для популяции лиц, получающих фармакотерапию, оценивается в 1 случай на 10 000 экспозиций, летальность по разным оценкам составляет от 3,8 до 10–20% [6, 7]. Ламотриджин входит в пятерку лекарственных средств с наиболее сильной ассоциацией с летальными исходами при развитии синдрома DRESS [8]. Кроме того, он занимает второе место среди препаратов, наиболее часто провоцирующих развитие этого синдрома [1].

Генетическая предрасположенность играет большую роль в вероятности реализации вышеуказанных аллергических реакций и связана с носительством определенных аллелей человеческих лейкоцитарных антигенов А и В (англ. *HLA-A*, *HLA-B*, Human Leukocyte Antigens), которые входят в состав большого кластера генов, называемого главным комплексом гистосовместимости. Высокий уровень доказательности установлен для ассоциации развития ЭЛП/DRESS при приеме фенитоина, ламотриджина, карбамазепина и окскарбазепина с носительством *HLA-B*15:02* (1A) [9, 10], а также для связи карбамазепин-индуцированных ЭЛП/DRESS с носительством *HLA-A*31:01* (1A), *HLA-B*15:11* (1A) и *HLA-B*40:01* (2A) [10, 11].

В настоящее время существуют два источника фармакогенетических рекомендаций для принятия решений о назначении ПЭП с ароматической структурой: рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (англ. CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) [9, 11] и рекомендации Датской рабочей группы по фармакогенетике (англ. DPWG, Dutch Pharmacogenetics Working Group) [10]. Согласно CPIC у «наивных» в отношении карбамазепина, окскарбазепина или фенитоина пациентов — носителей аллели *HLA-B*15:02* следует избегать назначения данных препаратов; в случае применения пациентом целевого препарата на протяжении трех месяцев и более без развития кожных реакций терапия может быть продолжена независимо от генотипа *HLA-B*, поскольку индуцированные ЭЛП развиваются, как правило, в течение первых 4–28 дней лечения [9, 11]. Аналогичный алгоритм принятия решений рекомендован для назначения карбамазепина при носительстве *HLA-A*31:01*: избегать назначения носителям аллели, за исключением ситуаций, когда карбамазепин применяется в течение трех месяцев и более [11].

DPWG регулирует более широкий перечень ситуаций, и при носительстве *HLA-B*15:02* не рекомендуется прием ламотриджина, тогда как прием карбамазепина не рекомендуется при носительстве упомянутых в CPIC *HLA-B*15:02* и *HLA-A*31:01*, а также *HLA-B*15:11* [10].

Фенитоин и его более редко используемый предшественник фосфенитоин имеют достаточно узкое терапевтическое окно. Профиль его переносимости, помимо обсужденных выше аллергических реакций,

отличает достаточно широкий спектр нежелательных явлений, в числе которых токсические эффекты в отношении центральной нервной системы, тошнота, рвота, гиперплазия десен, остеомалация, угнетение кроветворения, когнитивные нарушения [9]. Риск их развития во многом зависит от скорости биотрансформации препарата, которая осуществляется изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Существует множество аллельных вариантов гена *CYP2C9*, каждый из которых определяет прогнозируемую активность кодируемого фермента. Для описания влияния на ферментную активность отдельной аллели (гаплотипа) используется система оценки Activity Score (AS), согласно которой выделяют гаплотипы с нормальной (AS = 1), сниженной (AS = 0,5) и практически отсутствующей (AS = 0) активностью. Аннотация аллелей приведена в базе PharmGKB [12]. Наиболее распространенными вариантами являются *CYP2C9*1* (AS = 1), *CYP2C9*2* (AS = 0,5) и *CYP2C9*3* (AS = 0). Клинически значимый фенотип метаболизма определяется на основе диплоидного генотипа пациента, то есть по сумме показателей AS двух унаследованных аллелей. В соответствии с международными рекомендациями суммарный показатель позволяет классифицировать тип метаболизма на следующие фенотипические группы: нормальный (AS = 2), промежуточный ($1 \leq AS < 2$) и медленный (AS < 1). В рекомендациях CPIC регламентируется режим поддерживающего дозирования препарата в зависимости от типа метаболизма: при промежуточном типе с AS = 1 показано сокращение стандартной поддерживающей дозы на 25%, при медленном типе — на 50% при неизменном нагрузочном режиме дозирования [9].

Таким образом, учет фармакогенетических особенностей пациентов при назначении ПЭП с ароматической структурой позволяет осуществлять контроль рисков серьезных нежелательных явлений, развивающихся по механизму гиперчувствительности, а также прогнозировать скорость метаболизма отдельных препаратов и на основании этой информации подбирать режим дозирования, улучшая прогноз переносимости лечения.

Цель исследования — оценка распространенности основных фармакогенетических вариантов, ассоциированных с ответом на ПЭП с ароматической структурой, с географической стратификацией и выделением популяций риска, в которых потенциально оправдана фармакогенетическая оценка при назначении препаратов данного класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России⁵. Объем выборки составил 120 979 человек (58 339 (48,2%) мужчин, средний возраст $50,1 \pm 14,1$ года ($M \pm \sigma$) из 82 субъектов Российской Федерации). В анализе регионального распределения частот аллельных вариантов объединены участники из г. Москвы и Московской области, г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, г. Севастополя и Республики

⁵ База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 3.10.2024.

Крым. Условия набора участников GDB описаны в одной из ранее опубликованных работ [13]. Для сравнительного анализа отобраны регионы, объем наблюдений в которых составляет 250 человек и более.

Выделение и секвенирование ДНК

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови проведено с помощью набора для выделения высокомолекулярной ДНК с магнитными частицами MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированных станций. Пробоподготовку полногеномных библиотек осуществляли с применением набора реагентов Illumina DNA Prep согласно рекомендациям производителя (Document No. 1000000025416 v10, Illumina, США) и набора индексов IDT-ILMN Nextera DNA UD Indexes Set A и Set B, с дальнейшим контролем качества. Полногеномное секвенирование выполнено на приборе Illumina NovaSeq 6000 с использованием набора реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о.

На этапе демультипликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq2 v2.20.0.422⁶. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7⁷, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9⁸. Прочтения выравнивались на референсный геном GRCh38.d1.vd1⁹ с помощью программно-аппаратной платформы Illumina DRAGEN Bio-IT Platform v07.021.510.3.5.7¹⁰. Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9¹¹, samtools v1.13 [14] и mosdepth v0.3.1 [15]. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам, в том числе по количеству дублированных прочтений на геном, по количеству невыровненных прочтений и т.п. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30х. Поиск малых генетических вариантов (до 50 п.н.) осуществлялся с помощью программного обеспечения Illumina Strelka2 v2.9.10 [16]. Проверка выборки на наличие в ней дубликатов проводилась с помощью программы Picard CrosscheckFingerprints [17] со встроенным map-файлом. Используемый пайплайн биоинформатической обработки валидирован (F-мера = 99,83%) на эталонном геноме HG001, предоставленном консорциумом Genome In A Bottle (GIAB) (v.3.3.2) [18].

Отбор фармакогенетических вариантов и статистический анализ данных

Отбор фармакогенетических вариантов для анализа осуществлялся по критерию вхождения в существую-

щие клинические рекомендации по фармакогенетике (CPIC или DPWG). Данному критерию соответствовали аллельные варианты человеческого лейкоцитарного антигена *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01* и ген изофермента цитохрома *CYP2C9*. Установление гаплотипа *CYP2C9* проводилось с применением алгоритма Panno, находящегося в открытом доступе¹². Было выполнено нефазированное HLA-типирование по шести основным локусам с использованием биоинформатических инструментов xHLA [04.10.2017] (по версиям двух баз данных IPD-IMGT/HLA: 3.22.0 [10.2015] и 3.45.1 [08.2021]) и HLAscan v2.1.4 [04.12.2019] (версия базы данных IPD-IMGT/HLA — 3.21.0 [07.2015]). Для каждой аллели устанавливалась частота встречаемости и 95% доверительный интервал (ДИ), рассчитанный методом Вильсона. В соответствии с аннотацией аллелей *CYP2C9*, приведенной в PharmGKB [13], для каждого наблюдения в выборке был рассчитан индекс активности *CYP2C9*. Дальнейший тип метаболизма субстратов фермента определялся на основании AS в соответствии с принятыми алгоритмами, и вычислялась доля лиц в популяции, требующая персонализированного дозирования фенитоина/фосфенитоина в соответствии с рекомендациями CPIC [9], а также суммарная доля лиц с промежуточным и медленным метаболизмом, которая далее обозначена как группа «замедленный метаболизм».

Статистический анализ данных производился с использованием языков программирования Python, версия 3.9. Для сравнения частот носительства HLA-аллелей и долей замедленных метаболизаторов субстратов *CYP2C9* между регионами и популяционными значениями использовался z-тест для пропорций. Для коррекции на множественное тестирование применен метод Бенджамини — Хохберга, контролирующий частоту ложных открытий (False Discovery Rate, FDR) на уровне 5%. Достоверность ассоциаций устанавливалась при значении $p < 0,05$ либо интервальным методом при отсутствии пересечения доверительным интервалом определенного критического значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Риск развития тяжелых реакций гиперчувствительности при приеме противоэпилептических препаратов с ароматической структурой в популяции

Абсолютные значения и процентные частоты встречаемости аллелей риска *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01* составили 22 (0,01%), 134 (0,06%) и 6122 (2,53%) соответственно. При этом доля носителей этих аллелей оценивалась в 0,02% (*HLA-B*15:02*), 0,11% (*HLA-B*15:11*) и 5,06% (*HLA-A*31:01*). Наличие хотя бы одной аллели риска наблюдали у 5,18% населения

⁶ bcl2fastq and bcl2fastq2 Conversion Software Downloads. URL: https://emea.support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/bcl2fastq-conversion-software/downloads.html

⁷ Sequencing Analysis Viewer Support. URL: https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/sequencing_analysis_viewer_sav.html

⁸ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

⁹ GDC Reference Files | NCI Genomic Data Commons. URL: <https://gdc.cancer.gov/about-data/gdc-data-processing/gdc-reference-files>

¹⁰ DRAGEN secondary analysis | Software for NGS data analysis. URL: <https://www.illumina.com/products/by-type/informatics-products/dragen-secondary-analysis.html>

¹¹ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

¹² Panno: A Pharmacogenomics Annotation Tool for Clinical Genomic Testing. URL: <https://github.com/PreMedKB/Panno.git>

преимущественно за счет *HLA-A*31:01*, так как остальные аллели отличаются крайне редкой встречаемостью в популяции. При оценке регионального распределения носительства аллелей риска были выявлены регионы как со статистически значимо более низкой, так и более высокой частотой носительства. В таблице 1 приведены данные по регионам, встречаемость аллелей риска ЭЛП/DRESS в которых была более высокой по сравнению с популяционной.

Для *HLA-B*15:02* в целом по популяции характерна крайне редкая встречаемость, и в 53 из 68 регионов данная аллель не встречалась вовсе. Самая высокая по стране частота наблюдалась в Республике Калмыкия (0,52%, $p\text{-adj} = 0,21$). Для аллелей *HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01* могут быть выделены регионы риска, которые отчасти совпадают (табл. 1). В 33 регионах вариант *HLA-B*15:11* не встречался. Оценка риска наличия одной из аллелей риска по регионам проиллюстрирована рисунком 1. Согласно интервальной оценке в республиках Саха (Якутия), Тыва, Бурятия, Калмыкия и Пермском крае достоверно выше риск носительства аллелей *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11* или *HLA-A*31:01*.

Метаболизм фенитоина в популяции

Информация о генотипе цитохрома CYP2C9 была доступна для 119 422 участников (48,4% мужчин). На рисунке 2 представлены частотные распределения наиболее распространенных аллелей, индекса активности фермента и типов метаболизма в популяции. Аллельные варианты *1 (референсный), *2 и *3 охватывают 99% всех встречающихся аллелей (рис. 2А).

Около 1/3 (33,6%) населения имеет замедленный (промежуточный или медленный) метаболизм субстратов CYP2C9, однако медленный тип метаболизма встречается достаточно редко (в 2% случаев). В таблице 2 приведены показатели по регионам со статистически

значимо большей или меньшей встречаемостью замедленных метаболизаторов субстратов CYP2C9.

Ряд республик Северного Кавказа (Кабардино-Балкария, Ингушетия, Дагестан), республики Татарстан, Марий Эл и Чувашия можно охарактеризовать как регионы риска плохой переносимости при лечении фенитоином/фосфенитоином, а также других лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C9, которые не рассматриваются в настоящем исследовании. Напротив, в Якутии, Тыве, Калмыкии, Бурятии и Кемеровской области сниженная ферментная активность CYP2C9 встречается относительно редко.

Чтобы выяснить причину отличий регионов риска от популяции, мы проанализировали структуру аллельных вариантов CYP2C9. Различия могли быть вызваны либо повышенной частотой аллелей *2 и *3, либо наличием редких аллелей, характерных для конкретных регионов. Варианты, распространенность которых превышает 1% в регионе, приведены в таблице 3 в сравнении с общепопуляционными значениями.

Таким образом, повышенная частота носителей генотипов замедленного метаболизма субстратов CYP2C9 в Кабардино-Балкарии, Ингушетии и Дагестане реализуется за счет увеличения частоты встречаемости варианта CYP2C9*3, соответствующего крайне низкой ферментной активности. В Татарстане, Марий Эл и Чувашии наблюдается другая картина: при частоте аллелей *2 и *3, сопоставимой с таковой в популяции, основную роль играет относительно высокая распространенность аллели *29, которая обуславливает сниженную ферментную активность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования позволили как выявить общепопуляционные тенденции и риски, связанные с приемом ПЭП, так и произвести стратификацию популяции, выделив биогеографические

Таблица 1. Регионы с высокой встречаемостью аллелей риска развития эпидермолитической лекарственной реакции и DRESS-синдрома

Аллельный вариант	Носительство в популяции, %	Регионы с более высокой встречаемостью	Носительство в регионе, %	$p\text{-adj}$
<i>HLA-B*15:02</i>	0,02	нет	н/п	н/п
<i>HLA-B*15:11</i>	0,11	Республика Бурятия	1,3	$7,7 \times 10^{-5}$
		Республика Тыва	3,46	$2,4 \times 10^{-3}$
		Республика Саха (Якутия)	0,68	$3,2 \times 10^{-3}$
<i>HLA-A*31:01</i>	5,06	Пермский край	8,48	0,042
		Республика Калмыкия	8,79	0,044
		Республика Бурятия	10,3	$3,4 \times 10^{-10}$
		Республика Тыва	20,44	$3,4 \times 10^{-10}$
		Республика Саха (Якутия)	28,74	$5,4 \times 10^{-122}$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: $p\text{-adj}$ — скорректированное значение p (False Discovery Rate Бенджамини — Хохберга); н/п — не применимо.

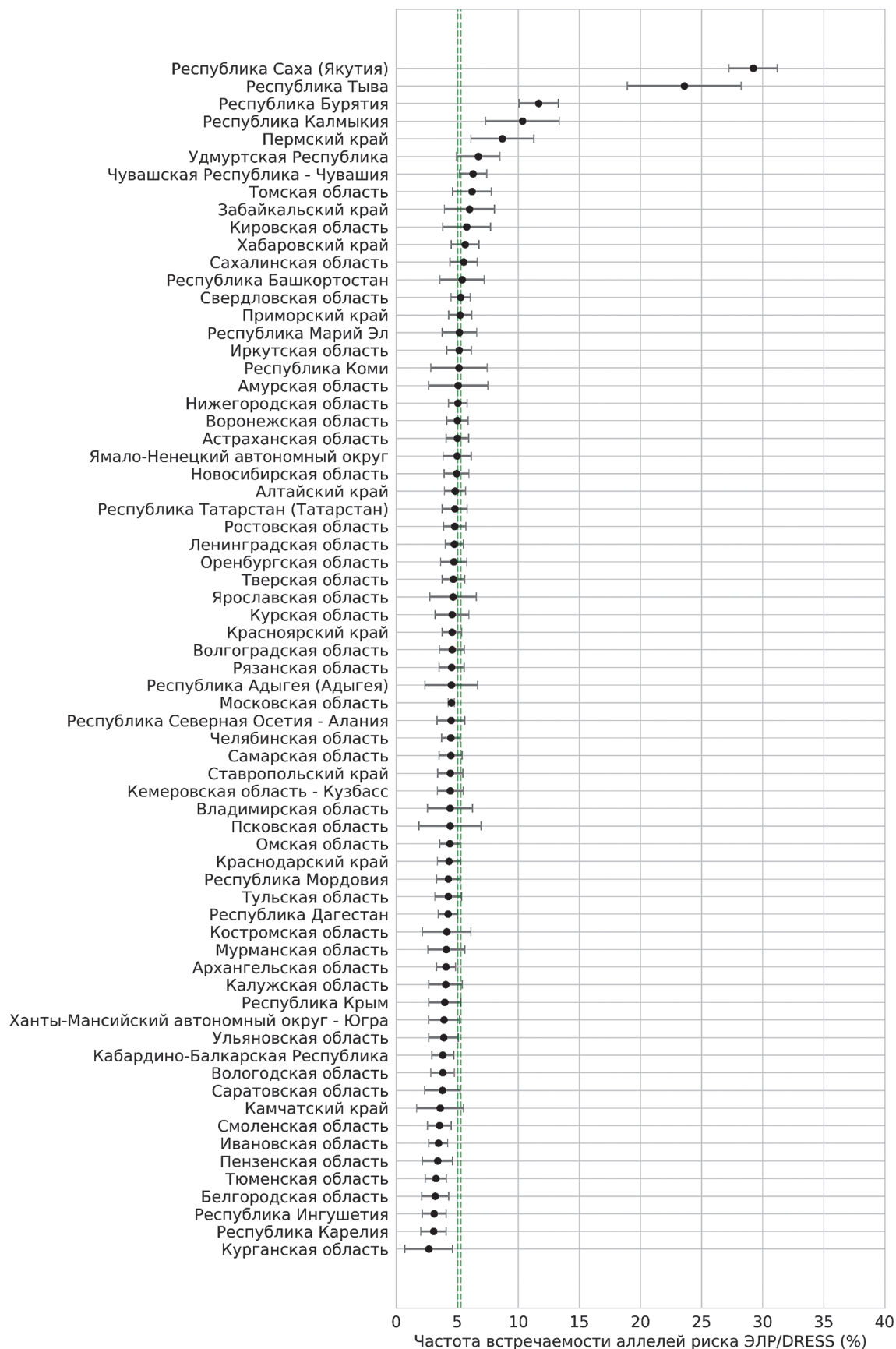


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Частота встречаемости аллелей риска (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11* или *HLA-A*31:01* суммарно) в регионах РФ: двойная пунктирная линия представляет 95% ДИ распространенности в общей популяции

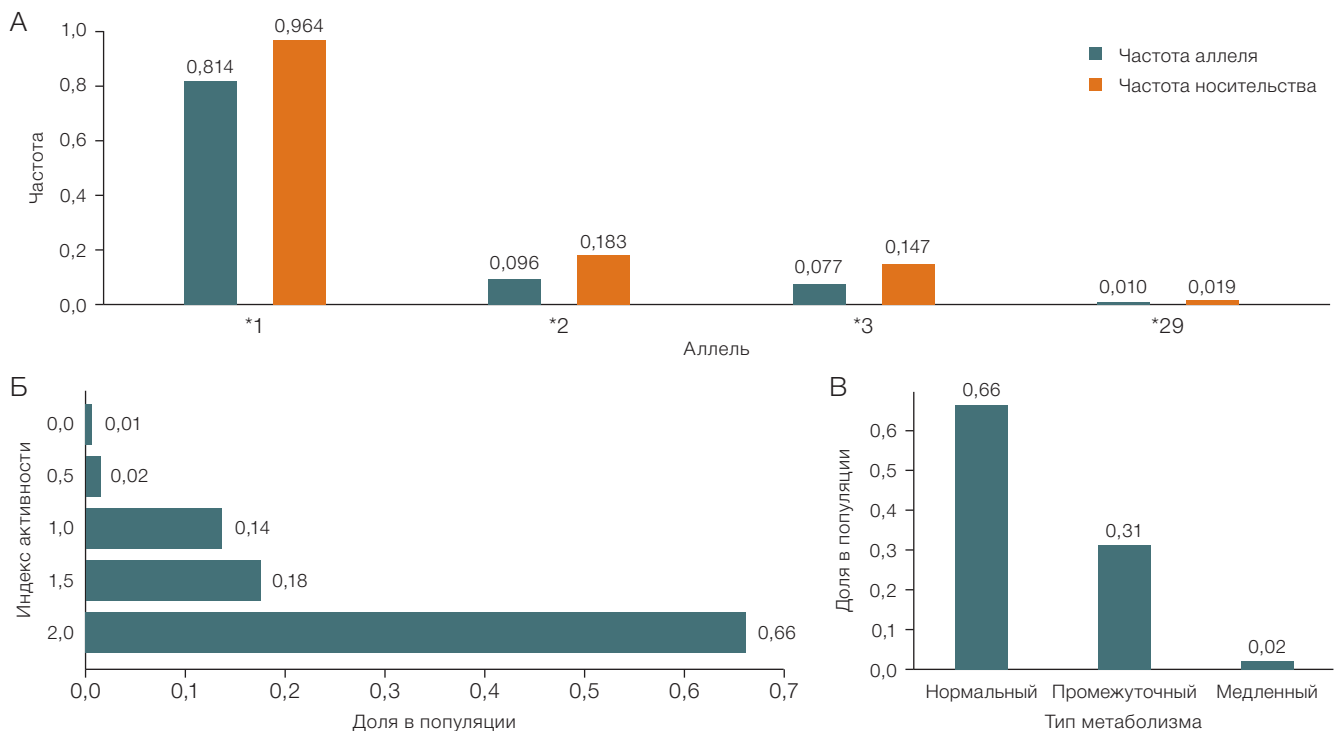


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Общепопуляционная характеристика генетики *CYP2C9*: А — распространенность наиболее часто встречающихся аллелей; В — распределение индекса активности, предсказанного на основании генотипа; С — распределение типов метаболизма

группы, в отношении которых требуется особая осторожность при назначении антиконвульсантов с ароматической структурой. В целом популяцию Российской Федерации можно охарактеризовать как имеющую низкий риск развития тяжелых токсико-аллергических реакций, таких как синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и синдром DRESS, при приеме ПЭП с ароматической структурой. Вместе с тем установлен умеренный риск промежуточного типа метаболизма фенитоина и сопряженной с ним потребности в сокращении поддерживающей дозы препарата на 25% [9]. Отсутствие учета этого фактора потенциально влечет за собой ухудшение переносимости лечения, временные и финансовые затраты, связанные со сменой ПЭП, а также возможное формирование лекарственной резистентности, вызванное этим процессом [19].

Население таких регионов, как Саха (Якутия), Тыва, Бурятия, Калмыкия, а также, в меньшей степени, Пермский край могут быть выделены как популяции высокого риска носительства аллельных вариантов, ассоциированных с тяжелыми реакциями гиперчувствительности при приеме карбамазепина и окскарбазепина за счет относительно высокой распространенности вариантов *HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01*, однако в отношении ламотриджина и фенитоина такого вывода сделать нельзя, поскольку для реакций гиперчувствительности на эти препараты на данный момент имеется достоверная ассоциация только с аллелью *HLA-B*15:02*, которая во всех биогеографических группах встречается с частотой менее 1%. По данным литературы, аллели *HLA-B*15:02* и *HLA-A*31:01*

являются глобально редкими, однако частота их носительства имеет зависимость от происхождения. Повышенная встречаемость варианта *HLA-B*15:02* описана у коренных жителей Восточной Азии (6,9%), Австралии и Океании (5,4%), Южной/Центральной Азии (4,6%), а варианта *HLA-A*31:01* — у лиц европейского происхождения (3%) и испаноязычного населения Южной Америки (6%), а также в некоторых популяциях Восточной Азии (до 8%) [11]. В то же время выделенные нами регионы риска развития ЭЛП/DRESS неоднородны в отношении структуры аллелей, за счет которых этот риск реализуется. Для профилактики развития тяжелых реакций гиперчувствительности при приеме карбамазепина/окскарбазепина в республиках Саха (Якутия), Калмыкия и в Пермском крае представляется достаточным предварительное тестирование на носительство *HLA-A*31:01*, в республиках Тыва и Бурятия — на *HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01* с дальнейшим принятием решений на основании действующих рекомендаций CPIC [11], однако точное определение оптимального объема диагностики возможно после клинико-экономического анализа.

Структура аллельных вариантов *CYP2C9* в популяции подчеркивает специфику Российской Федерации. С одной стороны, лидирующими аллельными вариантами, кроме «дикого» типа (*1), являются *2 и *3, что соответствует глобальной структуре и учитывается в рекомендованной диагностической панели определения генотипа фермента [21]. Частота *CYP2C9*2* (0,096) несколько выше, чем в европейской популяции (0,076), и ближе всего по своему значению к аналогичному показателю ближневосточной популяции (0,083) [12,

Таблица 2. Сравнительный анализ распространенности различных фенотипов метаболизма субстратов *CYP2C9* в регионах с отклоняющейся от общепопуляционной частотой встречаемости замедленных метаболизаторов (промежуточных + медленных)

Направление различий региональной и популяционной оценки	Регион	Распространенность, %			p-adj
		замедленного метаболизма (промежуточного + медленного)	промежуточного метаболизма (AS 1–1,5)	медленно-го метаболизма (AS 0–0,5)	
Доля замедленных метаболизаторов меньше популяционной	Республика Саха (Якутия)	17,6	17,01	0,59	2,7×10 ⁻⁷⁸
	Республика Тыва	17,98	17,35	0,63	5,9×10 ⁻¹²
	Республика Калмыкия	21,3	19,22	2,08	3,6×10 ⁻⁸
	Республика Бурятия	21,98	21,2	0,78	1,7×10 ⁻²⁶
	Кемеровская область	30,11	28,57	1,54	0,031
Доля замедленных метаболизаторов больше популяционной	Республика Татарстан	37,06	34,56	2,5	0,028
	Республика Марий Эл	37,99	34,6	3,39	0,031
	Чувашская Республика	41,2	38,06	3,14	5,3×10 ⁻¹⁰
	Кабардино-Балкарская Республика	43,83	39,32	4,51	1,9×10 ⁻¹⁶
	Республика Ингушетия	44,69	38,53	6,16	1,7×10 ⁻¹³
	Республика Дагестан	46,4	39,64	6,76	5,6×10 ⁻³⁶

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: p-adj — скорректированное значение *p* (False Discovery Rate Бенджамини – Хохберга) для сравнения общей доли замедленных метаболизаторов (промежуточных + медленных) с популяционным значением.

21]. Наряду с этим в российской популяции почти 2% населения являются носителями исключительно редкой во всех биогеографических группах [21] аллели *CYP2C9**29, кодирующей фермент со сниженной активностью (AS = 0,5) и не включенной международными рекомендациями даже в расширенную диагностическую панель [20].

Анализ распространенности генетически обусловленного замедленного метаболизма фенитоина показал, что в целом российская популяция характеризуется высокой (33,6%) распространенностью этого явления, что необходимо принимать во внимание при назначении не только фенитоина/фосфенитоина, но и варфарина [22], ряда нестероидных противовоспалительных средств [23] и некоторых других препаратов, биотрансформация которых проходит при участии изофермента *CYP2C9*. Проблема сниженной ферментной активности *CYP2C9* особенно актуальна в республиках Татарстан, Марий Эл, Чувашии, Кабардино-Балкарии, Ингушетии, Дагестан, в которых показатель частоты генотипа, соответствующего сниженной активности *CYP2C9*, превышает популяционный и достигает 37–46%. При этом источник, лежащий в основе, принципиально различный для группы республик Северного Кавказа и для Татарстана, Марий Эл и Чувашии. В первом случае изменено распределение частых аллельных вариантов в сторону преобладания аллели *CYP2C9**3, соответствующей крайне

низкой ферментной активности, поэтому для жителей Кабардино-Балкарии, Ингушетии и Дагестана может быть рекомендовано определение носительства аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 при персонализации терапии фенитоином/фосфенитоином и другими препаратами, метаболизирующимися *CYP2C9*. В Чувашии, Татарстане и Марий Эл отличие от популяции можно назвать качественным, поскольку в реализации риска замедленного метаболизма задействована другая аллель, не имеющая высокого распространения в популяции в целом, — *CYP2C9**29. По этой причине можно считать перспективным включение данного варианта в диагностическую панель, специфичную для рассматриваемых регионов, однако, как и в случае с HLA-типированием, вопросы эффективности внедрения таких диагностических технологий могут быть прояснены только после клинико-экономического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало значительную вариабельность распространенности генетических маркеров, ассоциированных с замедленным метаболизмом и риском нежелательных реакций при применении антиконвульсантов с ароматической структурой, среди населения Российской Федерации. Установлено редкое носительство

Таблица 3. Встречаемость аллельных вариантов *CYP2C9* в регионах с повышенной распространенностью носителей генотипов замедленного метаболизма субстратов фермента

Регион	<i>n</i>	Аллельный вариант	Частота в регионе, %	Частота в популяции, %	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
Республика Татарстан	1600	*2	9,53	9,62	0,87
		*3	8,59	7,7	0,17
		*29	2,16	0,99	0,002
Республика Марий Эл	954	*2	7,94	9,62	0,074
		*3	7,94	7,7	0,74
		*29	5,6	0,99	4,2×10⁻⁹
Чувашская Республика	1779	*2	7,81	9,62	0,005
		*3	8,89	7,7	0,07
		*29	6,32	0,99	1,8×10⁻²⁰
Кабардино-Балкарская Республика	1709	*2	11,43	9,62	0,02
		*3	12,7	7,7	3,9×10⁻¹⁰
Республика Ингушетия	1186	*2	7,12	9,62	0,001
		*3	18,25	7,7	4,7×10⁻²¹
Республика Дагестан	2470	*2	8,52	9,62	0,056
		*3	17,87	7,7	3,4×10⁻⁴⁰

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: приведены аллели с частотой встречаемости в регионе > 1%; *N* — количество наблюдений в регионе; полужирным шрифтом выделены статистически значимые (*p* < 0,05) различия.

аллелей, увеличивающих риск ЭЛП/DRESS в популяции в целом, однако высокая представленность некоторых из них (*HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01*) среди жителей Якутии, Тывы, Бурятии, Калмыкии, Пермского края позволяет рекомендовать генетическое тестирование на носительство этих вариантов перед назначением карбамазепина и окскарбазепина в данных регионах. Применение ламотриджина представляется в равной степени безопасным во всех биогеографических группах российской популяции

ввиду низкой распространенности аллельного варианта *HLA-B*15:02*. В отношении фенитоина выявлено, что около трети населения имеет генетически обусловленный замедленный метаболизм препарата, требующий коррекции дозы, особенно в республиках Северного Кавказа, а также в Татарстане, Республике Марий Эл и Чувашии. Исходя из этого генотипирование *CYP2C9* перед началом терапии фенитоином особенно важно для населения данных регионов, но в целом может быть рекомендовано всем жителям России.

Литература / References

- Żelabowski K, Wojtyśiak K, Ratka Z, Biedka K, Chłopas-Konowalek A. Lamotrigine Therapy: Relation Between Treatment of Bipolar Affective Disorder and Incidence of Stevens–Johnson Syndrome—A Narrative Review of the Existing Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(12):4103. <https://doi.org/10.3390/jcm14124103>
- Ahmed AF, Sukasem C, Sabbah MA, Musa NF, Noor DAM, Daud NAA. Genetic Determinants in HLA and Cytochrome P450 Genes in the Risk of Aromatic Antiepileptic-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(5):383. <https://doi.org/10.3390/jpm11050383>
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>
- Watanabe Y, Hama N. Recent advances in the diagnosis and treatment of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergology International*. 2025;74(3):345–55. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2025.05.008>
- Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Franceschini F, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomedica*. 2019;90(3-S):66–79.
- Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Villa RC. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal*. 2023;16(3):100673. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>
- López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-Lopez A, O’Farrill-Romanillos P, Amaya-Mejia A, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Revista Alergia Mexico*. 2014;61(1):14–23.
- Liang C, An P, Zhang Y, Liu X, Zhang B. Fatal outcome related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a disproportionality analysis of FAERS database and

- a systematic review of cases. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1490334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1490334>
9. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(2):302–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
 10. Manson LEN, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJF, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. *European Journal of Human Genetics*. 2024;32(8):903–11. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01572-4>
 11. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Muller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;103(4):574–81. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>
 12. Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. *WIREs*. 2018;10(4):e1417. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1417>
 13. Gusakova M, Dzhumaniazova I, Zelenova E, Kashtanova D, Ivanov M, Mamchur A, et al. Prevalence of the cancer-associated germline variants in Russian adults and long-living individuals: using the ACMG recommendations and computational interpreters for pathogenicity assessment. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1420176. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420176>
 14. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennel T, Ruan J, Homer N, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009;25(16):2078. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
 15. Pedersen BS, Quinlan AR. Mosdepth: quick coverage calculation for genomes and exomes. *Bioinformatics*. 2018;34(5):867–8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx699>
 16. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15(8):591–4. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
 17. Najafov J, Najafov A. CrossCheck: an open-source web tool for high-throughput screen data analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):5855. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05960-3>
 18. Krusche P, Trigg L, Boutros PC, Mason CE, De La Vega FM, Moore BL, et al. Best practices for benchmarking germline small-variant calls in human genomes. *Nature Biotechnology*. 2019;37(5):555–60. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0054-x>
 19. Finamore JM, Sperling MR, Zhan T, Nei M, Skidmore CT, Mintzer S. Seizure outcome after switching antiepileptic drugs: A matched, prospective study. *Epilepsia*. 2016;57(8):1294–300. <https://doi.org/10.1111/epi.13435>
 20. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Moyer AM, et al. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2019;21(5):746–55. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.04.003>
 21. Huddart R, Fohner AE, Whirl-Carrillo M, Wojcik GL, Gignoux CR, Popejoy AB, et al. Standardized Biogeographic Grouping System for Annotating Populations in Pharmacogenetic Research. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105(5):1256–62. <https://doi.org/10.1002/cpt.1322>
 22. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(3):397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
 23. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020;108(2):191–200. <https://doi.org/10.1002/cpt.1830>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Д. Спектор — концептуализация, формальный анализ; В.С. Юдин — методология, создание рукописи и ее редактирование; А.А. Мамчур — создание черновика рукописи; А.М. Румянцева — ресурсы; М.В. Иванов — программное обеспечение; С.И. Митрофанов — верификация данных; Е.А. Снигирь — проведение исследования; А.А. Кескинов — администрирование проекта, руководство планированием и выполнением исследовательской деятельности; С.М. Юдин — руководство исследованием; Д.А. Каштанова — координация планирования и осуществления научно-исследовательской деятельности.

ОБ АВТОРАХ

Спектор Екатерина Дмитриевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>
ESpektor@cspfmmba.ru

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmmba.ru

Румянцева Антонина Михайловна
<https://orcid.org/0009-0006-4830-8057>
Rumyantseva@cspfmmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
MIvanov@cspfmmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmmba.ru

Снигирь Екатерина Андреевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1245-7764>
ESnigir@cspfmmba.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmmba.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
info@cspfmmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-324>

УДК 576.524



ОПТИМИЗАЦИЯ НАЧАЛЬНОГО ЭТАПА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТочНЫХ ЛИНИЙ VERO И HEK293

И.И. Тузова[✉], Т.И. Чиркина, И.А. Чуркин, А.Н. Лях, К.М. Мефёд, В.А. Максимов

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

Введение. Нарботка в лабораториях вирусного материала в малых количествах, как правило, проводится с использованием адгерентных линий и культуральных флаконов различной площади. Необходимость увеличения выхода продукта приводит или к увеличению количества флаконов, или смене системы накопления, например на роллерные бутылки. Одним из факторов, оказывающих влияние на эффективность адгезии клеток и формирование однородного монослоя, является частота вращения роллерной бутылки. При этом отмечено небольшое количество исследований, касающихся оценки влияния частоты вращения и определения ее оптимального показателя, особенно на основе морфологии клеток.

Цель. Оптимизировать начальный этап роллерного культивирования клеточных линий Vero и HEK293 с учетом влияния частоты вращения роллерной бутылки на прикрепление клеток при посеве и формирование монослоя.

Материалы и методы. Для проведения экспериментальной работы были использованы 2 монослойные клеточные линии: Vero и HEK293. Посевные концентрации были взяты из паспортов клеточных линий и составляли 4×10^4 кл/см². Клеточную линию засеивали на роллерные бутылки и культивировали согласно диапазону частот вращения 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 и 0,6 об/мин с использованием роллерной установки Celrol Mid, Wiggins в CO₂-инкубаторе D180, RWD. Через 1, 2 и 3 сут культивирования оценивали качество прикрепления клеток к ростовой поверхности и формирование монослоя путем просмотра под микроскопом TC5400, Meiji Techno.

Результаты. При культивировании клеточной линии Vero частота вращения до 0,6 об/мин не оказывала значительного влияния на адгезию клеток к поверхности. Наиболее равномерное расположение клеток наблюдали при частоте вращения 0,4–0,5 об/мин. Культура клеток HEK293 более чувствительна к механическим воздействиям питательной среды, и при частоте вращения свыше 0,2 об/мин наблюдали атипично округлые формы клеток и нарушение полноценного их прикрепления к ростовой поверхности. При этом дальнейшее культивирование на данной частоте вращения не приводило к формированию однородного монослоя из-за медленного чередования «фазы дыхания» и «фазы питания». Следовательно, после прикрепления клеток к поверхности необходимо увеличение частоты вращения роллерной бутылки.

Выводы. Для клеточной линии Vero оптимальной частотой вращения является 0,4–0,5 об/мин, для клеточной линии HEK293 в первые сутки необходимо устанавливать 0,2 об/мин, а через сутки увеличить до 0,5 об/мин. Апробированные условия культивирования позволяют выращивать данные клеточные линии для наработки вирусной биомассы.

Ключевые слова: культуры клеток; культивирование клеток; адгерентные культуры; клеточная линия Vero; клеточная линия HEK293; роллерные бутылки; роллерное культивирование; адгезия; формирование монослоя; морфология клеток; наработка клеточной биомассы

Для цитирования: Тузова И.И., Чиркина Т.И., Чуркин И.А., Лях А.Н., Мефёд К.М., Максимов В.А. Оптимизация начального этапа культивирования клеточных линий Vero и HEK293. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):61–68. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-324>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения локального биоэтического комитета. В работе использованы клеточные линии HEK293 и Vero, предоставленные Институтом синтетической биологии и геной инженерии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Тузова Ирина Игоревна Ituzova@cspfmba.ru

Статья поступила: 04.06.2025 **После доработки:** 03.09.2025 **Принята к публикации:** 01.10.2025 **Online first:** 27.10.2025

OPTIMIZATION OF INITIAL CULTURE STAGE OF VERO AND HEK293 CELL LINES

Irina I. Tuzova[✉], Tatyana I. Chirкина, Igor A. Churkin, Anastasia N. Lyakh, Kirill M. Mefed, Vladimir A. Maximov

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

Introduction. Laboratory production of viral material in small quantities is performed, as a rule, using adherent cell lines and culture flasks of varying surface area. The need to increase product yield leads to either an increase in the number of flasks or a switch to other accumulation systems, such as roller bottles. One factor influencing the efficiency of cell adhesion and homogeneous monolayer formation is the rotation frequency of the roller bottle. There is a lack of available research data on the impact of rotation frequency on these parameters and determination of its optimal value, particularly based on cellular morphology.

Objective. To optimize the initial stage of roller cultivation for Vero and HEK293 cell lines, taking into account the effect of roller bottle rotation frequency on cell adhesion during seeding and monolayer formation.

Materials and methods. Experiments were conducted using two monolayer cell lines, Vero and HEK293. Seeding concentrations were taken from the cell line passports, amounting to 4×10^4 cells/cm². Each cell line was seeded onto roller bottles and cultured according to the range of rotation frequencies (0.2, 0.3, 0.4, 0.5, and 0.6 rpm) using a Celrol Mid roller (Wiggins) in a RWD D180 CO₂ incubator. Following 1, 2, and 3 days of cultivation, the quality of cell adherence to the growth surface and monolayer formation was assessed by a TC5400 microscope (Meiji Techno).

© И.И. Тузова, Т.И. Чиркина, И.А. Чуркин, А.Н. Лях, К.М. Мефёд, В.А. Максимов, 2025

Results. During cultivation of the Vero cell line, the rotation frequency up to 0.6 rpm did not significantly affect cell adhesion to the surface. The most homogenous cell distribution was observed at rotation frequencies of 0.4–0.5 rpm. The HEK293 cell culture is more sensitive to mechanical disturbances of the nutrient medium; as a result, at rotation frequencies above 0.2 rpm, abnormally rounded cell shapes and impaired adherence to the growth surface were observed. Furthermore, continued cultivation at this rotation frequency did not lead to the formation of a homogenous monolayer due to slow alternation between the respiration and nutrition phases. Consequently, after cell adherence to the surface, the rotation frequency of the roller bottle should be increased.

Conclusions. For the Vero cell line, the optimal rotation frequency was established to be 0.4–0.5 rpm. For the HEK293 cell line, the rotation frequency should be at least 0.2 rpm during the first day followed by its increase to 0.5 rpm after 24 h. The tested cultivation conditions enable an efficient growth of these cell lines for the production of viral biomass.

Keywords: cell cultures; cell cultivation; adherent cultures; Vero cell line; HEK293 cell line; roller bottles; roller cultivation; adhesion; monolayer formation; cell morphology; cell biomass production

For citation: Tuzova I.I., Chirkina T.I., Churkin I.A., Lyakh A.N., Mefed K.M., Maximov V.A. Optimization of initial culture stage of Vero and HEK293 cell lines. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):61–68. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-324>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require approval from a local bioethics committee. HEK293 and Vero cell lines were provided by the Institute of Synthetic Biology and Genetic Engineering of Centre for Strategic Planning of FMBA.

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

✉ Irina I. Tuzova Ituzova@cspfmbs.ru

Received: 4 June 2025 **Revised:** 3 Sep. 2025 **Accepted:** 1 Oct. 2025 **Online first:** 27 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время подавляющее большинство биотехнологических процессов основано на использовании адгерентных линий клеток, таких как MRC5, Vero, MDCK и HEK293, в качестве субстратов для накопления вирусов [1].

Линия клеток Vero была получена в 1962 году из клеток почек самки африканской зеленой марышки и является перевиваемой клеточной линией, подходящей для продолжительного культивирования без приобретения туморогенных свойств [2]. В связи с низким уровнем экспрессии интерферона и биологической безопасностью данная клеточная линия является первой клеточной линией, одобренной Всемирной организацией здравоохранения для использования в качестве субстрата для вакцин и не теряющей с тех пор своей значимости [3].

Клеточная линия HEK293 представляет иммортализованные клетки почки из абортированного эмбриона человека фрагментом генов аденовируса 5. В связи с этим использование HEK293 в качестве субстрата — накопителя рекомбинантных белков, требующих посттрансляционных модификаций, особенно актуально. Наличие встроенных генов *E1A* и *E1B* в 19 хромосому позволяет получать рекомбинантные аденоассоциированные частицы. В отличие от клеточной линии Vero, HEK293 склонна к геномной нестабильности [4, 5].

Потребность в быстром получении большого объема биомассы субстрата накопления антигена может быть связана с рядом причин как экономического, так и социального характера. Пандемия SARS-CoV-2 наглядно показала такую острую необходимость, когда потребность в больших количествах разработанных, в том числе *de novo*, профилактических биопрепаратах приобрела первостепенную значимость [6, 7].

Одной из основных задач при использовании монослойных клеточных линий в промышленных масштабах является увеличение количества получаемой биомассы клеток [8]. Существуют 4 способа выращивания

больших объемов клеточных культур: стационарный [9], динамичный [10], суспензионный [10, 11] и использование микро- и макроносителей [10, 12].

Преимуществами роллерного (динамичного) способа культивирования по сравнению с другими являются:

- экономичное использование питательной среды и других реагентов при более высоком титре получаемого вирусосодержащего материала на единицу объема по сравнению с культивированием в матрасах и клеточных фабриках: увеличение площади ростовой поверхности в несколько раз обусловлено ребристыми стенками сосуда при сохранении относительно компактного размера культуральной бутылки и незначительном увеличении объема используемой среды; производителем рекомендовано заполнение роллерной бутылки (1900 см²) 300–400 мл питательной среды, а в роллерном флаконе такого же объема, но с гладкими стенками (площадью 850 см²) — до 250 мл, таким образом более чем двукратное увеличение площади приводит к увеличению объема среды менее чем в 1,5 раза;
- меньшая стоимость необходимого оборудования для получения биомассы, особенно при использовании роллерных установок, которые помещаются в стандартный CO₂-инкубатор или термостат, по сравнению с системами культивирования с использованием биореакторов и макроносителя;
- количество выполняемых персоналом операций при работе с роллерами соответствует количеству при работе с культуральными матрасами, но при этом площадь ростовой поверхности значительно больше [13].

Несмотря на то что частота вращения является одним из важнейших факторов, влияющих на прикрепление клеток и формирование монослоя [14], исследований по данной теме недостаточно. В рамках разработки методики культивирования вируса бешенства на клеточной культуре Vero с использованием роллерных бутылок приведены данные, которые указывают

на косвенную связь между частотой вращения и качественной адгезией клеток к ростовой поверхности, не оценивая при этом изменение морфологии клеток на этапах культивирования, а только используя индекс пролиферации. Приведенное исследование скорее отражает оценку влияния частоты вращения на итоговое количество клеток и интенсивность деления клеток [15]. Для клеточной линии HEK293 упомянут конкретный протокол культивирования: 0,25 об/мин с последующей сменой до 1 об/мин для проведения трансфекции аденоассоциированным вирусом, причем не указаны обоснования изменения диапазона частот вращения [16].

Следует отметить, что сведения об определении оптимальной частоты вращения при культивировании, ее влиянии на адгезию клеток на начальном этапе роста, а также на увеличение роста биомассы клеток и ее итоговое количество представлены ограниченно.

Цель работы — оптимизация начального этапа роллерного культивирования клеточных линий Vero и HEK293 с учетом влияния частоты вращения роллерной бутылки на прикрепление клеток при посеве и формировании монослоя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали клеточные линии HEK293 и Vero, предоставленные Институтом синтетической биологии и геной инженерии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. В качестве сосуда для культивирования применяли роллерные бутылки с площадью ростовой поверхности 2125 см² (максимальный объем 2300 мл, диаметр 122 мм, ребристые стенки, TC-treated полистирол; производитель Greiner) и культуральные флаконы с площадью 175 см² (TC-treated полистирол, ServiceBio, Китай).

В качестве питательной среды для клеточной линии HEK293 была применена среда Игла, модифицированная по Дульбекко (ServiceBio, Китай), с добавлением 10 мл антибиотика пенициллин-стрептомицин («ПанЭко», Российская Федерация) на 1 л готовой среды, 1% по объему раствор GlutaMAX (Gibco, Великобритания) и 10% фетальная бычья сыворотка (Capricorn, Великобритания).

Для клеточной линии Vero использовали среду Игла с солями Эрла («ПанЭко», Российская Федерация) с добавлением 1% гентамицина сульфата («ПанЭко», Российская Федерация), 146 мг глутамина («ПанЭко», Российская Федерация) и 7,5% заменителя сыворотки эмбриональной FetalClone III (HyClone, Соединенные Штаты Америки).

В процессе исследования начальные посевные концентрации для обеих исследуемых клеточных линий, определенные согласно рекомендациям данным в паспортах клеточных культур, являлись одинаковыми и составляли 4×10^4 кл/см², или $2,13 \times 10^5$ кл/мл. Клеточную суспензию добавляли в количестве $85 \times 10^6 \pm 10\%$ клеток на роллерную бутылку. Объем полной питательной среды в роллерной бутылке составлял 400 мл (рабочий объем согласно рекомендациям производителя). Культивирование осуществляли в CO₂-инкубаторе D180, RWD с использованием роллерной установки Centrol Mid (WIGGENS)

на постоянных частотах вращения 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 и 0,6 об/мин. Указанные диапазоны выбраны на основании ранее проведенных исследований по культивированию различных клеточных линий в роллерных бутылках [15, 16]. Оценивали наличие прикрепленных клеток, их морфологию, формирование монослоя с помощью микроскопа TC5600 и TC5400 (Meiji Techno, Япония) при увеличении объектива $\times 10$, окуляра $\times 10$.

Итоговое количество клеток определяли с использованием счетчика и анализатора жизнеспособности клеток C200FL RWD (Life Science, Китай). Предварительно клетки диссоциировали 0,25% раствором трипсина («ПанЭко», Российская Федерация) и ресуспензировали в питательной среде, состав которой описан ранее для каждой из культур клеток. Пробу клеточной суспензии разводили с 0,4% трипановым синим (AbiDye, Российская Федерация) в соотношении 1:1. Подсчет производили трижды и высчитывали среднее значение концентрации клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы при культивировании клеточной линии Vero на частоте вращения роллерной бутылки 0,2–0,5 об/мин на 1 сут адгезия клеток наблюдалась во всех исследуемых роллерных бутылках: более 90% посеянных клеток прикрепилась, при частоте вращения 0,6 об/мин клетки в меньшей степени прикреплялись к ростовой поверхности пластика, в результате чего монослой не соответствовал критериям качества из-за его неоднородности и невозможности использования для наработки вирусного материала. Критерии качества включали наличие полноценного монослоя клеток без выраженной зернистости в светлом поле микроскопа, отсутствие дефектов на поверхности монослоя и многослойного роста клеток с заполнением пространства для роста. Такого рода высокая способность к адгезии клеток обусловлена достаточно высокой экспрессией интегринов и связана с особенностями тканевого происхождения: клетки эпителиальной ткани плотно располагаются между собой и образуют слои.

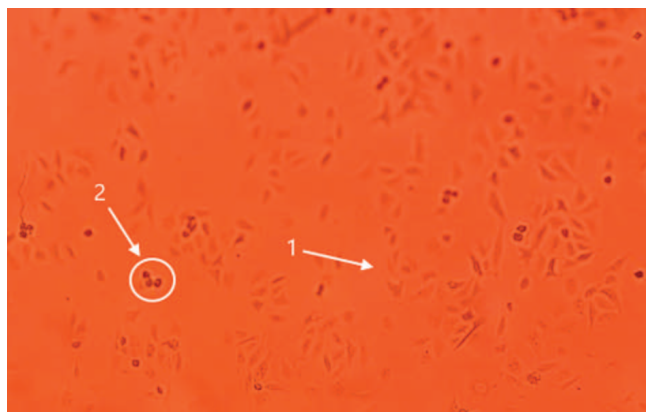
Клетки сохраняли типичную морфологию в соответствии с изображением в паспорте клеточной линии. Хотя тенденция к формированию монослоя наблюдалась на частотах вращения 0,2–0,5 об/мин, на 2 и 3 сут культивирования при частоте вращения 0,2 об/мин на его поверхности было отмечено довольно большое образование конгломератов клеток. При частоте вращения в диапазоне 0,3–0,4 об/мин количество конгломератов клеток на поверхности монослоя снижалось пропорционально увеличению частоты вращения. При этом на частоте вращения 0,5 об/мин замечено, что конгломераты клеток не находятся на поверхности, а плавают в толще среды. Данное явление показывает, что при увеличении частоты вращения (более быстрое чередование «фазы питания» и «фазы дыхания») создаются более оптимальные условия для роста клеток, однако при скорости вращения свыше 0,5 об/мин поток культуральной среды, индуцированный силой гравитации и вращением роллерной установки, может затрагивать конгломераты клеток, которые затем открепляются от поверхности.

Для наибольшей наглядности нами сделаны фотографии клеток линии Vero при частоте вращения роллерной установки 0,5 об/мин, отражающие процесс формирования монослоя при культивировании (рис. 1). Цветовой фон у фотографий отличается в связи с различной настройкой светодиода (встроенного блока светофильтров) у используемого микроскопа при фотографировании, а также из-за изменения цвета фенолового красного в составе питательной среды при кислотном pH.

На рисунке 1 представлено изображение клеток через 5 ч после засева, которые в большей степени уже прикрепилась к ростовой поверхности пластика и приобрели типичную полигональную морфологию.

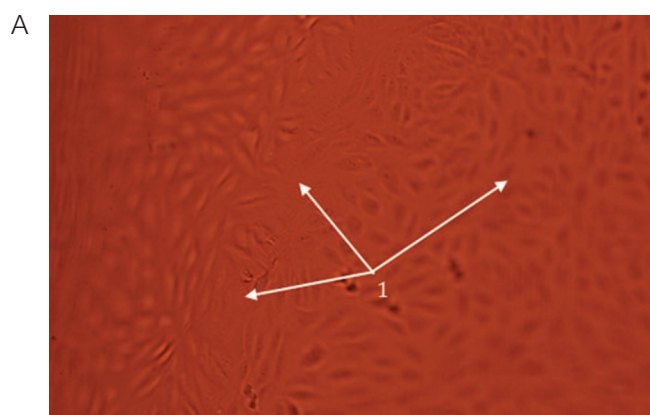
На рисунке 2 представлен процесс формирования монослоя в процессе культивирования. Наблюдали постепенное заполнение клетками ростового пространства и уплотнение межклеточных контактов в связи с ограниченным пространством для роста.

В связи с тем что поверхность роллера ребристая и наблюдается размытие фокуса ближе к краям поля зрения, показать развивающийся монослой полностью в 1 кадре не представляется возможным.



Фотография выполнена авторами

Рис. 1. Прикрепление клеток линии Vero через 5 ч культивирования при частоте вращения роллерной бутылки 0,5 об/мин: 1 — клетки, прикрепившиеся к поверхности; 2 — плавающие клетки; увеличение $\times 100$



Фотография выполнена авторами

Рис. 2. Формирование монослоя клеточной линии Vero на 1 сут (А) и 2 сут (Б) культивирования при частоте вращения роллерной бутылки 0,5 об/мин: 1 — участки ростовой поверхности пластика; 2 — плотные контакты между клетками; увеличение $\times 100$

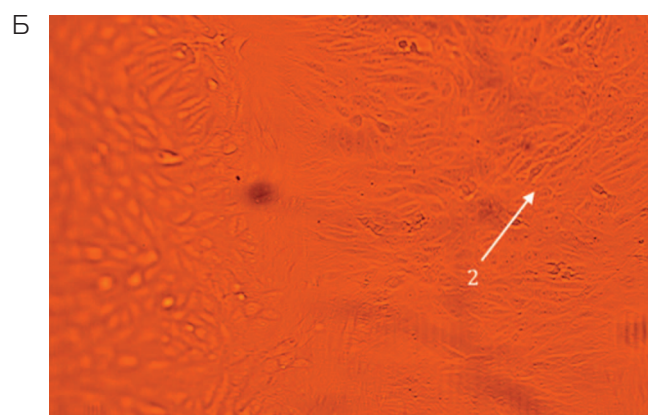
После культивирования в течение 3 сут был получен плотный монослой с конfluenceностью более 90% (рис. 3), при этом скопления конгломератов клеток и признаков деградации монослоя не наблюдалось.

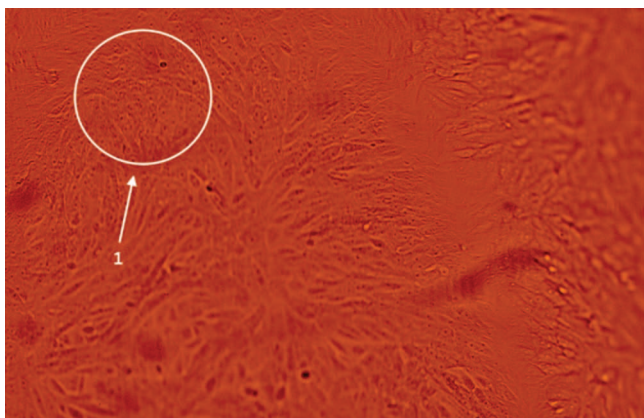
Таким образом, частота вращения роллерной бутылки 0,4–0,5 об/мин обеспечивала нормальный рост клеточной культуры ввиду того, что формирование монослоя было сопряжено с наименьшим образованием конгломератов клеток. Клетки прикреплялись и росли более равномерно, а формирующийся монослой не деформировался. Согласно данным литературы [15], клетки действительно лучше прикрепляются на частоте вращения в диапазоне 0,4–0,5 об/мин и увеличения частоты вращения после начала формирования монослоя не требуется. При культивировании клеточной линии Vero в диапазоне значений pH от 7,0 до 7,4 значимых различий в адгезии клеток к ростовой поверхности не отмечено. Колебания температуры в пределах ± 2 °C от стандартной (37 °C) при культивировании клеточной линии Vero также не оказывали значительного влияния на прикрепление клеток.

При использовании выбранной нами оптимальной частоты вращения роллерной бутылки при культивировании выход клеточной биомассы достигал $386 \times 10^6 \pm 10\%$ клеток в 1 роллерной бутылке.

Для клеточной линии HEK293 при посеве наблюдали адгезию на частоте вращения от 0,1 до 0,4 об/мин, что указывало на меньшую способность клеток к адгезии по сравнению с клеточной линией Vero и большую чувствительность к механическим внешним воздействиям вследствие генетических особенностей и иной тканевой принадлежности. На частоте вращения 0,2 об/мин клетки соответствовали типичной морфологии: уплощенная, слегка вытянутая форма с наблюдаемыми отростками (рис. 4).

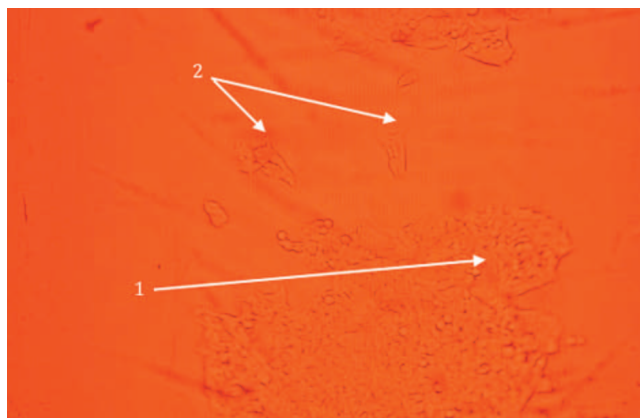
При культивировании клеток линии HEK293 в течение 6 ч на частоте вращения роллерной бутылки 0,4 об/мин клетки приобретали атипичную морфологию (рис. 5). Их форма оставалась округлой, несмотря на прикрепление к ростовой поверхности, и при делении в дальнейшем формировались небольшие точечные скопления клеток. Предположительно данное явление связано с достаточно сильным механическим воздействием культуральной среды, которая





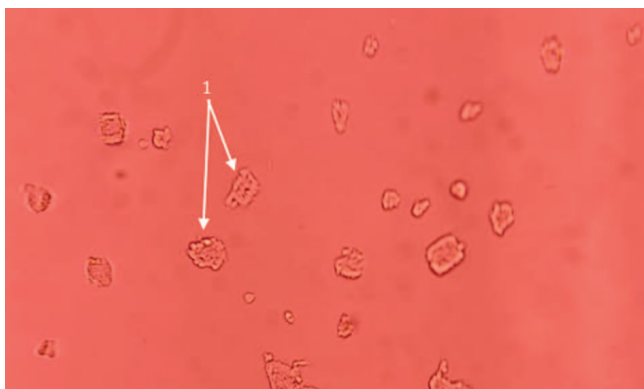
Фотография выполнена авторами

Рис. 3. Сформированный монослой клеточной линии Vero через 3 сут культивирования при частоте вращения роллерной бутылки 0,5 об/мин: 1 — плотный монослой клеток; увеличение $\times 100$



Фотография выполнена авторами

Рис. 4. Морфология клеток линии HEK293 при культивировании в течение 8 ч и частоте вращения роллерной бутылки 0,2 об/мин: 1 — клетки, прикрепившиеся к ростовой поверхности; 2 — клеточные отростки; увеличение $\times 100$



Фотография выполнена авторами

Рис. 5. Морфология клеток линии HEK293 при культивировании в течение 6 ч и частоте вращения роллерной бутылки 0,4 об/мин: 1 — округлые скопления растущих клеток; увеличение $\times 100$



Фотография выполнена авторами

Рис. 6. Морфология клеток линии HEK293 при культивировании в течение 5 ч и частоте вращения 0,5 об/мин: 1 — прикрепившиеся клетки; увеличение $\times 100$

под действием сил гравитации при вращении роллерной установки оказывает влияние на клеточную оболочку и дестабилизирует связь между структурами на ее поверхности и химическими группами культурального пластика [17, 18].

В то же время при культивировании в течение 5 ч клеток линии HEK293 и вращении роллерной бутылки на частоте 0,5 об/мин прикрепилось менее 50% от количества засеянных клеток, при этом большая их часть имела округлую форму, аналогичную клеткам, полученным при частоте вращения роллерной бутылки более 0,2 об/мин (рис. 6). Это также объясняется достаточно сильным влиянием внешних механических сил при вращении роллерной бутылки на форму клетки и возможность ее прикрепления к ростовой поверхности. При повышении частоты вращения до 0,6 об/мин адгезии клеток к поверхности не наблюдалось.

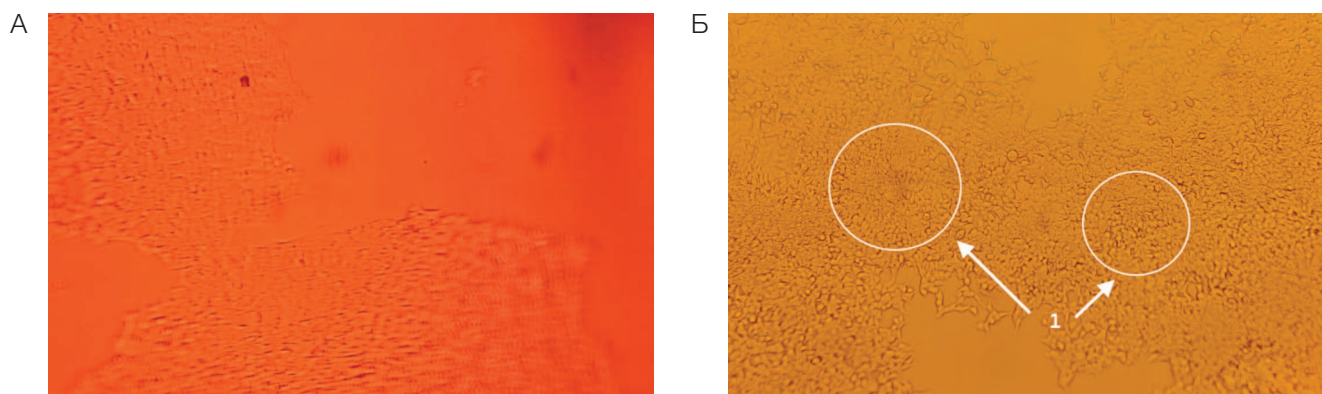
В связи с тем что частота вращения роллерной бутылки 0,2 об/мин обеспечивала наилучшее прикрепление клеток к ростовой поверхности с сохранением их

морфологии, формирование монослоя отслеживали в этих условиях.

При выращивании клеточной линии HEK293 при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$ и частоте вращения 0,2 об/мин в течение 1 и 2 сут наблюдали тенденцию к образованию монослоя (рис. 7). Несмотря на активные ростовые процессы, на оставшейся поверхности культурального пластика не происходило формирования полноценного монослоя, вместе с тем наблюдался многослойный рост клеточной культуры.

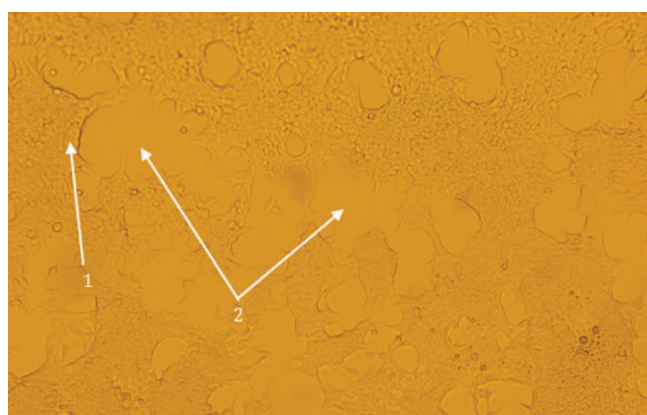
Цветовой фон у фотографий отличается из-за изменения цвета фенолового красного в составе питательной среды при закислении pH. В связи с тем что поверхность роллера ребристая и наблюдается размытие фокуса ближе к краям поля зрения, показать развивающийся монослой полностью в 1 кадре не представляется возможным.

На 3 сут при постоянной частоте вращения роллерной установки 0,2 об/мин формирования полноценного монослоя не отмечали; одновременно с этим



Фотографии выполнены авторами

Рис. 7. Формирование монослоя клеточной линии HEK293 при культивировании на 1 сут (А) и 2 сут (Б) при частоте вращения 0,2 об/мин: 1 — участки с тенденцией к многослойному росту культуры клеток; увеличение $\times 100$



Фотография выполнена авторами

Рис. 8. Нарушение формирования монослоя клеток линии HEK293 при культивировании в течение 3 сут при частоте вращения роллерной бутылки 0,2 об/мин: 1 — многослойный рост клеток; 2 — участки ростовой поверхности пластика; увеличение $\times 100$

наблюдали участки, не занятые клеточной биомассой. Частично на некоторых участках возникли очаги многослойного роста клеток с резко очерченными границами между монослоем и ростовой поверхностью пластика. В небольшом количестве отмечены клетки, открепившиеся от поверхности и плавающие в питательной среде; соответствующие данные представлены на рисунке 8.

Поэтому было проведено увеличение частоты вращения роллерной установки до 0,5 об/мин после полноценного прикрепления клеток к ростовой поверхности пластика для более быстрой смены «фазы питания» и «фазы дыхания», поскольку при медленной смене в «фазе дыхания» клетки могли высыхать и отмирать в дальнейшем, что и приводило к дефектам в монослое. Затем в местах гибели клеток контактное ингибирование прекращалось между ними без непосредственного физического контакта, вследствие этого ростовые и митотические процессы в клетках активизировались вновь. Установлено, что величина частоты вращения роллерной бутылки 0,5 об/мин являлась наиболее оптимальной для выращивания клеток.

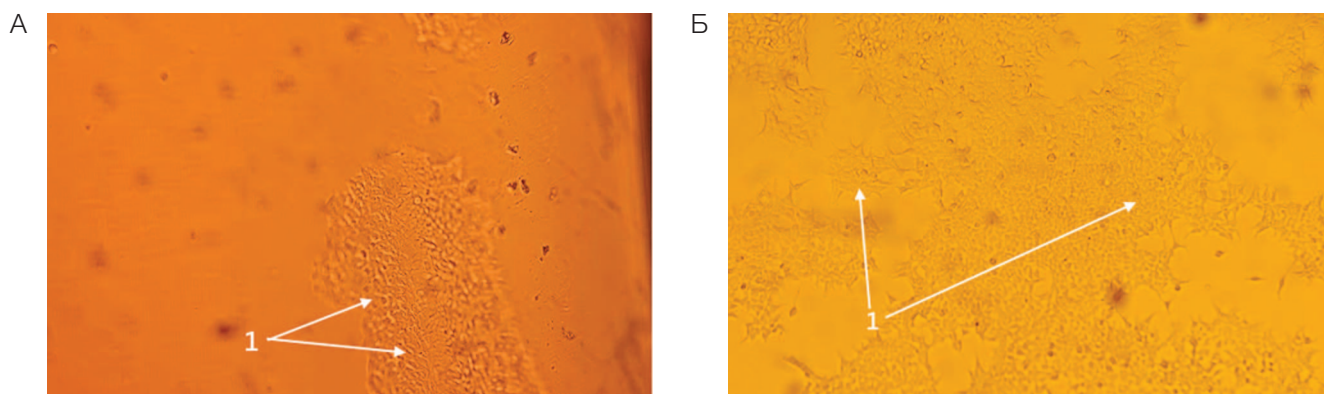
Также нами было определено, что оптимальное увеличение частоты вращения на 2 сут культивирования после посева клеток составляет не выше 0,5 об/мин, иначе повышается риск деформирования формирующегося монослоя в результате сильного механического воздействия, возникающего при вращении роллерной установки и гравитационного перемещения питательной среды. Представленные данные свидетельствуют о том, что при культивировании клеточной линии HEK293 требуется смена скоростей вращения роллерной установки для получения однородного монослоя.

Результатом культивирования в предлагаемых нами условиях при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1 сут частота вращения составляет 0,2 об/мин, на 2 сут необходимо увеличение частоты вращения до 0,5 об/мин для получения полноценного качественного монослоя, формирование которого при культивировании с изменением частоты вращения показано на фото ниже (рис. 9). Монослой представлен клетками с характерной уплощенной формой, возникающей при прикреплении к ростовой поверхности; также наблюдали тенденцию к формированию крупных участков роста клеток.

В течение первых суток культивирования при частоте вращения роллерной бутылки 0,2 об/мин клетки прикреплялись к ростовой поверхности и формировали участки роста клеточной культуры (рис. 9А). После смены частоты вращения роллерной бутылки до 0,5 об/мин наблюдали активный рост клеток по всей ростовой поверхности (рис. 9Б) без участков с многослойным ростом клеток или резкими границами между скоплениями клеток и пластиком.

На 3 сут культивирования при частоте вращения 0,5 об/мин сформировался плотный монослой, визуально однородный, без очагов многослойного роста клеток и открепившихся клеток от поверхности (рис. 10).

Анализ данных условий культивирования клеточной линии HEK293 показал, что значения pH в диапазоне 7,0–7,4 и колебания температуры в пределах $\pm 2^\circ\text{C}$ от стандартной не оказывали существенного значимого влияния на процессы адгезии клеток к ростовой поверхности.



Фотографии выполнены авторами

Рис. 9. Формирование монослоя клеточной линии HEK293 при культивировании в течение: А — 1 сут (частота вращения 0,2 об/мин); Б — 2 сут (частота вращения 0,5 об/мин); 1 — участки роста клеточной культуры с тенденцией к однородному формированию монослоя; увеличение $\times 100$

При использовании выбранной нами методики с увеличением частоты вращения роллерной бутылки на 2 сут культивирования выход клеточной биомассы достигал $825 \times 10^6 \pm 10\%$ клеток в 1 роллере на 3 сут выращивания.

Полученные нами результаты в целом коррелируют с информацией других исследователей и отражают частный случай применения взятых конкретных клеточных линий в исследовании. При выборе оборудования для культивирования клеток в роллерных бутылках следует учитывать минимальную частоту вращения роллеров на роллерной установке при работе с клеточной линией HEK293 и линиями со сходными особенностями прикрепления к ростовой поверхности.

Изучение адгезии клеток к ростовой поверхности для других клеточных линий позволит повысить эффективность получения биомассы клеток как субстрата накопления и впоследствии вирусосодержащих материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения экспериментальных исследований оптимизирован начальный этап роллерного культивирования двух клеточных линий — HEK293 и Vero. Определено, что оптимальной частотой вращения для клеточной линии Vero является 0,4–0,5 об/мин на протяжении всего периода культивирования, а для HEK293 в первые сутки необходима частота вращения 0,2 об/мин с последующим увеличением до 0,5 об/мин для формирования качественного монослоя.

Различия в выборе частоты вращения обусловлены тканевой принадлежностью линий клеток. Клеточная



Фотография выполнена авторами

Рис. 10. Сформированный однородный монослой клеточной линии HEK293 при культивировании в течение 3 сут и частоте вращения 0,2 об/мин с последующей сменой частоты на 0,5 об/мин на 2 сут культивирования: увеличение $\times 100$

линия Vero проявляет более высокую степень адгезии к ростовой поверхности и устойчивость к механическим внешним воздействиям, в отличие от клеточной линии HEK293.

Полученные данные практически значимы для масштабирования процессов наработки клеточной/вирусной биомассы при монослойном культивировании и могут представлять интерес для специалистов, проводящих работы по разработке экспериментальных вирусных препаратов с использованием адгерентных линий клеток.

Литература / References

- Shen CF, Guilbault C, Li X, Elahi SM, Ansorge S, Kamen A, et al. Development of suspension adapted Vero cell culture process technology for production of viral vaccines. *Vaccine*. 2019;37(47):6996–7002. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.003>
- Sene M-A, Xia Y, Kamen AA. Overview of recent advances in Vero cells genomic characterization and engineering for high-throughput vaccine manufacturing. *Clinical and Translational Discovery*. 2022;2(2):1–6. <https://doi.org/10.1002/ctd2.40>
- Kiesslich S, Kamen A. Vero cell upstream bioprocess development for the production of viral vectors and vaccines. *Biotechnology Advances*. 2020;44:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107608>
- Malm M, Saghaleyni R, Lundqvist M, Giudici M, Chotteau V, Field R, et al. Evolution from adherent to suspension: systems biology of HEK293 cell line development. *Scientific Reports*. 2020;10:18996. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76137-8>
- Tan E, Chin CSH, Lim ZFS, Ng SK. HEK293 Cell Line as

- a Platform to Produce Recombinant Proteins and Viral Vectors. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:796991. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.796991>
6. Морозов АН, Яхин ИР, Стратонова НВ, Куцкир МВ, Потеряев ДА, Хамитов РА. Опыт масштабирования и интенсификации промышленного производства векторной аденовирусной вакцины Гам-КОВИД-Вак в лимитирующих условиях пандемии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(4):382–91. Morozov AN, Yakhin IR, Stratonova NV, Kutsir MV, Poteryaev DA, Khamitov RA. An experience of scaling and intensifying the industrial production of the Gam-COVID-Vac vector adenovirus vaccine in the limiting conditions of the pandemic. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(4):382–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-382-391>
 7. Ишмухаметов АА. Фундаментальные и прикладные науки, технология и иммунобиологический продукт. *Вестник Российской академии наук*. 2022;92(8):717–21. Ishmukhametov AA. Fundamental and applied sciences, technology, and immunobiological products. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(8):717–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869587322080059>
 8. Бабак ВА, Ломако ЮВ, Гусев АА, Чаплыго КЭ, Пунтус ИА, Филипова АЕ. Оптимальные режимы культивирования линии клеток ВНК-21 (с-13). *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. 2011;47(2–1):7–11. Babak VA, Lomako YuV, Gusev AA, Chaplygo KEH, Puntus IA, Filipkova AE. Optimal cultivation conditions for the BHK-21 cell line (c-13). *Transactions of the educational establishment "Vitebsk the Order of "the Badge of Honor" State Academy of Veterinary Medicine*. 2011;47(2–1):7–11 (In Russ.). EDN: [SHRRRD](https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-266-278)
 9. Рябова ЕИ, Деркаев АА, Есмагамбетов ИБ, Щебляков ДВ, Довгий МА, Бырихина ДВ и др. Сравнение различных технологий получения рекомбинантного аденоассоциированного вируса в лабораторном масштабе. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(4):266–78. Ryabova EI, Derkaev AA, Esmagambetov IB, Shcheblyakov DV, Dovgiy MA, Byrikhina DV, et al. Comparison of different technologies for producing recombinant adeno-associated virus on a laboratory scale. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(4):266–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-266-278>
 10. Bellani CF, Ajeian J, Duffy L, Miotto M, Groenewegen L, Connon CJ. Scale-Up Technologies for the Manufacture of Adherent Cells. *Frontiers in Nutrition*. 2020;7:575146. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.575146>
 11. Седова ЕС, Щербинин ДН, Банделюк АС, Верховская ЛВ, Вискова НЮ, Авдонина ЕД, и др. Способ получения рекомбинантных антител, продуцируемых клеточной линией, трансдуцированной рекомбинантными аденовирусами. *Тонкие химические технологии*. 2023;18(1):48–64. Sedova ES, Shcherbinin DN, Bandelyuk AS, Verkhovskaya LV, Viskova NYu, Avdonina ED, et al. Method for obtaining recombinant antibodies produced by a cell line transduced with recombinant adenoviruses. *Fine Chemical Technologies*. 2023;18(1):48–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-1-48-64>
 12. Yang J, Guertin P, Jia G, Lv Z, Yang H, Ju D. Large-scale microcarrier culture of HEK293T cells and Vero cells in single-use bioreactors. *Applied and Industrial Microbiology*. 2019;9(70):1–14. <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0794-5>
 13. Решетникова ОВ. Биотехнология культивирования вирусов. *Актуальные вопросы теории и практики современной биотехнологии*. 2015:155–61. Reshetnikova OV. Biotechnology of virus cultivation. *Current Issues in the Theory and Practice of Modern Biotechnology*. 2015:155–61 (In Russ.). EDN: [XDGYLH](https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-266-278)
 14. Alexander MH. *In vitro expansion of postpartum-derived cells in roller bottles*. Patent of United States No. 8741638B2; 2014.
 15. Генералов СВ, Абрамова ЕГ, Матвеева ЖВ, Жулидов ИМ, Савицкая ЛВ, Лобовикова ОА. Оптимизация условий масштабированного культивирования фиксированного вируса бешенства штамма «Москва 3253» в культуре клеток Vero. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014;2:101–3. Generalov SV, Abramova EG, Matveeva ZhV, Zhulidov IM, Savitskaya LV, Lobovikova OA. Optimization of specifications for scaled-up fixed rabies virus cultivation ("Moscow 3253" strain) in Vero cell culture. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;2:101–3 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-2-101-103>
 16. Liu YL, Wagner K, Robinson N, Sabatino D, Margaritis P, Xiao W, et al. Optimized Production of High-Titer Recombinant Adeno-Associated Virus in Roller Bottles. *BioTechniques*. 2003;34(1):184–9. <https://doi.org/10.2144/03341dd07>
 17. Chisti Y. Hydrodynamic Damage to Animal Cells. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2001;21(2):67–110. <https://doi.org/10.1080/20013891081692>
 18. Chang HY, Kao WL, You YW, Chu YH, Chu KJ, Chen PJ, et al. Effect of surface potential on epithelial cell adhesion, proliferation and morphology. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;141:179–86. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.01.049>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.И. Тузова — выполнение экспериментальной части исследования, создание черновика рукописи, ее редактирование; Т.И. Чиркина — анализ и интерпретация полученных данных; И.А. Чуркин — концептуализация и руководство исследованием; А.Н. Лях — подбор материалов и методов для выполнения исследования; К.М. Мефёд — выбор направления экспериментальной работы и утверждение итоговой версии статьи; В.А. Максимов — администрирование проекта.

ОБ АВТОРАХ

Тузова Ирина Игоревна
ITuzova@cspfmmba.ru

Чиркина Татьяна Игоревна
TCHirkina@cspfmmba.ru

Чуркин Игорь Алексеевич, канд. биол. наук
ICHurkin@cspfmmba.ru

Лях Анастасия Николаевна
ALyakh@cspfmmba.ru

Мефёд Кирилл Михайлович, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7335-1982>
KMefyod@cspfmmba.ru

Максимов Владимир Алексеевич, д-р мед. наук
vmaksimov@cspfmmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-384>

УДК 614.876:539.1.04:575.224.232



ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ СВЕРХКОРОТКИХ И СВЕРХДЛИННЫХ ТЕЛОМЕР У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЖЕНЩИН

Я.В. Кривошапова[✉], Ю.Р. Ахмадуллина

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики, Озерск, Россия

Введение. Длина теломер рассматривается как потенциальный биомаркер индивидуальной радиочувствительности и радиорезистентности человека. Радиационное облучение может как увеличивать, так и уменьшать среднюю длину теломер в клетках, при этом показатели длин отдельных теломер варьируют в широком диапазоне. Оценка частоты сверхкоротких и сверхдлинных теломер может указывать на изменения репликативного потенциала клеток и на радиационно-индуцированные нарушения генома.

Цель. Изучить относительную длину теломер методом Q-FISH у облученных лиц, а также выявить у них долю сверхкоротких и сверхдлинных теломерных участков хромосом.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 43 доноров-добровольцев (женщин) различных возрастных групп (21–28, 60–67, 71–83 года). На первом этапе в контрольной группе проведено исследование зависимости относительной длины теломер от возраста. Доноры были разделены на группы: младшая ($n = 4$) — не подвергавшиеся облучению женщины в возрасте 21–28 лет; средняя ($n = 12$) — женщины в возрасте 60–67 лет; старшая ($n = 5$) — женщины в возрасте 71–83 года. На II этапе у доноров ($n = 5$) старшей возрастной группы был определен референс средней длины теломер. На III этапе, учитывая установленные референсные значения, изучали длину теломер у облученных лиц ($n = 22$), в том числе в зависимости от возраста и дозы облучения красного костного мозга (ККМ). Цитогенетические препараты получали согласно протоколу, который включает культивирование клеток до стадии метафазы, гипотоническую обработку, фиксацию метафазных пластинок и получение препаратов хромосом. Флуоресцентная окраска теломер проводилась зондами (DAKO, Дания) в соответствии с протоколом производителя. В работе использовали стандартные методы описательной и сравнительной статистики.

Результаты. У облученных лиц медианная длина теломер статистически значимо выше, чем в группе сравнения (10,3% против 5,8%, $p = 0,0001$), при этом у них снижена частота сверхкоротких теломер (1,6% против 5%) и повышена частота сверхдлинных (19,5% против 5%, $p < 0,0001$). Исследование методом «случай — контроль» подтвердило данную закономерность для лиц со средней и высокой дозой облучения ККМ. Наблюдалось статистически значимое снижение медианной длины теломер в группе доноров с высокой дозой облучения ККМ относительно лиц со средними дозами (11,9% против 10,6%, $p = 0,0001$). С увеличением дозы облучения ККМ частота сверхкоротких теломер экспоненциально уменьшалась ($R^2 = 0,23$, $p = 0,0036$).

Выводы. Отмечено снижение относительной длины теломер у необлученных лиц с увеличением возраста, в группе молодых доноров 20–28 лет медианное значение длины теломер составило 31,0%, в группе 60–67 лет — 13,0%, в группе 71–83 года — 5,8% ($p = 0,0001$). Референсное значение сверхкоротких теломер для возрастной группы 71–83 года составило 0–0,7%, а сверхдлинных — от 25,6% и выше. У облученных лиц медианная длина теломер статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$). У облученных лиц снижена частота сверхкоротких теломер и выше частота сверхдлинных теломер относительно группы сравнения ($p = 0,004$). Отмечена нелинейная регрессионная зависимость частоты сверхкоротких теломер от дозы облучения ККМ: с увеличением дозы облучения частота экспоненциально уменьшается.

Ключевые слова: теломеры; длина теломер; короткие теломеры; длинные теломеры; женщины; хроническое радиационное воздействие; река Теча

Для цитирования: Кривошапова Я.В., Ахмадуллина Ю.Р. Оценка частоты сверхкоротких и сверхдлинных теломер у хронически облученных женщин. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):69–78. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-384>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания Федерального медико-биологического агентства «Отдаленные цитогенетические эффекты хронического облучения у жителей Южного Урала» (№ 388-03-2025-085, шифр: «Цитогенетические эффекты»).

Соответствие принципам этики: исследование одобрено комитетом по этике ФГБУН ЮУрФНЦ МБ ФМБА России (протокол № 6 от 19.12.2022). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Кривошапова Яна Владимировна Yana_ho@mail.ru

Статья поступила: 28.08.2025 **После доработки:** 01.11.2025 **Принята к публикации:** 12.11.2025 **Online first:** 27.12.2025

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF ULTRA-SHORT AND ULTRA-LONG TELOMERES IN CHRONICALLY EXPOSED WOMEN

Yana V. Krivoshchapova[✉], Yulia R. Akhmadullina

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

Introduction. Telomere length is considered a potential biomarker for individual human radiosensitivity and radioresistance. Radiation exposure can both increase and decrease the average telomere length in cells, while the lengths of individual telomeres vary widely. The assessment of ultra-short and ultra-long telomere frequency may indicate alterations in the replicative potential of cells and radiation-induced genomic instability.

Objective. To investigate the relative telomere length using the Q-FISH method in exposed individuals and to identify the proportion of ultra-short and ultra-long chromosomal telomeric regions in this cohort.

© Я.В. Кривошапова, Ю.Р. Ахмадуллина, 2025

Materials and methods. The study involved 43 volunteer donors (women) from different age groups (21–28; 60–67; and 71–83 years). At stage I, an investigation of the dose-dependence of relative telomere length was performed in the control group. The donors were divided into groups: younger ($n = 4$) — non-exposed women aged 21–28 years; middle-aged ($n = 12$) — women aged 60–67 years; older ($n = 5$) — women aged 71–83 years. At stage II, the reference for average telomere length was established using donors ($n = 5$) from the older age group. At stage III, considering the established reference values, telomere length was studied in exposed individuals ($n = 22$), including analysis based on age and bone marrow dose. Cytogenetic preparations were obtained according to a protocol that includes cell culturing to the metaphase stage, hypotonic treatment, fixation of metaphase plates, and chromosome slide preparation. Telomeres were fluorescently stained using probes (DAKO, Denmark) in accordance with the manufacturer's protocol. Standard methods of descriptive and comparative statistics were used.

Results. In exposed individuals, the median telomere length was statistically significantly higher than that in the comparison group (10.3% vs. 5.8%, $p = 0.0001$). Concurrently, this group exhibited a reduced frequency of ultra-short telomeres (1.6% vs. 5%) and an increased frequency of ultra-long telomeres (19.5% vs. 5%, $p < 0.0001$). A case-control study confirmed this pattern for the individuals with medium and high bone marrow doses. A statistically significant decrease in median telomere length was observed in donors with a high bone marrow dose compared to those with medium doses (11.9% vs. 10.6%, $p = 0.0001$). An increase in the bone marrow dose led to an exponential decrease in the frequency of ultra-short telomeres ($R^2 = 0.23$, $p = 0.0036$).

Conclusions. A decrease in relative telomere length was observed in non-exposed individuals with an increase in age. In the group of young donors aged 20–28 years, the median telomere length was 31.0%, comprising 13.0% and 5.8% ($p = 0.0001$) in the 60–67 and 71–83 age groups, respectively. The reference range for ultra-short telomeres in the 71–83 year group was 0–0.7%, being 25.6% and above for ultra-long telomeres. In exposed individuals, the median telomere length was statistically significantly higher than in the comparison group ($p = 0.0001$). Exposed individuals exhibited a reduced frequency of ultra-short telomeres and an increased frequency of ultra-long telomeres with respect to the comparison group ($p = 0.004$). A non-linear regression dependence of the frequency of ultra-short telomeres on bone marrow dose manifested in an exponential decrease in frequency with an increase in dose was noted.

Keywords: telomeres; telomere length; short telomeres; long telomeres; women; chronic radiation exposure; the Techa River

For citation: Krivoshchapova Ya.V., Akhmadullina Yu.R. Evaluation of the frequency of ultra-short and ultra-long telomeres in chronically exposed women. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):69–78. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-384>

Funding: the study was conducted within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency "Long-term cytogenetic effects of chronic radiation exposure in residents of the Southern Urals" (No. 388-03-2025-085, code: Cytogenetic Effects).

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Ethics Committee of the Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics (Minutes No. 6, of 19.12.2022). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

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

✉ Yana V. Krivoshchapova Yana_ho@mail.ru

Received: 28 Aug. 2025 **Revised:** 1 Nov. 2025 **Accepted:** 12 Nov. 2025 **Online first:** 27 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям теломеры — это важнейшие концевые участки хромосом, которые выполняют большое количество функций, основная из которых — сохранение целостности генома. Отмечено, что длина теломер у каждого человека варьирует в широком диапазоне даже в пределах одной клетки и каждой хромосомной пары, что можно объяснить неравномерным укорочением теломер [1, 2]. Такой феномен распределения длины теломер на отдельных плечах индивидуальных хромосом называется «теломерным профилем хромосомы» [3]. Теломерный профиль может являться потенциальным биомаркером для прогнозирования рисков развития некоторых заболеваний, а также для оценки воздействия внешних неблагоприятных факторов, в том числе ионизирующего излучения [4]. В связи с этим исследования, направленные на изучение влияния радиационного воздействия на длину теломер, являются актуальными. Облучение людей при атомных взрывах в Хиросиме и Нагасаки в дозах, условно разделенных на низкие (5–700 мЗв) и высокие (>700 мЗв), приводило к укорочению теломер, и эти изменения сохранялись даже в отдаленные сроки (через 50–68 лет) после воздействия в высоких дозах [5]. В некоторых исследованиях, напротив, у облученных людей установлено увеличение длины теломер, что связывали с повышенной экспрессией теломеразы [6].

При оценке относительной длины теломер у работников атомной отрасли, подвергавшихся внутреннему α - (0,05 Гр; 0,05–0,1 Гр; >0,1 Гр) и внешнему γ - (1 Гр; 0,1–1,5 Гр; >1,5 Гр) облучению, было установлено, что снижение этого показателя обнаруживалось лишь после облучения в низких дозах как при внешнем гамма-облучении (при дозах <1 Гр), так и при внутреннем альфа-облучении (при дозах <0,05–0,1 Гр). При более высоких дозах этот показатель не отличался от значений у необлученного контроля [7]. Исследование, проведенное с участием лиц, подвергавшихся хроническому облучению в широком диапазоне доз (0–4,7 Гр), выявило снижение показателя относительной длины теломер при хроническом облучении (0,6–4,7 Гр) относительно группы сравнения для отдельных хромосомных плеч мета- и акроцентрических хромосом. Не было отмечено монотонного снижения длины теломер на хромосомах одной клетки или в разных плечах одной хромосомы [1]. Это свидетельствует о том, что длина теломер является динамической структурой и определяется не просто хронологическим возрастом, а совместным влиянием множества факторов эндогенной и экзогенной природы.

В научном сообществе обсуждаются вопросы, касающиеся изучения связи длины теломер с радиочувствительностью клеток и организма [8]. Так, исследования показывают, что некоторые заболевания, для которых характерна клиническая

повышенная радиочувствительность (атаксия-телеангиэктазия, синдром ломкой X-хромосомы, анемия Фанкони), отличаются нарушениями в поддержании структуры теломер [9].

Изучение радиочувствительности фибробластов человека при облучении рентгеновским *in vitro* излучением показало, что клоны клеток, сохранившие жизнеспособность после воздействия облучением в дозе 4 Гр, характеризовались увеличенной длиной теломер по сравнению с необлученными клонами. Авторами была выдвинута гипотеза о том, что клетки с более длинными теломерами являются более радиорезистентными, а радиочувствительность коррелирует с потерей теломер, а не с их средней длиной [4].

В ряде исследований показано, что количество сверхкоротких теломер, а не их средняя длина является наиболее информативным прогностическим маркером развития некоторых заболеваний [10]. Например, установлена взаимосвязь количества сверхкоротких теломер с различными заболеваниями человека, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз [11].

Все существующие методы исследования теломер хромосом подразделяются на две группы: молекулярные и молекулярно-цитогенетические. Наиболее подходящим для индивидуальной оценки теломерных участков является молекулярно-цитогенетический метод количественной флуоресцентной гибридизации *in situ* (Q-FISH) в метафазных хромосомах. Q-FISH — метод, в ходе которого используют флуоресцентно меченные пептидные нуклеиновые кислоты, которые специфически гибридизуются с денатурированной ДНК теломер. С помощью метода Q-FISH можно исследовать теломерные участки в каждой хромосоме каждой клетки, так как в процессе анализа проводится кариотипирование хромосом [1].

Настоящее исследование посвящено изучению длины теломер у облученных лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в широком диапазоне доз вследствие проживания на загрязненных радионуклидами территориях, в отдаленные сроки наблюдения (через 60–65 лет). Облучение людей было сочетанным: внутренним — за счет поступления и накопления в организме радионуклидов $^{89,90}\text{Sr}$ и внешним — за счет γ -облучения. Критическим органом при воздействии излучения был красный костный мозг (ККМ). Дозы облучения на ККМ в основном были сформированы до 1960 г. [12].

Цель работы — изучение длины теломер методом Q-FISH у облученных лиц, а также выявление доли сверхкоротких и сверхдлинных теломерных участков хромосом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование проведено с участием 43 доноров (женщин) различных возрастных групп (21–28, 60–67, 71–83 года). В него включали лиц, у которых не было в анамнезе аутоиммунных и онкологических заболеваний, хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения. Исключали лиц, принимающих цитостатики и антибиотики. Информация о состоянии здоровья облученных лиц была получена из базы данных «Человек», индивидуальные дозы облучения были рассчитаны по TRDS-2016 в биофизической лаборатории, информация о наличии онкопатологии в анамнезе обследуемых лиц была предоставлена эпидемиологической лабораторией [13].

На первом этапе было проведено исследование зависимости относительной длины теломер от возраста в контрольной группе лиц (характеристика доноров представлена в таблице 1). Были сформированы три возрастные группы доноров:

- младшая возрастная группа — 4 женщины, не подвергавшиеся облучению, в возрасте 21–28 лет (средний возраст $24,0 \pm 2,9$ года);
- средняя возрастная группа — 12 доноров в возрасте 60–67 лет (средний возраст $63,8 \pm 1,8$ года);
- старшая возрастная группа — 5 доноров в возрасте 71–83 года (средний возраст $76,4 \pm 5,0$ года).

Доноры старшей возрастной группы проживали на загрязненных радионуклидами территориях, но их накопленная доза облучения ККМ не превышала 0,05 Гр за период жизни, в связи с чем далее (на II и III этапах исследования) этих доноров мы будем называть необлученными лицами или группой сравнения.

На II этапе в группе сравнения был определен референс средней длины теломер.

На III этапе, учитывая установленные референсные значения, изучали длину теломер у облученных лиц, в том числе в зависимости от возраста и дозы облучения ККМ.

Для оценки влияния ионизирующего излучения на длину теломер были сформированы две группы

Таблица 1. Характеристика доноров первого этапа исследования

Параметр	Возрастная группа доноров		
	младшая	средняя	старшая
Число доноров, N	4	12	5
Возраст, лет, M (min–max)	24 (21–28)	63,8 (60–67)	76,4 (71–83)
Доза на ККМ, Гр	0	0–0,05	0–0,05
Количество измерений теломерных участков, абс. ч.	4331	22 311	9732

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: возраст представлен в виде среднего значения и максимального и минимального значений; ККМ — красный костный мозг.

облученных доноров: подвергшиеся облучению в диапазоне доз 0,14–0,86 Гр (10 человек в возрасте 69–80 лет) составили группу облученных в средних дозах; группу облученных в высоких дозах составили 12 человек в возрасте 71–84 лет с дозами облучения ККМ 1,04–3,10 Гр (табл. 2).

Также для исключения влияния возрастного фактора был проведен анализ методом «случай — контроль». Для этого проводили отбор возможных контролей для каждого донора («случая») из группы облученных в средних дозах по критерию соответствия возраста на момент обследования. В качестве влияющего фактора рассматривалась доза облучения ККМ. Были сформированы 4 пары доноров близкого возраста. В каждой паре один из доноров имел установленную накопленную дозу облучения ККМ в диапазоне 0,61–0,86 Гр, второй донор из пары либо не подвергался аварийному облучению, либо имел дозу $\leq 0,05$ Гр (табл. 3).

Для исследования «случай — контроль» в диапазоне высоких доз на ККМ было отобрано 5 пар доноров близкого возраста. Один из доноров в паре имел дозу свыше 1 Гр, второй донор либо не подвергался аварийному облучению, либо имел дозу $\leq 0,05$ Гр (табл. 3).

Методика получения метафазных хромосом

Предметом исследования был ядерный хроматин стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) Т-лимфоцитов периферической крови. Выбор Т-лимфоцитов обусловлен простотой получения исходного материала и достаточно высокой концентрацией клеток. Т-лимфоциты не делятся в периферической крови и находятся в G₀-фазе клеточного цикла, являясь синхронизированной в организме популяцией клеток. Клетки-предшественники лимфоцитов подвергались облучению непосредственно в ККМ.

Забор крови производился в вакуумные пластиковые пробирки для взятия крови с гепарином лития.

Культуральную смесь готовили из следующих компонентов: 2 мл цельной гепаринизированной крови, 5 мл среды RPMI-1640 («Панэко», Россия), 0,5 мл отборной эмбриональной телячьей сыворотки (РАА Laboratories, Австрия), ФГА добавляли в итоговой концентрации 20 мг/мл («Панэко», Россия). Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе (SANYO MCO-18AIC, Япония) при 37,5 °С в течение 54 ч. За 3 ч до окончания культивирования вводили колхицин в итоговой

Таблица 2. Характеристика облученных доноров

Параметр	Все облученные	Средние дозы 0,14–0,86 Гр	Высокие дозы 1,04–3,10 Гр
Возраст, лет, М (min–max)	74,6 (69–84)	73,4 (69–80)	75,7 (71–84)
Число доноров, N	22	10	12
Доза на ККМ, Гр	0,14–3,10	0,14–0,86	1,04–3,10
Количество измерений теломерных участков, абс. ч.	38 416	18 852	19 564

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: возраст представлен в виде среднего значения и максимального и минимального значений; ККМ — красный костный мозг.

Таблица 3. Характеристика доноров в исследовании «случай — контроль»

№ пары «случай–контроль»	Возраст доноров, лет		Доза на ККМ, Гр		Количество измерений, абс. ч.	
	Случай	Контроль	Случай	Контроль	Случай	Контроль
Облученные в средних дозах (0,14–0,86 Гр)						
1	80	80	0,64	0,003	1748	1456
2	74	75	0,8	0,05	3810	1458
3	72	73	0,86	0,008	3208	2630
4	71	71	0,61	0	1918	2744
Облученные в высоких дозах (1,04–3,10 Гр)						
1	84	83	1,04	0,03	1610	1444
2	81	80	1,25	0,003	1850	1456
3	71	71	1,57	0	1836	2744
4	73	73	1,93	0,008	1922	2630
5	74	75	2,73	0,05	1840	1458

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ККМ — красный костный мозг.

концентрации 0,1 мг/мл («Панэко», Россия). Далее проводили гипотоническую обработку метафазных клеток, фиксацию метафазных пластинок (в соотношении 3:1 части этанола медицинского 95% и ледяной уксусной кислоты) и получение препаратов хромосом. Для флуоресцентного окрашивания методом Q-FISH стекла обрабатывали растворами РНК-азы (100 нг/мл) и пепсина, после чего проводили денатурацию ДНК зонда и препарата. Гибридизация проходила в соответствии с протоколом производителя, к которому прилагались оригинальные растворы.

Для оценки длины теломерных районов хромосом использовали зонды производства DAKO (Дания), для окраски центромерного района второй хромосомы, являющегося реперным сигналом, применяли центромерные зонды (Metasystems, Германия). Анализ флуоресцентно окрашенных препаратов проводили на флуоресцентном микроскопе Axiolmager Z2 (Zeiss; Германия) с фильтрами DAPI и SpO (spectrum orange).

Флуоресцентный сигнал регистрировали и измеряли его интенсивность с помощью специального программного обеспечения для анализа изображения Isis. Анализировали 20–30 клеток на одного обследуемого. Результат получали отдельно для коротких (p-) и длинных (q-) плеч каждой из 46 хромосом. Длина теломер являлась относительной, поскольку выражалась в процентах отношения длины теломерного (Т) сигнала к длине центромерного (С) — (Т/С%). Подробно метод оценки длины теломерных районов описан в работе [14].

Для описания результатов использовали стандартные методы описательной статистики с вычислением медианы, ее 95% доверительного интервала (95% ДИ) и 5-го и 95-го процентилей (%). Доверительные интервалы рассчитывали процедурой бустрепа при $n = 1000$. Сравнение значений в группах осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

В качестве порога для сверхкоротких теломер было принято значение, ниже которого расположены 5% всех измерений длины теломерного участка в группе необлученных лиц. Аналогичным образом был рассчитан референсный показатель для сверхдлинных теломер: это все значения, превышающие 95% распределения измерений. Полученные референсные показатели были использованы для сравнительного анализа с данными относительной длины теломер у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в разных диапазонах доз. При сравнении частоты встречаемости

сверхкоротких и сверхдлинных теломер в исследовании «случай — контроль» и при сравнении с референсным значением использовали метод χ^2 . Для определения связи длины теломер с возрастом и дозой был проведен многофакторный анализ. Для определения связи дозы облучения и количества сверхкоротких и сверхдлинных теломер у человека использовали коэффициент корреляции по Спирмену, а также регрессионный анализ. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Past 4.01 (Oyvind Hammer; Великобритания), Statistica 10 (StatSoft, США), Sigmaplot (SYSTAT Software, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы получены данные измерений длины теломер для трех возрастных групп необлученных доноров (табл. 4).

В группе доноров 20–28 лет было выполнено 4331 измерение длины теломерных участков, минимальная длина теломер зафиксирована на уровне 0%, максимальная — 900,0%, а медианное значение длины теломер составляло 31,0%.

В то же время в группе доноров средней возрастной группы (60–67 лет) было проведено 22 311 измерений теломерных участков, значение (min–max) длины теломер составило 0–967,9%, а медианное значение — 13,0%.

В группе доноров в возрасте 71–83 года было получено 9732 измерения, минимальное значение длины теломер 0%, максимальное — 141,2%, медиана — 5,8%.

Значения длин сверхкоротких теломер для доноров младшей возрастной группы находились в диапазоне 0–6,3%, для доноров 60–67 лет — в диапазоне 0–1,8%, для доноров 71–83 лет — в диапазоне 0–0,7%. При этом диапазоны значений сверхдлинных теломер у доноров 20–28 лет составили 221,2–900,0%, у доноров 60–67 лет — 105,9–967,9%, у доноров 71–83 лет — 25,6–141,2%.

Было установлено, что медианные значения длины теломер снижались с увеличением возраста доноров. Попарное сравнение значений в исследуемых контрольных группах лиц показало статистически значимые ($p = 0,0001$) различия. С помощью проведенного регрессионного анализа показано наличие достоверной ($p < 0,001$; $R^2 = 0,07$), но крайне слабой линейной зависимости между относительной длиной теломер и возрастом доноров:

Таблица 4. Длина теломерных участков хромосом в зависимости от возраста необлученных доноров (Т/С%)

Относительная длина теломерных участков хромосом, Т/С%	Возрастные группы доноров		
	младшая (21–28 лет)	средняя (60–67 лет)	старшая (71–83 года)
min–max значения	0–900,0	0–967,9	0–141,2
Медиана [95% ДИ] 5–95% процентили	31,0* [28,5–32,6] 6,3–221,2	13,0* [12,8–13,3] 1,8–105,9	5,8* [5,6–5,9] 0,7–25,6

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимые различия между группами (U-критерий Манна – Уитни), $p = 0,0001$.

$y = 86,1 - 26,7 \times x,$ (1)

где y — относительная длина теломер, x — возраст облучаемых лиц.

Для дальнейшего анализа длины теломер у облученных лиц за референсную длину сверхкоротких теломер принято значение 0,7%, что соответствовало нижней границе 90% диапазона длины теломер у необлученных доноров возрастом 71–83 года. А сверхдлинные теломеры оценивали по верхней границе 90% диапазона длины теломер — 25,6%

В таблице 5 представлены данные измерений длины теломер для облученных доноров. Группой сравнения являются необлученные доноры в возрасте 71–83 года.

Как видно, медианное значение длины теломер у всех облученных составило 10,3%, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения (5,8%; $p = 0,0001$). Вместе с тем 90% интервал длины теломер находился в диапазоне 1,4–56,5%.

Учитывая референсное значение длины сверхкоротких теломер, в группе облученных доноров (0,14–3,10 Гр) сверхкороткими были 616 измерений теломер, что составило 1,6% от числа всех измерений. В референсном диапазоне для сверхдлинных теломер у облученных доноров было 7491 измерение, что составило 19,5%. Таким образом, у облученных лиц наблюдали меньшее количество сверхкоротких теломер ($\chi^2 = 397,03$; $p < 0,0001$) и большее количество сверхдлинных теломер ($\chi^2 = 1184$; $p < 0,0001$) относительно группы сравнения.

В группе облученных на уровне средних доз (0,14–0,86 Гр) медиана длины теломер составила 11,9% (min–max: 0–643,4%). У доноров, облученных в высоких дозах, медиана составила 10,6%, (min–max: 0–332,1%), что статистически значимо ниже, чем у облученных в средних дозах ($p = 0,0001$).

Относительно референсных значений частота сверхкоротких теломер у доноров, облученных в средних дозах, составила 1,3%, а при высоких дозах облучения — 1,4%. Частота сверхдлинных теломер у доноров, облученных в средних дозах, составила 24%, в высоких дозах — 19,5%, что статистически

значимо отличалось от значений в группе сравнения, $p = 0,0001$. Таким образом, у облученных лиц с высокой накопленной дозой на ККМ частота сверхкоротких теломер такая же, как и в группе со средними дозами, но количество сверхдлинных теломер выше.

Для установления связи длины теломер с возрастом и дозой облучения ККМ был проведен двухфакторный анализ (общая линейная модель). Была получена статистически незначимая модель: длина теломер во всей выборке облученных лиц не зависела от возраста и дозы облучения ККМ.

В таблице 6 представлены данные попарного сравнения для анализа «случай — контроль», когда «случаи» представлены лицами со средними (0,14–0,86 Гр) и высокими (1,04–3,10 Гр) накопленными дозами на ККМ.

У всех исследуемых пар из группы «средние дозы облучения» было выявлено статистически значимое повышение длины теломер у облученных доноров относительно их контроля.

В группе лиц, облученных в высоких дозах, у четырех пар из пяти было выявлено статистически значимое повышение длины теломер у облученных доноров относительно их контроля. В паре № 1 обнаружено статистически значимое снижение длины теломер у облученного донора относительно его контроля. Но при этом в данной паре «случай — контроль» частота сверхкоротких теломер не отличалась от контрольных значений (0,8% против 0,7%; $\chi^2 = 0,03$; $p = 0,86$), а частота сверхдлинных теломер была значимо ниже (1,4% против 2,9% $\chi^2 = 8$; $p = 0,005$) (табл. 7).

В таблице 7 представлены частоты сверхкоротких и сверхдлинных теломер для каждой пары «случай — контроль» (на основе референсных значений) среди лиц со средней и высокой дозой облучения на ККМ.

В работе получены статистически значимые данные об изменении частоты сверхкоротких теломер у трех из четырех пар ($p < 0,0001$), за исключением пары № 3 ($p = 0,19$). При этом у всех исследуемых пар частота встречаемости сверхкоротких теломер у облученных доноров статистически значимо ниже, чем в контроле. В то же время частота сверхдлинных теломер во всех парах облученных доноров в дозах (0,14–0,86 Гр)

Таблица 5. Длина теломерных участков хромосом у облученных доноров (Т/С %)

Относительная длина теломерных участков хромосом, Т/С%	Группы облученных доноров		
	Все облученные	Облученные в средних дозах (0,14–0,86 Гр)	Облученные в высоких дозах (1,04–3,10 Гр)
Min-max значение	0–643,4	0–643,4	0–332,1
Медиана [95% ДИ]	10,3 [10,2–10,4]	11,9 [11,7–12,1]*	10,6 [10,4–10,8]
5–95% процентиля	1,4–56,5	1,6–61,7	1,4–57,7
% сверхкоротких теломер	1,6	1,3	1,4
% сверхдлинных теломер	19,5	24*	19,5

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * статистически значимое отличие от группы облученных в высоких дозах, $p \leq 0,0001$.

Таблица 6. Попарное сравнение длины теломерных участков в группе «случай — контроль» для средних (0,14–0,86 Гр) и высоких доз (1,04–3,10 Гр) (Т/С%)

№ пары «случай– контроль»	Относительная длина теломерных участков хромосом, Т/С%								U-критерий Манна – Уитни
	Min–max		Медиана		5%		95%		
	Случай	Контроль	Случай	Контроль	Случай	Контроль	Случай	Контроль	
Средние дозы облучения (0,14–0,86 Гр)									
1	0–143,3	0–66,2	17,0	3,5	3,4	0,1	54,5	17,9	$p = 0,0001$
2	0–267,1	0–119,1	16,9	6,6	3,7	0,06	68,6	32,6	$p = 0,0001$
3	0,13–71,7	0–65,8	3,9	3,6	0,8	0,8	16,8	10,7	$p = 0,0001$
4	0–643,4	0–141,2	20,1	9,9	4,6	1,5	110,5	32,4	$p = 0,0001$
Высокие дозы облучения (1,04–3,10 Гр)									
1	0,3–50,5	0–61,2	4,1	8,1	1,3	1,9	15,1	23,5	$p = 0,0001$
2	0–121,6	0–66,2	12,4	3,5	3,3	0,1	36,8	17,9	$p = 0,0001$
3	0–248	0–141,2	27,1	9,9	5,9	1,5	98,8	32,4	$p = 0,0001$
4	0–227,7	0–65,8	8,7	3,6	2,4	0,8	35,1	10,7	$p = 0,0001$
5	0–174,3	0–119,1	11,3	6,6	2,3	0,06	41,7	32,6	$p = 0,0001$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Таблица 7. Частота сверхкоротких и сверхдлинных теломер в исследовании «случай — контроль»

Номер пары	Сверхкороткие теломеры, %		χ^2	p-значение	Сверхдлинные теломеры, %		χ^2	p-значение
	Случай	Контроль			Случай	Контроль		
Средние дозы облучения								
1	0,8	1,1	147,0	<<<0,0001	31	2,0	460	<<<0,0001
2	0,5	11	351	<<<0,0001	33	9,7	294	<<<0,0001
3	3,3	4	1,7	0,19	1,8	0,2	32,3	<<<0,0001
4	0,47	1,9	17,8	<<<0,0001	39	9,7	566,2	<<<0,0001
Высокие дозы облучения								
1	0,8	0,7	0,03	0,86	1,4	2,9	8,0	0,005
2	1	11	150	<<<0,0001	3,2	2	135	<<<0,0001
3	0,38	1,9	20	<<<0,0001	14	9,7	20,7	<<<0,0001
4	0,4	4	57,2	<<<0,0001	9	0,2	227,7	<<<0,0001
5	0,5	11	179,6	<<<0,0001	13,5	9,7	11,2	0,0008

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: p-значение — уровень статистической значимости различий; χ^2 — критерий согласия Пирсона.

статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$).

Как видно, у лиц, облученных в диапазоне доз 1,04–3,10 Гр, частота сверхкоротких теломер статистически значимо ниже относительно контроля для четырех пар

из пяти. В первой паре не отмечено статистически значимых различий в частоте сверхкоротких теломер. Также в этой же паре у облученного донора более низкое значение частоты сверхдлинных теломер по сравнению с контролем. У остальных исследуемых четырех

пар наблюдали увеличение частоты сверхдлинных теломер у облученных лиц относительно контроля.

Далее для доноров, отобранных в исследование «случай — контроль» по методу ранговой корреляции Спирмена, оценили взаимосвязь между долями сверхкоротких теломер и дозой облучения. Результаты показали, что корреляционной зависимости сверхдлинных теломер от дозы на ККМ отмечено не было, но имеется тенденция уменьшения частоты сверхкоротких теломер с увеличением дозы облучения ККМ. Установлена статистически значимая обратная корреляционная зависимость умеренной степени выраженности между частотой сверхкоротких и сверхдлинных теломер у облученных доноров ($r_s = -0,654$, $p = 0,004$).

Далее была подобрана наиболее подходящая регрессионная зависимость частоты сверхкоротких теломер от дозы на ККМ (рис.).

На рисунке показано, что с увеличением дозы облучения количество сверхкоротких теломер экспоненциально уменьшается.

$$y = 4,3 e^{-1,5D} [R^2 = 0,23, p = 0,0036], \quad (2)$$

где y — частота сверхкоротких теломер, D — доза облучения ККМ, Гр.

Таким образом, было показано, что у облученных лиц снижена частота сверхкоротких теломер и увеличена частота сверхдлинных теломер относительно группы сравнения. Отмечено экспоненциальное снижение частоты сверхкоротких теломер с увеличением дозы облучения ККМ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая статья продолжает проект по изучению влияния хронического радиационного воздействия на теломерные участки хромосом. В рамках многолетнего исследования была изучена длина теломерных участков отдельных хромосомных пар у хронически облученных лиц, оценивалась частота инверсий

с захватом теломерного участка и частота потерь теломерных участков метафазных хромосом в культивированных Т-клетках периферической крови у облученных жителей Южного Урала [14]. Для этих целей был предложен и апробирован метод флуоресцентной окраски теломерных районов хромосом. Использование метода Q-FISH обосновано тем, что он дает возможность исследовать теломерные участки в каждой хромосоме клетки донора. Это позволяет получить представление о теломерном профиле.

В представленной работе впервые проведен анализ влияния радиационного и нерадиационного фактора (возраста) на частоту сверхкоротких и сверхдлинных теломер. Частоту сверхкоротких и сверхдлинных теломер у облученных лиц оценивали исходя из референсных значений длины теломерных районов, рассчитанных для группы сравнения схожего возрастного диапазона. Референсное значение длины теломер в группе сравнения (возраст 71–83 года) составило 0,7–25,6%. Теломеры, длина которых ниже 0,7%, считались сверхкороткими, а если выше 25,6% — сверхдлинными.

В группе облученных лиц показано статистически значимое повышение медианной длины теломер относительно группы сравнения. При этом как у облученных лиц, так и в группе сравнения наблюдали широкую вариабельность длины теломер, что согласуется с ранее полученными данными [1, 15]. Эта вариабельность может свидетельствовать о циркулировании в периферической крови Т-клеток разного репродуктивного возраста.

Согласно результатам в общей выборке облученных лиц частота сверхкоротких теломер была ниже, а сверхдлинных — выше по сравнению с группой сравнения. Эти данные подтверждаются и оценкой с помощью метода «случай — контроль» с подбором сопоставимых по возрасту доноров. Более длинные теломеры у облученных лиц могут свидетельствовать как о молекулярно-генетических особенностях, связанных с повышенной теломеразной активностью [16] или эпигенетическими изменениями других ферментов, регулирующих репликацию и репарацию теломер [17, 18], так и об отборе более радиорезистентных клеток и гибели радиочувствительных [4]. Также здесь мог сыграть роль фактор отбора доноров для цитогенетического исследования, когда в выборку попадают наиболее здоровые лица относительно генеральной совокупности, что является необходимым критерием отбора, поскольку исключаемые заболевания, лечебные процедуры и лекарственные препараты могут искажать цитогенетические данные [1].

Помимо этого, интересным является статистически значимое снижение медианной длины теломер в группе доноров с высокой дозой облучения ККМ относительно группы доноров, облученных в средних дозах. Данное различие в первую очередь было связано с тем, что в группе доноров с высокой дозой облучения ККМ снижена частота сверхдлинных теломер, а частота сверхкоротких находится на том же уровне, что у лиц со средними дозами. В то же время частота сверхдлинных теломер не зависела от дозы облучения ККМ, а частота сверхкоротких теломер экспоненциально снижалась с увеличением дозы.

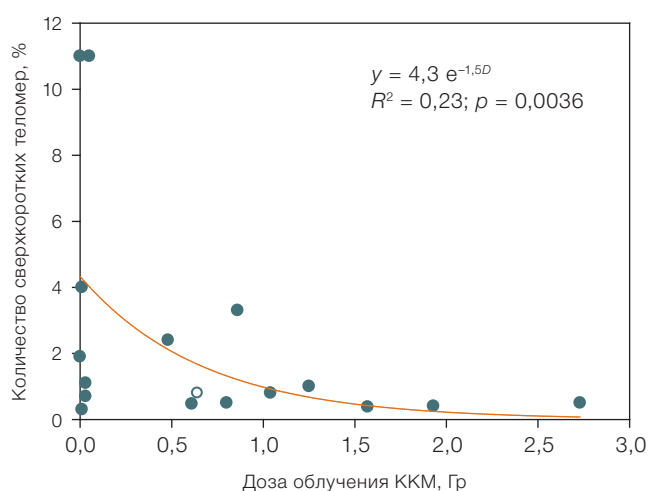


Рисунок подготовлен авторами

Рис. Регрессионная зависимость доли сверхкоротких теломер от дозы облучения красного костного мозга

Представленные закономерности требуют дальнейшего более глубокого изучения. Если в последующих исследованиях подтвердится связь частоты сверхкоротких теломер с дозой облучения, то этот показатель может использоваться как индикатор радиационного воздействия или биомаркер радиочувствительности клеток [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании представлены данные о влиянии хронического радиационного воздействия на длину теломер у женщин, полученные с использованием метода Q-FISH. Этот метод позволяет определить относительную длину теломерных участков посредством расчета отношения интенсивности флуоресценции теломерного сигнала к интенсивности флуоресценции центромерного сигнала второй хромосомы, выраженную в процентах (T/C%). Сверхкороткие и сверхдлинные теломеры

у облученных лиц выявляли относительно референсного значения длины теломер, рассчитанного в группе сравнения.

Анализ полученных результатов показал статистически значимое повышение медианной длины теломер у облученных лиц относительно группы сравнения. Повышение длины теломер связано со снижением частоты сверхкоротких теломер и повышением частоты сверхдлинных теломер у облученных лиц. Исследования, выполненные методом «случай — контроль» с подбором сопоставимых по возрасту доноров, подтвердили, что данная закономерность сохраняется независимо от возраста, подчеркивая значимость радиационного фактора. Зависимость частоты сверхкоротких теломер от дозы облучения ККМ описывается нелинейной регрессией: наблюдается экспоненциальное снижение частоты сверхкоротких теломер с увеличением дозы. Этот феномен подчеркивает важность дальнейшего изучения роли сверхкоротких теломер как потенциального маркера радиационного воздействия.

Литература / References

1. Ахмадуллина ЮР, Возилова АВ, Кривошапова ЯВ. Влияние хронического облучения на показатели цитогенетических маркеров старения у жителей прибрежных сел реки Теча. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(2):56–66.
Akhmadullina YuR, Vozilova AV, Krivoshchapova YV. The effect of chronic exposure on the parameters of cytogenetic markers of senescence in the residents of the Techa riverside settlements. *Extreme Medicine*. 2024;26(2):56–66 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47183/mes.2024.018>
2. Baird DM, Rowson J, Wynford-Thomas D, Kipling D. Extensive allelic variation and ultrashort telomeres in senescent human cells. *Nature Genetics*. 2003;33(2):203–7.
<https://doi.org/10.1038/ng1084>
3. Graakjaer J, Londono-Vallejo JA, Christensen K, Kølvrå S. The pattern of chromosome-specific variations in telomere length in humans shows signs of heritability and is maintained through life. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1067:311–6.
<https://doi.org/10.1196/annals.1354.042>
4. Berardinelli F, Nieri D, Sgura A, Tanzarella C, Antoccia A. Telomere loss, not average telomere length, confers radiosensitivity to TK6-irradiated cells. *Mutation Research*. 2012;740(1–2):13–20.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.11.004>
5. Lustig A, Shterev I, Geyer S, Shi A, Hu Y, Morishita Y, et al. Long term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors. *Oncotarget*. 2016;7(26):38988.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.8801>
6. Reste J, Zvigule G, Zvagule T, Kurjane N, Eglite M, Gabruseva N, et al. Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster. *Journal of Radiation Research*. 2014;55(6):1–12.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rru060>
7. Scherthan H, Sotnik N, Peper M, Schrock G, Azizova T, Abend M. Telomere Length in Aged Mayak PA Nuclear Workers Chronically Exposed to Internal Alpha and External Gamma Radiation. *Radiation Research*. 2016;185(6):658–67.
<https://doi.org/10.1667/RR14271.1>
8. Slijepcevic P. Is there a link between telomere maintenance and radiosensitivity? *Radiation Research*. 2004;161(1):82–6.
<https://doi.org/10.1667/rr3093>
9. Fiesco-Roa MÓ, García B, Leal-Anaya P, van 't Hek R, Wegman-Ostrosky T, Frías S, et al. Fanconi anemia and dyskeratosis congenita/telomere biology disorders: Two inherited bone marrow failure syndromes with genomic instability. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:949435.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.949435>
10. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*. 2001;107(1):67–77.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00504-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00504-9)
11. Cagsin H, Uzan A, Tosun O, Rasmussen F, Serakinci N. Tissue-Specific Ultra-Short Telomeres in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;15:2751–7.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S267799>
12. Аклеев АВ, ред. *Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи*. Челябинск: Книга; 2016.
Akleev AV, ed. *The consequences of radioactive contamination of the Techa River*. Chelyabinsk: Kniga; 2016 (In Russ.).
13. Shishkina EA, Napier BA, Preston DL, Degteva MO. Dose estimates and their uncertainties for use in epidemiological studies of radiation-exposed populations in the Russian Southern Urals. *PLoS One*. 2023;18(8):e0288479.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288479>
14. Кривошапова ЯВ. Оценка влияния хронического радиационного воздействия на потерю теломерных участков хромосом в Т-лимфоцитах у женщин. *Вестник РГМУ*. 2024;6:172–8.
Krivoshchapova YV. Estimation of the impact of chronic radiation exposure on telomere loss in women's T lymphocytes. *Bulletin of RSMU*. 2024;6:172–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24075/brsmu.2024.055>
15. Кривошапова ЯВ, Возилова АВ. Исследование длины теломерных районов хромосом в Т-лимфоцитах облученных лиц. *Вопросы радиационной безопасности*. 2022;3(107):71–96.
Krivoshchapova YaV, Vozilova AV. The study of the telomere length of the chromosomes in T-lymphocytes of the exposed individuals. *Radiation Safety Problems*. 2022;3(107):71–96 (In Russ.).
EDN: [FPBYYE](https://www.edn.ru/FPBYYE)

16. Yasumoto S, Kunimura C, Kikuchi K, Tahara H, Ohji H, Yamamoto H, et al. Telomerase activity in normal human epithelial cells. *Oncogene*. 1996;13(2):433–9.
17. Drosopoulos WC, Deng Z, Twayana S, Kosiyatrakul ST, Vladimirova O, Lieberman PM, et al. TRF2 Mediates Replication Initiation within Human Telomeres to Prevent Telomere Dysfunction. *Cell Reports*. 2020;33(6):108379. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108379>
18. Wang C, Zhao L, Lu S. Role of TERRA in the regulation of telomere length. *International Journal of Biological Sciences*. 2015;11(3):316–23.
19. Mirjole C, Boidot R, Saliques S, Ghiringhelli F, Maingon P, Créhange G. The role of telomeres in predicting individual radiosensitivity of patients with cancer in the era of personalized radiotherapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(4):354–60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.02.005>
20. Stanley SE, Rao AD, Gable DL, McGrath-Morrow S, Armanios M. Radiation Sensitivity and Radiation Necrosis in the Short Telomere Syndromes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015;93(5):1115–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.048>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Я.В. Кривошапова — идея и план исследования, проведение лабораторных исследований, получение первичных данных, статистическая обработка результатов, написание текста статьи; Ю.Р. Ахмадуллина — статистическая обработка и интерпретация результатов, написание, редактирование и подготовка итоговой версии статьи.

ОБ АВТОРАХ

Кривошапова Яна Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-2555-2616>
yana_ho@mail.ru

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

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-345>

УДК 616.1



ЗНАЧЕНИЕ УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT В ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОМ СПОРТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.М. Макаров[✉], В.Н. Комолятова, А.Г. Акопян, Д.А. Беспорточный, А.В. Дмитриева, И.И. Киселева, И.В. Зябкин

Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. До 42% юных спортсменов, умерших внезапно, не имели каких-либо признаков известных болезней сердца при аутопсии (кардиомиопатий, миокардитов или пороков сердца), а молекулярно-генетический анализ, проведенный у молодых внезапно погибших лиц, выявляет в 17–23% случаев мутации в генах, отвечающих за синдром удлиненного интервала QT (СУИQT). При проведении углубленных медицинских обследований (УМО) у юных спортсменов сборных РФ в системе ФМБА России до 24% атлетов отводятся от спорта из-за выявленного удлинения интервала QT для уточнения диагноза и в 0,24% случаев диагноз СУИQT подтверждается.

Цель. Анализ методов диагностики удлинения интервала QT у юных спортсменов и критериев их допуска к спортивным тренировкам.

Обсуждение. В основе развития СУИQT лежит генетически детерминированное поражение функции ионных каналов кардиомиоцитов, вызывающее электрическую нестабильность миокарда, которая предрасполагает к возникновению сердечных событий: желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes — TdP), синкопе, остановке сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС). Для диагностики СУИQT используются критерии Шварца, в которые входят данные стандартной ЭКГ (QTc более 450 мс), холтеровского мониторирования (ХМ), стресс-тестов, клинической картины, семейного анамнеза. Выявление более 3 баллов по этим критериям делает диагноз СУИQT высоковероятным. Согласно международным критериям по оценке интервала QT у взрослых спортсменов, нормой продолжительности интервала QTc предлагают считать у мужчин значения QTc до 470 мс, а у женщин — до 480 мс. Некоторые авторы предлагают считать допустимыми значения QTc у спортсменов до 500 мс, но по критериям Шварца этого достаточно для подтверждения диагноза СУИQT. Брадикардия, типичная для тренированных спортсменов, также является одним из критериев СУИQT при оценке ЭКГ у детей. Методы оценки QT при брадикардии у юных спортсменов не уточнены. Интенсивные тренировки могут увеличивать продолжительность интервала QT, а временный детренинг, наоборот, уменьшать. В критерии Шварца по результатам ХМ включены только альтернация зубца Т и тахикардии TdP. Оценка интервала QT при ХМ является предметом дискуссий. На сегодняшний день известно не менее 17 патогенных генов, отвечающих за формирование СУИQT. Выявление патогенных мутаций IV–V класса достаточно для постановки диагноза СУИQT, независимо от продолжительности QT. Вопросы допуска/возвращения в спорт спортсменов с СУИQT остаются дискуссионными и решаются в разных странах неодинаково. Известны как спортсмены с СУИQT, добившиеся значительных успехов в спорте, так и регулярные случаи ВСС у молодых людей с этим заболеванием. Существующие на сегодняшний день отечественные и международные рекомендации говорят о противопоказании для занятий соревновательным спортом больным с доказанным СУИQT.

Выводы. В оценке интервала QT у юных спортсменов существует много методических и клинических особенностей, в отличие от лиц, не занимающихся спортом. Их недооценка может привести к гипер- или гиподиагностике СУИQT и создать угрозу для жизни спортсмена. Индивидуальные риски у разных категорий больных СУИQT слагаются из многих компонентов. Отвод от спорта не устраняет риск развития сердечных событий при СУИQT, но насколько сам спорт увеличивает риски, сегодня неизвестно. Это определяет актуальность активного изучения и уточнения данных неопределенных вопросов у юных спортсменов с удлиненным интервалом QT и СУИQT.

Ключевые слова: детско-юношеский спорт; интервал QT; синдром удлиненного интервала QT; внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Акопян А.Г., Беспорточный Д.А., Дмитриева А.В., Киселева И.И., Зябкин И.В. Значение удлинения интервала QT в детско-юношеском спорте (обзор литературы). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):79–87. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-345>

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Макаров Леонид Михайлович dr.leonidmakarov@mail.ru

Статья поступила: 08.07.2025 **После доработки:** 17.09.2025 **Принята к публикации:** 09.10.2025 **Online first:** 29.10.2025

SIGNIFICANCE OF QT INTERVAL PROLONGATION IN YOUTH AND ADOLESCENT SPORTS (LITERATURE REVIEW)

Leonid M. Makarov[✉], Vera N. Komoliatova, Anush G. Akopyan, Dmitry A. Besportochnyi, Alena V. Dmitrieva, Irina I. Kiseleva, Ilya V. Zybkin

Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. Up to 42% of young athletes who die suddenly show no signs of known cardiac diseases at autopsy (such as cardiomyopathies, myocarditis, or congenital heart defects). However, molecular genetic analysis in young sudden death victims identifies mutations in genes responsible for Long QT Syndrome (LQTS) in 17–23% of cases. During comprehensive medical examinations (CME) of young athletes in Russian national teams within the FMBA of Russia system, up to 24% of athletes are disqualified from sports due to detected QT interval prolongation for further diagnosis, with the diagnosis of LQTS being confirmed in 0.24% of cases.

© Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, А.Г. Акопян, Д.А. Беспорточный, А.В. Дмитриева, И.И. Киселева, И.В. Зябкин, 2025

Objective. Analysis of diagnostic methods for LQTS in young athletes and criteria for their clearance for sports training.

Discussion. The pathogenesis of LQTS is based on genetically determined impairment of cardiac ion channel function, which causes myocardial electrical instability predisposing to cardiac events. Such events include Torsades de Pointes (TdP) ventricular tachycardia, syncope, cardiac arrest, and sudden cardiac death (SCD). Diagnosis of LQTS is based on the Schwartz criteria, which incorporate data from standard ECG (QTc > 450 ms), Holter monitoring (HM), stress tests, clinical presentation, and family history. A score of more than three points based on these criteria makes the diagnosis of LQTS highly probable. According to international criteria for QT interval assessment in adult athletes, the proposed upper limits of normal QTc duration are up to 470 ms for males and up to 480 ms for females. Some authors suggest that QTc values up to 500 ms may be acceptable in athletes; however, according to the Schwartz criteria, this value is sufficient to confirm the diagnosis of LQTS. Bradycardia, typical of trained athletes, is another LQTS criterion in pediatric ECG assessment. Methods for QT assessment during bradycardia in young athletes are not specified. Intense training may increase QT interval duration; conversely, temporary detraining may lead to its decrease. The Schwartz criteria based on HM results include only T-wave alternans and TdP tachycardia. QT interval assessment during HM remains a subject of debate. To date, at least 17 pathogenic genes responsible for LQTS have been identified. Detection of Class IV–V pathogenic mutations is sufficient for diagnosing LQTS, regardless of QT duration. The issues of clearance/return to sport-specific training for athletes with LQTS remain controversial, being addressed differently across countries. There are known cases of athletes with LQTS who have achieved significant success in sport competitions, as well as regular occurrences of SCD in young individuals with this condition. Current Russian and international guidelines state that competitive sports are contraindicated for patients with confirmed LQTS.

Conclusions. The assessment of the QT interval in young athletes involves numerous methodological and clinical peculiarities distinct from those in non-athletic individuals. Underestimating these peculiarities can lead to over- or under-diagnosis of LQTS, thereby potentially creating a life-threatening situation for the athlete. Individual risks in different categories of LQTS patients are composed of multiple components. Disqualification from sports does not eliminate the risk of cardiac events in LQTS; at the same time, the extent to which sports activity itself increases these risks remains unknown today. This underscores the relevance of actively studying and clarifying these unresolved issues in young athletes with QT interval prolongation and LQTS.

Keywords: youth and adolescent sports; QT interval; long QT syndrome; sudden cardiac death

For citation: Makarov L.M., Komoliatova V.N., Akopyan A.G., Besportochnyi D.A., Dmitrieva A.V., Kiseleva I.I., Zhabkin I.V. Significance of QT interval prolongation in youth and adolescent sports (literature review). *Extreme Medicine*. 2026;28(1):79–87. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-345>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

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

✉ Leonid M. Makarov dr.leonidmakarov@mail.ru

Received: 8 July 2025 **Revised:** 17 Sep. 2025 **Accepted:** 9 Oct. 2025 **Online first:** 29 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Изменения электрокардиограммы (ЭКГ), входящие в симптомокомплекс «спортивного сердца», на данный момент изучаются преимущественно у взрослых спортсменов. Исследованиям ЭКГ у спортсменов-подростков, занятых в соревновательном спорте, посвящено не так много работ [1]. Интервал QT является одним из наиболее важных параметров оценки ЭКГ юных спортсменов, т.к. его патологическое удлинение является маркером риска опасных желудочковых аритмий, «красным флагом», требующим обязательного дообследования и уточнения причин возникновения [2, 3].

Клиническое значение удлинения интервала QT у спортсменов определяется, в первую очередь проблемой внезапной сердечной смерти (ВСС). До 42% юных спортсменов, умерших внезапно, не имели каких-либо признаков известных болезней сердца при аутопсии (кардиомиопатий, миокардитов или пороков сердца) [4]. Молекулярно-генетический анализ, проведенный у внезапно погибших молодых лиц без очевидных заболеваний сердца, на аутопсии или у их родственников, выявляет в 17–23% случаев мутации в генах, отвечающих за синдром удлиненного интервала QT [5, 6].

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — заболевание с высоким риском развития жизнеугрожающих сердечных событий: полиморфной желудочковой тахикардии Torsade de Pointes (TdP), синкопе, остановки сердца и ВСС. В основе заболевания лежит генетически детерминированное нарушение функции ионных каналов кардиомиоцитов (наследственная

или врожденная каналопатия), которое вызывает электрическую нестабильность сердечной клетки и всего миокарда и предрасполагает к возникновению сердечных событий [7]. Удлинение интервала QT на ЭКГ выявляется у 24% юных спортсменов при проведении углубленных медицинских обследований (УМО) уровня высшего спортивного мастерства в системе ФМБА России, что ведет к временному или постоянному отводу от спорта для уточнения его природы и исключения СУИQT [8]. В 0,24% случаев диагноз СУИQT подтверждается по клинико-электрокардиографическим критериям и молекулярно-генетическими исследованиями [9], что ставит новые вопросы: о возможных рисках, допусках к спорту, необходимости лечения.

Цель исследования — анализ методов диагностики удлинения интервала QT у юных спортсменов и критериев их допуска к спортивным тренировкам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Глубина поиска составляла 21 год. Анализировали статьи, опубликованные в научных медицинских журналах, профильных медицинских монографиях по теме исследования. Критериями выбора и включения источников в обзор были поисковые запросы по ключевым словам: интервал QT, спорт, юные элитные спортсмены, синдром удлиненного интервала QT, синдром приобретенного удлиненного интервала QT, допуск к спорту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые СУИQT был описан в 1957 г. норвежскими врачами A. Jervel и F. Lange-Nielson [10]. Они наблюдали семью, в которой было 6 детей, 4 из которых страдали врожденной нейросенсорной глухотой и приступами потери сознания, в дальнейшем трое из них внезапно умерли. В настоящее время распространенность СУИQT оценивается как один случай на 2000–2500 человек, что делает это заболевание одной из самых частых аритмогенных каналопатий [11].

Для диагностики СУИQT во всем мире используют критерии Шварца [12, 13]. (табл. 1). В них входят данные стандартной ЭКГ, холтеровского мониторирования (ХМ), стресс-тестов, клинической картины заболевания, семейного анамнеза и обследования ближайших родственников. Выявление более 3 баллов по этим критериям, при отсутствии вторичных причин для удлинения QT, делает диагноз СУИQT высоковероятным. Выявление патогенного гена с классом патогенности IV–V также достаточно для установления диагноза СУИQT, независимо от продолжительности интервала QT [13].

По клинической интерпретации согласно [12, 13]: сумма баллов 1 и менее — диагноз СУИQT маловероятен; сумма баллов от 1,5 до 3 — средняя вероятность СУИQT; сумма баллов 3 и более — диагноз СУИQT высоковероятен.

Основным критерием диагностики заболевания остается выявление удлинения интервала QT на стандартной 12-канальной ЭКГ покоя. Методически измерение интервала QT рекомендуют проводить во II стандартном или V5 грудном отведениях, где он наиболее средний [14]. Поскольку продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС), существует несколько формул для коррекции интервала QT по ЧСС.

В клинической медицине, в том числе спортивной кардиологии, основной является формула Базетта [15]:

$$QTc \text{ (мс)} = QT \text{ (мс)} / \sqrt{RR \text{ (с)}}, \quad (1)$$

где QTc — значение скорректированного интервала QT в миллисекундах (мс);

QT — значение измеренного интервала QT в миллисекундах (мс);

RR — значение интервала RR в секундах (с), предшествующего измеренному интервалу QT.

Для детей нормальным значением интервала QTc на стандартной ЭКГ является QTc менее 440 мс [16]. Для взрослых мужчин предлагается использовать как норму значение QTc менее 450 мс, а для женщин — менее 460 мс [17]. В ряде работ авторы показывают предпочтительность использования формулы Фридеричи при оценке QTc у спортсменов с использованием корня кубического, а не квадратного [18]. В исследовании [19] в большой популяции из 1473 подростков возрастом 7–15 лет, занимающихся спортом, интервал QTc по формуле Базетта составил 412 ± 25 мс, а интервал QT, скорректированный с помощью формулы Фридеричи, — 387 ± 21 мс. Авторы считают, что формула Фридеричи является более

точной формулой для оценки длительности интервала QT у юных спортсменов. Однако, при всей критике оценки QTc по Базетту, у юных спортсменов точные референтные значения QTc при расчете по альтернативным формулам не установлены и требуют дальнейших исследований [20].

Согласно существующим сегодня мировым критериям по оценке длительности интервала QT у взрослых элитных спортсменов нормой продолжительности интервала QTc по Базетту предлагают считать у мужчин его значения не выше 470 мс, а у женщин — не выше 480 мс [15]. В некоторых исследованиях у спортсменов предлагают допустимым и неопасным считать значения QTc до 500 мс [21, 22]. Но по критериям Шварца (табл. 1) выявление значения интервала QTc на уровне 460–480 мс уже приносит 3 балла в диагностику СУИQT и оценивается как средняя вероятность наличия СУИQT. При таком прочтении расхождение оценки интервала у клинических и спортивных кардиологов создает трудности для принятия решения о возможном диагнозе, особенно с учетом того, что, как показали исследования, менее 50% кардиологов и менее 40% врачей других специальностей, которые оценивают ЭКГ, умеют правильно измерять и оценивать интервал QT [23].

Таблица 1. Критерии диагностики синдрома удлиненного интервала QT Шварца

Электрокардиографические критерии	Баллы
QTc > 480 мс	3
QTc > 460–479 мс	2
QTc > 450–459 мс (мужчины)	1
QTc ≥ 480 мс на 4-й мин восстановления при стресс-тесте (велоэргометрия, тредмил)	1
Тахикардия Torsade de Pointes («пируэт»)	1
Макроскопическая альтернация зубца Т	1
Двугорбый Т зубец как минимум в трех отведениях	1
Брадикардия (соответственно возрасту)	0,5
Клинические критерии	
Синкопе, провоцируемое стрессом	2
Синкопе без стресса	1
Врожденная глухота	0,5
Наличие случаев регистрации СУИQT в семье	1
Наличие случаев внезапной необъяснимой смерти у членов семьи моложе 30 лет	0,5

Таблица подготовлена авторами по данным источников [12, 13]

Примечание: QTc — значение скорректированного интервала QT в миллисекундах (мс), вычислен по формуле $QTc \text{ (мс)} = QT \text{ (мс)} / \sqrt{RR \text{ (сек)}}$; QT — значение измеренного интервала QT в миллисекундах (мс); RR — значение интервала RR в секундах (с), предшествующего измеренному интервалу QT.

Взгляды экспертов на влияние спортивных нагрузок на продолжительность интервала QT неоднозначны. В исследовании Ł. Małek и соавт. после проведения ЭКГ-скрининга у 600 здоровых детей европеоидной расы (5–17 лет) [24] считали адаптивными изменениями ЭКГ у юных спортсменов только развитие брадикардии, синусовой аритмии, неполной блокады правой ножки п. Гиса и развитие синдрома ранней реполяризации желудочков. Но в обзоре A. Caramosi [25] при анализе 20 опубликованных работ указывалось, что ряд из них подтверждал большую продолжительность интервала QT у юных спортсменов по сравнению с лицами, не занимающимися спортом, при одной и той же ЧСС. В другом масштабном исследовании при анализе данных автоматической оценки ЭКГ у 672 молодых атлетов в возрасте 17–22 лет в сравнении с 6534 неспортсменами наблюдали более низкую ЧСС и удлиненный интервал QT, но достоверно короткий интервал QTc = 409 (384–426) мс, рассчитанный по формуле Базетта, против 428 (411–445) мс [26]. Возможно, такой результат был получен за счет более низких значений QTc при использовании данной формулы при брадикардии [27]. Клинические наблюдения показали, что интенсивные тренировки могут увеличивать продолжительность интервала QT, а временный детренинг — укорачивать [25, 28]. Все исследователи призывают сохранять повышенную настороженность при выявлении удлинения QT у спортсменов и необходимость во всех случаях исключения СУИQT [29].

Диагностические критерии СУИQT Шварца включают оценку QTc на 4-й мин восстановления после стресс-теста (табл. 1). Авторами W. Zareba; A. Garson; T. Eggeling и соавт. были предложены и другие критерии оценки QT [30–32], но у спортсменов они не валидировались. Холтеровское мониторирование (ХМ) также используется в диагностике СУИQT по критериям Шварца. Однако по результатам ХМ в критерии Шварца входят только регистрация специфической тахикардии «пируэт» и макроскопической альтернации зубца Т. Измерение и оценка самого интервала QT при ХМ остается темой дискуссий. Некоторые авторы рекомендуют измерять интервал QT при стабильной ЧСС 60 уд/мин, без корректировки [31], другие предлагают оценку QT на минимальной и максимальной ЧСС [32, 33], в некоторых подходах предлагается использовать как критерий удлинения среднесуточный QTc более 450–460 мс [33–35]. У спортсменов такие исследования не проводились.

Дополнительным методом оценки интервала QT при ХМ у спортсменов является оценка «QT-динамики», основанной на вычислении коэффициента линейной регрессии между RR и QT-интервалами (Slope QT/RR) [36]. «QT-динамика» отражает адаптацию интервала QT при изменениях ЧСС. В норме коэффициент линейной регрессии (Slope QT/RR) у здоровых мужчин составляет $0,16 \pm 0,02$, а у женщин — $0,20 \pm 0,04$ [37]. Для тренированных здоровых спортсменов характерны более низкие значения Slope QT/RR $0,13 \pm 0,02$ у мужчин и $0,16 \pm 0,03$ у женщин [37]. В физиологической интерпретации более низкие значения Slope QT/RR определяются как «гипоадаптация QT», которая подразумевает, что по мере нарастания ЧСС скорректированный интервал QT (QTc) постоянно удлиняется более нормы,

а при снижении ЧСС не укорачивается до нормальных значений [36]. «Гиперадаптация QT» (высокие значения Slope QT/RR), наоборот, приводила к значимому укорочению интервала QT при высоких значениях ЧСС, но чрезмерному удлинению по мере замедления ЧСС [38]. «Гиперадаптация QT» типична при усилении симпатических влияний на ритм сердца у новорожденных [39], для больных с третьим вариантом СУИQT (LQT3), хронической сердечной недостаточностью [39], у которых сердечные события возникают в покое, во сне или сразу после физических нагрузок у спортсменов [27]. Это предполагает возможные ген-специфические индивидуальные риски при занятиях спортом больных с СУИQT.

Брадикардия, типичная для тренированных спортсменов, является одним из критериев СУИQT, включенных в шкалу Шварца с удельным диагностическим весом 0,5 балла. Эта позиция учитывается только у детей и подростков, где нормы ЧСС имеют более жесткие возрастные лимиты [16]. С другой стороны, брадикардия типична для элитных юных спортсменов и при расчете QTc по формуле Базетта может давать ложноотрицательный результат, показывая нормальные значения QTc при его реальном удлинении [27]. Последние на сегодняшний день международные рекомендации по оценке ЭКГ у спортсменов [15] рекомендуют при брадикардии менее 60 уд/мин проведение ЭКГ после небольших нагрузок, но каких именно, не уточняется. В исследовании S. Viskin [40] предложено для подъема ЧСС и оценки QTc при брадикардии регистрировать ЭКГ в ортостазе. Исследование проводили у взрослых пациентов неспортсменов, методология исследования нередко критикуется [30].

На текущий момент известно не менее 17 патогенных генов, отвечающих за формирование СУИQT [11–13] (табл. 2).

Наиболее часто встречаются три молекулярно-генетических варианта СУИQT. Первый (LQT1) и второй (LQT2) варианты развития СУИQT связаны с мутациями в генах *KCNQ1* и *KCNH2*, определяющих функцию калиевых каналов. Третий вариант (LQT3) связан с мутациями в гене *SCN5A*, регулирующем функцию натриевых каналов кардиомиоцита (табл. 2). Эти три варианта составляют около 80% всех больных с СУИQT [11–13].

Предположить генетический вариант СУИQT можно уже по типичной картине ЭКГ. Для пациентов с LQT1 на ЭКГ характерно наличие широкого зубца Т, основными триггерами сердечных событий при этом варианте являются физические нагрузки, контакты с водой, плавание. Для лиц с LQT2 на ЭКГ типично наличие двухфазного зубца Т, типичным триггером сердечных событий в этом случае является внезапный громкий звук. У женщин типично начало первых приступов после родов. Наконец, для варианта LQT3 на ЭКГ характерно позднее начало зубца Т с продолжительным сегментом ST [12]. Сердечные события при LQT3 происходят чаще во время сна, отдыха или сразу после прекращения физической нагрузки [11–13].

У 25–50% людей с идентифицированной патогенной мутацией, ставшей причиной СУИQT, наблюдается нормальная продолжительность интервала QT на исходной ЭКГ [11–13]. Кроме врожденных форм СУИQT продолжительность интервала QT могут увеличивать

Таблица 2. Генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT

Клинический синдром	Молекулярно-генетический вариант СУИQT	Тип наследования	Локус	Ионный канал	Дефектный ген	Фатальная аритмия
СУИQT (RW)	LQT1	АД	11p15	'KS	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>	TdP
	LQT2		7q35	I Kr	<i>KCNH2, HERG</i>	
	LQT3		3p21	'Na	<i>SCN5A, Nav1.5</i>	
	LQT4		4q25		<i>ANKB, ANK2</i>	
	LQT5		21q22	'KS	<i>KCNE1, minK</i>	
	LQT6		21q22	I Kr	<i>KCNE2, MiRP 1</i>	
Синдром Андерсена — Тавила	LQT7		17q23	IK1	<i>KCNJ2, Kir 2.1</i>	
Синдром Тимоти	LQT8		6q8A	'ca-L	<i>CACNA1C, Cav1.2</i>	
	LQT9		3p25	'Na	<i>CAV3, Caveolin-3</i>	
	LQT10		11q23.3	'Na	<i>SCN4B, Navb4</i>	
	LQT11		7q21–q22	K	<i>ARAP9</i>	
	LQT12		3p25	Na	<i>Cav3a</i>	
СУИQT (JLN)		АР	11p15	'KS	<i>KCNQ1, KvLQT1</i>	
			21q22	'KS	<i>KCNE1, minK</i>	

Таблица составлена авторами по данным источников [11–13]

Примечание: СУИQT — синдром удлиненного интервала QT; RW — синдром Романо – Уорда; JLN — синдром Джервела – Ланге-Нильсена; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; TdP — Torsade de Pointes, полиморфная желудочковая тахикардия «пируэт».

прием некоторых лекарственных препаратов, различные метаболические нарушения, применение разнообразных диет (что часто имеет место в спорте) [41, 42]. Вторичное удлинение интервала QT у спортсменов может быть не менее опасно, чем врожденные формы: оно также может быть причиной жизнеугрожающих сердечных событий.

Первым уровнем ведения больных с удлинением интервала QT является исключение вторичных причин изменений (отмена лекарств, удлиняющих интервал, коррекция возможного электролитного дисбаланса и др.). У больных с доказанным СУИQT, согласно современным рекомендациям, необходимо избегать специфических для генотипа потенциальных триггеров сердечных событий (физическая нагрузка и спорт, контроль за ребенком при нахождении в воде при первом варианте, исключение резких звуковых раздражителей при втором и т.д.) [11–13].

Основой медикаментозной терапии всех пациентов с СУИQT (даже при отсутствии симптомов) является прием бета-адреноблокаторов. Самыми эффективными в предотвращении аритмического риска являются неселективные бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности — надолол и пропранолол [11–13], в отечественной практике широко используется атенолол [43, 44]. При назначении этих препаратов спортсменам необходимо

помнить, что они запрещены в некоторых видах спорта¹. Пациентам с 3-м молекулярно-генетическим вариантом СУИQT (мутация в гене *SCN5A*) рассматривается назначение препарата из группы «блокаторов натриевых каналов» (мекселидин, флекаинид, аллапинин) [11–13, 43].

Вторым этапом лечения (или при наличии противопоказаний для приема бета-адреноблокаторов) у пациентов с симптомами СУИQT следует рассматривать возможность имплантации кардиовертера-дефибриллятора [11–13]. Имплантация рекомендована как метод вторичной профилактики ВСС, в дополнение к терапии бета-адреноблокаторами для пациентов, перенесших остановку сердца [11–13]. Вопрос о возможности занятий соревновательным спортом у больных с имплантированными антиаритмическими устройствами пока окончательно не решен [45]. В дальнейшей тактике лечения рассматривается удаление левого звездчатого ганглия [46]. Эта процедура выполняется для устранения асимметричной симпатической иннервации сердца, являющейся доказанным аритмогенным фактором у этих больных.

Вопросы допуска/возвращения в спорт спортсменов с СУИQT остаются дискуссионными и решаются в разных странах неодинаково. Ведущие спортивные кардиологи Великобритании S. Basavarajiah и S. Sharma [47] опубликовали случай наблюдения

¹ Независимая Национальная антидопинговая организация РУСАДА. <https://rusada.ru/substances/prohibited-list/>

16-летней юной бегуни на длинные дистанции, члена национальной сборной страны. Уровень тренировок составлял 18 ч в неделю. В рамках предсоревновательного скрининга (ранее, очевидно, не проводимого) на ЭКГ в состоянии покоя выявлена синусовая брадикардия 38 уд/мин и удлинение интервала QT до 620 мс, а QTc — до 530 мс. По данным проведенного молекулярно-генетического анализа была выявлена мутация, типичная для первого варианта заболевания (LQT1). У ее брата 13 лет, который активно занимался футболом, в рамках семейного обследования на ЭКГ также выявлены удлинение QTc до 520 мс и та же генетическая мутация. Оба спортсмена были отведены от занятий спортом с рекомендацией приема бета-адреноблокаторов.

При первом варианте СУИQT основным триггером запуска фатальных аритмий является физическая нагрузка, а в стратификации риска одним из основных критериев — удлинение QTc > 500 мс. Оба фактора присутствовали у сибсов, но сердечных событий не происходило до периода обследования. Возможно, аналогичные наблюдения сформировали следующий взгляд на проблему допуска спортсменов с СУИQT к соревновательному спорту ведущих мировых спортивных кардиологов [48]. При наличии фенотип-позитивных изменений и удлинении интервала QTc более 490 мс соревновательный спорт запрещен, допустимы только обычные повседневные нагрузки (leisure time activity) с избеганием специфических триггеров сердечных событий для конкретного генотипа (плавание, резкий звук). У бессимптомных носителей мутаций LQT1 соревновательный спорт возможен при избегании плавания/ныряния, а у носителей только мутаций СУИQT без фенотипа заболевания (изменений на ЭКГ и клинических проявлений) соревновательный спорт возможен. Объем необходимого специфического обследования включает тщательный сбор анамнеза, проведение ЭКГ-исследования, нагрузочного стресс-теста, 24-часового ХМ, генетического тестирования и ежегодную регулярность наблюдения [48]. Однако принятие окончательного решения о занятиях спортом при СУИQT на практике часто остается затруднительным.

Так, при проведении международного консилиума по поводу ведения бессимптомного профессионального спортсмена 16 лет (хоккей) с доказанным третьим вариантом СУИQT (LQT3) и удлинением интервала QTc более 500 мс мнения упомянутых выше экспертов о продолжении спортивной карьеры разделились [49].

S. Sharma, руководитель клиники спортивной кардиологии университета St. George (Лондон, Великобритания), высказал мнение о допуске спортсмена до соревновательного спорта, аргументируя тем, что при физической нагрузке интервал QT при LQT3 укорачивается. Однако A. Pelliccia, руководитель клиники спортивной кардиологии Института спортивной медицины (Рим, Италия), предоставил заключение о наличии у спортсмена высокого риска сердечных событий с вердиктом о противопоказании занятий соревновательным спортом [49].

A. Moss, основатель и директор Международного Регистра синдрома удлиненного интервала QT

(Рочестер, США), также высказал мнение о высоком риске сердечных событий у данного спортсмена и необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а возможность участия юного атлета в соревнованиях решать индивидуально с его родителями после их информирования о всех возможных рисках [49]. С другой стороны, известны спортсмены с СУИQT, добившиеся значительных успехов в спорте. Так, член сборной США по плаванию Dana Vollmer (с установленным диагнозом СУИQT) в 2012 г. в Лондоне на XXX Олимпийских играх завоевала 2 золотые медали (а всего у нее 32 награды на различных крупных международных соревнованиях)². Детали ее истории болезни и вариант синдрома нам неизвестны, но в целом это лишний раз говорит о крайне индивидуальном подходе к допуску элитных спортсменов к спортивной активности.

Авторами J.N. Johnson и M.J. Ackerman из клиники Mayo (США) опубликованы результаты наблюдения за группой из 130 молодых пациентов с СУИQT, которые занимались соревновательным спортом разного уровня [50]. Пациенты получали стандартную для СУИQT терапию бета-адреноблокаторами, у некоторых была проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора и/или удаление левого звездчатого ганглия. Никто из пациентов не умер за период семилетнего наблюдения.

В исследовании P.F. Aziz [51] наблюдали 103 пациента, занимающихся спортом (в основном любительским) с подтвержденным СУИQT. В ходе наблюдения развития синкопе и ВСС не было зарегистрировано. У двух пациентов отмечали срабатывание кардиовертера-дефибриллятора, но это не было связано со спортивными нагрузками. С другой стороны, несмотря на некоторый оптимизм этих наблюдений, количество внезапно погибших спортсменов с данным заболеванием также остается значительным [52, 53], поэтому существующие в настоящее время официальные отечественные рекомендации говорят об однозначном противопоказании для занятий соревновательным спортом больных с доказанным СУИQT [54]. Однако реальные риски у разных категорий больных СУИQT очень индивидуальны и зависят от многих компонентов: клиники, пола, ЭКГ-маркеров, особенностей генетической мутации и других, еще мало изученных, факторов [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ исследований, посвященных методам оценки интервала QT у юных спортсменов, особенностям диагностики СУИQT и вопросам допуска к спортивным тренировкам, показал, что в оценке интервала QT у спортсменов существует много методических и клинических особенностей, в отличие от ЭКГ лиц, не занимающихся регулярным соревновательным спортом. Их недооценка может привести как к гипердиагностике и неоправданному отводу от спорта, так и гиподиагностике СУИQT, что может привести к пропуску опасного заболевания и поставить под угрозу жизнь спортсмена.

Особенно актуальными эти вопросы становятся при принятии решения об отводе от спорта юных

² Dalessio J. Olympian Dana Vollmer swims through heart risk. *Huffpost*. 2012. https://www.huffpost.com/entry/dana-vollmer-heart-condition_n_1711515

атлетов уровня высшего спортивного мастерства. Достижению этого уровня посвящена практически вся предыдущая жизнь юного спортсмена, спорт является для него выбором в жизни и профессией. Отвод от спорта не устраняет риск развития сердечных событий при СУИQT, но насколько сам спорт

увеличивает эти риски, сегодня неизвестно. Именно это определяет актуальность активного изучения и уточнения неопределенных вопросов обследования, ведения и допустимого уровня спортивной нагрузки у юных спортсменов с удлинённым интервалом QT и СУИQT.

Литература / References

- Ragazzoni GL, Cavigli L, Cavarretta E, Maffei S, Mandoli GE, Pastore MC, et al. How to evaluate resting ECG and imaging in children practising sport: a critical review and proposal of an algorithm for ECG interpretation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2023;30(5):375–83. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac218>
- Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2005;26(5):516–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi108>
- Zeppilli P, Biffi A, Cammarano M, Corrado D, Cavarretta E, Cecchi F, et al. Italian Cardiological Guidelines (COCIS) for Competitive Sport Eligibility in athletes with heart disease: update 2024. *Minerva Medica*. 2024;115(5):533–64. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.24.09519-3>
- Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights from a United Kingdom Regional Registry. *JACC*. 2016;67:2108–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.062>
- Wong LC, Roses-Noguer F, Till JA, Behr ER. Cardiac evaluation of pediatric relatives in sudden arrhythmic death syndrome: a 2-center experience. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(5):800–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001818>
- Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *European Heart Journal*. 2008;29(13):1670–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn219>
- Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(4):868–77. <https://doi.org/10.1161/circep.111.962019>
- Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Аксенова НВ. Анализ причин отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):65–71. Makarov LM, Komoliatova VN, Aksenova NV. Analysis of the reasons for exemptions from sports among young elite athletes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):65–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-65-71>
- Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Киселева ИИ, Аксенова НВ, Беспорточный ДА, Балькова ЛА и др. Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(6):62–7. Makarov LM, Komoliatova VN, Kiseleva II, Aksenova NV, Besportochny DA, Balykova LA, et al. Epidemiology of syncope in children and adolescents in elite sports (study EPISODE-S). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(6):62–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-62-67>
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of Q-T interval and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(57\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0)
- Schwartz P, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Tome Esteban MT, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.863209>
- Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022;108(5):332–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318259>
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
- Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6:378–88. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.6.3.378>
- Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *European Heart Journal*. 2017;39:1466–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw631>
- Макаров ЛМ, Киселева ИИ, Комолятова ВН, Федина НН. Новые нормы и интерпретации детской электрокардиограммы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(2):63–8. Makarov LM, Kiseleva II, Komoliatova VN, Fedina NN. New norms and interpretations of children's electrocardiogram. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2015;94(2):63–8 (In Russ.). EDN: [TJFXDJ](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw631)
- Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6:711–5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.044>
- Orchard JJ, Orchard JW, Raju H, La Gerche A, Puranik R, Davis A, et al. Analysis of athlete QT intervals by age: Fridericia and Hodges heart rate corrections outperform Bazett for athlete ECG screening. *Journal of Electrocardiology*. 2022;74:59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhlc.2022.06.145>
- D'Ascenzi F, Anselmi F, Graziano F, Berti B, Franchini A, Bacci E, et al. Normal and abnormal QT interval duration and its changes in preadolescents and adolescents practicing sport. *Europace*. 2019;21(10):1566–74. <https://doi.org/10.1093/europace/euz198>

20. Gupta I, Mahendran S, Davis J, Davis A, Orchard J. A Comparison of QT Interval Correction Methods on Electrocardiograms (ECG) of Athletes and Young People: A Systematic Review. *Heart, Lung and Circulation*. 2022;31(3):S106–7. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.06.142>
21. Hoyte C, Terhune E, Carry P, McCanta A, Coel R. Borderline and Long QT Syndrome in Adolescent Athletes Taking Medications. *Journal of Adolescent Health*. 2015;57(2):218–21. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.003>
22. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, Behr E, Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *European Heart Journal*. 2007;28:2944–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm404>
23. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):569–74. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.02.011>
24. Małek ŁA, Dotka M, Brzezińska K, Pyndryk P, Materkowski M, Wiecha S. Electrocardiographic Changes in Juvenile Athletes in Relation to Sex, Age, and Sport Category. *Pediatric Cardiology*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s00246-025-03945-y>
25. Caramoci A, Smaranda AM, Drăgoiu TS, Bădărau IA. ECG Screening in Athletes: A Systematic Review of Sport, Age, and Gender Variations. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2025;26(5):38209. <https://doi.org/10.31083/RCM38209>
26. Park J, Kimata C, Young J, Perry JC, Bratinscak A. Fine Tuning ECG Interpretation for Young Athletes: ECG Screening Using Z-score-based Analysis. *Sports Medicine — Open*. 2024;10:114. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00775-9>
27. Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT Syndrome and Competitive Sports. *Arrhythmia and Electrophysiology Reviews*. 2018;7(3):187–92. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.39.3>
28. Dagradi F, Spazzolini C, Castelletti S, Pedrazzini M, Kotta MC, Crotti L, et al. Exercise Training-Induced Repolarization Abnormalities Masquerading as Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;142(25):2405–15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048916>
29. Yanık H, Değirmenci E, Büyükkakılı B. A comprehensive electrocardiographic analysis for young athletes. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2021;59(9):1865–76. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02401-2>
30. Zareba W. Challenges of diagnosing long QT syndrome in patients with nondiagnostic resting QTc. *JACC*. 2010;55(18):1962–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.018>
31. Garson A. How to measure the QT interval—what is normal? *American Journal of Cardiology*. 1993;72(6):14B–16B. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90034-a](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90034-a)
32. Eggeling T, Osterhues HH, Kochs M, Beyer M, Höher M, Hombach V. Diagnostische Wertigkeit von Standard-EKG-Methoden, Kälte-Druck-Test und Valsalva-Manöver beim idiopathischen QT-Syndrom. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1993;82(1):1–7.
33. Makarov L, Komoliatova V, Zaklyazminskaya E, Dmitrieva A. Ambulatory ECG Monitoring in Patients with Long QT Syndrome. *Conference: Scientific Session AHA*. Chicago; 2018. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32275.69921>
34. Page A, Aktas MK, Soyata T, Zareba W, Couderc JP. “QT clock” to improve detection of QT prolongation in long QT syndrome patients. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):190–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.037>
35. Follansbee CW, Beerman L, Arora G. Automated QT analysis on Holter monitors in pediatric patients can differentiate long QT syndrome from controls. *PACE*. 2018;41(1):50–6. <https://doi.org/10.1111/pace.13244>
36. Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Мирошникова ЕН, Казанцева МА. Физиологическое значение и нормативные параметры частотной адаптации QT интервала при холтеровском мониторингировании у здоровых молодых лиц. *Кардиология* 2008;48(4):54–8. Makarov LM, Komoliatova VN, Miroshnikova EN, Kazantseva MA. Physiological significance and normative parameters of rate adaptation of QT-interval during Holter monitoring in healthy persons of young age. *Kardiologiya*. 2008;48(4):54–8 (In Russ.).
37. Genovesi S, Zaccaria D, Rossi E, Valsecchi MG, Stella A, Stamba-Badiale M. Effects of exercise training on heart rate and QT interval in healthy young individuals: are there gender differences? *Europace*. 2007;9(1):55–60. <https://doi.org/10.1093/europace/eul145>
38. Makarov L, Komoliatova V, Zevald S, Schmidt G, Muller CA, Serebruany V. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *Journal of Electrocardiology*. 2010;43(1):8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.11.001>
39. Makarov L. The component of pathogenesis of sudden nocturnal death in patients with heart failure. *Extreme Medicine*. 2022;24(3):74–6. <https://doi.org/10.47183/mes.2022.026>
40. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, Rosso R, Kalman JM, Vohra JK, et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *JACC*. 2010;55(18):1955–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.015>
41. Hoyte C, Terhune E, Carry P, McCanta A, Coel R. Borderline and Long QT Syndrome in Adolescent Athletes Taking Medications. *Journal of Adolescent Health*. 2015;57(2):218–21. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.003>
42. Юнисова АС, Смоленский АВ. Приобретенное удлинение интервала QT у спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):17–25. Yunisova AS, Smolensky AV. Acquired long QT interval in athletes. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2021;11(4):17–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.3>
43. Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Киселева ИИ, Беспорточный ДА, Дмитриева АВ, Акопян АГ и др. Синдром удлиненного интервала QT — заболевание с высоким риском внезапной смерти. М.: ИД «Медпрактик-М»; 2018. Makarov LM, Komoliatova VN, Kiseleva II, Besportochnyi DA, Dmitrieva AV, Akopyan AG, et al. *Long QT syndrome is a disease with a high risk of sudden death*. Moscow: PH “Medpraktika-M”; 2018 (In Russ.).
44. Makarov LM, Komoliatova VN, Zaklyazminskaya EV, Besportochnyi DA, Akopyan AG, Islanov IO, et al. 2 Cases of New Electrocardiographic Patterns in Patients with Long QT Syndrome. *JACC: Case Reports*. 2025;30(15):103753. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103753>
45. Pelliccia A. Long QT syndrome, implantable cardioverter defibrillator (ICD) and competitive sport participation: when science overcomes ethics. *British Journal of Sports Medicine*. 2014;48(15):1135–6. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092441>
46. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in

- the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109(15):1826–33.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E>
47. Basavarajiah S, Sharma S. (2009). A 16-Year-Old Female Runner with Prolonged QT Interval. *Sports Cardiology Casebook*. London: Springer; 2009.
https://doi.org/10.1007/978-1-84882-042-5_13
 48. Pelliccia A, Heidbuchel H, Corrado D, Sharma S, Björjesson M. Criteria and considerations relative to safe participation in sport for athletes with cardiac abnormalities. *The ESC Textbook of Sport Cardiology*. Oxford: Oxford university press; 2019.
<https://doi.org/10.1093/med/9780198779742.003.0041>
 49. Макаров ЛМ. Холтеровское мониторирование. 4-е Издание. М.: «Медпрактика-М»; 2017.
Makarov LM. *Holter monitoring*. 4-th edition. Moscow: "Medpraktika-M"; 2017 (In Russ.).
 50. Johnson JN, Ackerman MJ. Return to play? Athletes with congenital long QT syndrome. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;47(1):28–33.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091751>
 51. Aziz PF, Sweeten T, Vogel RL, Bonney WJ, Henderson J, Patel AR, et al. Sports Participation in Genotype Positive Children with Long QT Syndrome. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015;1(1–2):62–70.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.03.006>
 52. Longo UG, Risi Ambrogioni L, Ciuffreda M, Maffulli N, Denaro V. Sudden cardiac death in young athletes with long QT syndrome: the role of genetic testing and cardiovascular screening. *British Medical Bulletin*. 2018;127(1):43–53.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldy017>
 53. Corrado D, Trovato D, Zorzi A. Long QT Syndrome: A Preventable Cause of Exercise-Induced Sudden Cardiac Death. *JACC Case Reports*. 2023;22:101991.
<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.101991>
 54. Бойцов СА, Колос ИП, Лидов ПИ, Смоленский АВ, Ардашев АВ, Балыкова ЛА и др. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(6S).
Boytsov SA, Kolos IP, Lidov PI, Smolenskiy AV, Ardashev AV, Balykova LA, et al. National recommendations for admission of athletes with cardiovascular disorders to the training and competition process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6S) (In Russ.).
EDN: [OPRUET](https://doi.org/10.1093/europace/2022.24(4):614-9)
 55. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, Pagan E, Wang M, Mohsin M, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace*. 2022;24(4):614–9.
[https://doi.org/10.1093/europace/2022.24\(4\):614-9](https://doi.org/10.1093/europace/2022.24(4):614-9)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.М. Макаров — формирование идеи, структуры обзора, поиск и анализ литературы, написание черновика статьи, утверждение окончательного варианта рукописи; В.Н. Комолятова — поиск и анализ литературы по влиянию спортивных занятий на сердце у детей и подростков; А.Г. Акопян — поиск и анализ литературы по теме особенностей ЭКГ у юных спортсменов; Д.А. Беспорточный — поиск и анализ литературы по теме нагрузочных тестов в оценке интервала QT у спортсменов; А.В. Дмитриева — поиск и анализ литературы по оценке вегетативных влияний на формирование интервала QT у спортсменов; И.И. Киселева — поиск и анализ литературы по теме допуска к спорту при удлинении интервала QT; И.В. Зябкин — финальное обсуждение, общая редакция.

ОБ АВТОРАХ

Макаров Леонид Михайлович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-0111-3643>
dr.leonidmakarov@mail.ru

Комолятова Вера Николаевна, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-3691-7449>
verakom@list.ru

Акопян Ануш Григорьевна
<https://orcid.org/0000-0002-4867-0594>
anushik.a.g@mail.ru

Беспорточный Дмитрий Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0002-3699-2289>
dr.blad@mail.ru

Дмитриева Алена Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-0314-5235>
gerasimchuk_alena@mail.ru

Киселева Ирина Ивановна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-3285-3211>
vkis2@yandex.ru

Зябкин Илья Владимирович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>
adm@kidsfmba.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-367>

УДК 615.8



ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА СПОРТСМЕНОВ-МУЖЧИН

Ю.В. Корягина^{1✉}, Ю.В. Кушнарева¹, С.В. Нопин¹, С.М. Абуталимова¹, И.Н. Митин²¹Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Ессентуки, Россия²Национальный центр спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Исследования, проведенные специалистами, показали высокую эффективность применения периферической магнитной стимуляции (ПМС) в послеоперационном периоде для повышения силы и гипертрофии мышечной ткани у спортсменов. Актуальным является научно-экспериментальное обоснование применения ПМС в системе медико-биологического обеспечения спорта высших достижений для улучшения функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата (ОДА) здоровых спортсменов.

Цель. Изучение влияния применения ритмической ПМС на функциональные возможности ОДА спортсменов-мужчин.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе реабилитационно-восстановительного центра для спортсменов ФГБУ «Юг Спорт» в г. Кисловодске. В нем приняли участие 38 спортсменов-мужчин высокой квалификации. Спортсмены были разделены на три группы: опытную группу 1 (ОГ1) — 15 чел., опытную группу 2 (ОГ2) — 8 чел. и контрольную (КГ) — 15 чел. ПМС проводили с помощью системы высокоинтенсивной магнитотерапии BTL-6000 Super Inductive System по двум разным протоколам модуляции и частоты воздействий. До применения, после первого сеанса и после курса из 8 процедур ПМС у спортсменов определялись показатели электронейромиографии, реовазографии и динамометрии нижних конечностей. В контрольной группе спортсменов ПМС не применяли, все показатели исследовали до и после учебно-тренировочных сборов.

Результаты. Применение ПМС на область задней поверхности левого и правого бедра с интенсивностью выше порога моторного ответа (25–80%) и модуляцией частоты 1–150 Гц (ОГ 1) способствовало снижению показателей латентности и увеличению параметров скорости моторного проведения, амплитуды и площади М-ответов при стимуляции малоберцового нерва. Применение ПМС на ту же область и с той же интенсивностью с модуляцией частоты 1–50 Гц (ОГ2) увеличивало показатели амплитуды и площади М-ответов. Выявлено увеличение периферической гемодинамики в сосудах нижних конечностей и параметров силы мышц-сгибателей и разгибателей бедра, улучшение межмышечной координации работы мышц.

Выводы. Применение ПМС у спортсменов высокой квалификации способствует увеличению функциональных возможностей ОДА: параметров нервно-мышечной передачи, периферической гемодинамики и силовых возможностей.

Ключевые слова: спортсмены; функциональные возможности; опорно-двигательный аппарат; нервно-мышечный аппарат; периферическая магнитная стимуляция; физиотерапия; электронейромиография; гемодинамика; сила мышц

Для цитирования: Корягина Ю.В., Кушнарева Ю.В., Нопин С.В., Абуталимова С.М., Митин И.Н. Влияние применения ритмической периферической магнитной стимуляции на функциональные возможности опорно-двигательного аппарата спортсменов-мужчин. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):88–94. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-367>

Финансирование: исследование проведено в соответствии с контрактом № 31В/ЦСМ/23 от 07.06.2023 на выполнение составной части прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Разработка и научно-экспериментальное обоснование применения периферической магнитной стимуляции в системе медико-биологического обеспечения спорта высших достижений для восстановления и улучшения функционального состояния нейромышечного аппарата спортсменов» (шифр: «Магнит-23»).

Соответствие принципам этики: исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации 2013 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ФГБУ СКФНЦ ФМБА России (протокол № 2 от 30.06.2023). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании, а также разрешение на обработку персональных данных.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Корягина Юлия Владиславовна nauka@skfmba.ru

Статья поступила: 04.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 31.10.2025 **Online first:** 17.12.2025

EFFECT OF RHYTHMIC PERIPHERAL MAGNETIC STIMULATION ON THE FUNCTIONAL CAPABILITIES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM OF MALE ATHLETES

Yulia V. Koryagina^{1✉}, Julia V. Kushnareva¹, Sergey V. Nopin¹, Sabina M. Abutalimova¹, Igor N. Mitin²¹North Caucasian Federal Scientific and Clinical Center, Yessentuki, Russia²National Center of Sports Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. Previous research has demonstrated the high efficacy of peripheral magnetic stimulation (PMS) in the postoperative period of athletes for increasing strength and muscle tissue hypertrophy. Scientific and experimental substantiation for the use of PMS within the medical and biological support system for elite sports to improve the functional capabilities of the musculoskeletal system (MSS) in healthy athletes represents a relevant research task.

Objective. Study of the effect of rhythmic PMS on the functional capabilities of MSS in male athletes.

© Ю.В. Корягина, Ю.В. Кушнарева, С.В. Нопин, С.М. Абуталимова, И.Н. Митин, 2025

Materials and methods. The study was conducted at the Yug-Sport Rehabilitation and Recovery Center for Athletes in Kislovodsk (Russia). In total, 38 highly qualified male athletes were involved, who were divided into three groups: experimental group 1 (EG1) — 15 individuals, experimental group 2 (EG2) — 8 individuals, and the control group (CG) — 15 individuals. PMS was administered using a BTL-6000 Super Inductive System high-intensity magnetotherapy device, following two protocols for modulation and stimulation frequency. In the athletes, the following parameters were assessed: electrophysiological studies (electroneuromyography), rheovasography, and dynamometry of the lower limbs. These assessments were conducted before the intervention, after the first session, and after a course of eight PMS treatment sessions. In the control group, PMS was not applied. All parameters in this group were measured before and after the training camp period.

Results. The application of PMS to the posterior aspect of the left and right thigh at an intensity above the motor threshold (25–80%) and a frequency modulation of 1–150 Hz (EG1) contributed to a decrease in latency parameters and an increase in motor conduction velocity, as well as the M response amplitude and area upon stimulation of the peroneal nerve. The application of PMS to the same area and at the same intensity, but with a frequency modulation of 1–50 Hz (EG2), increased the M response amplitude and area. An increase in peripheral hemodynamics in the vessels of the lower limbs and in the strength parameters of the hip flexor and extensor muscles was revealed, along with an improvement in intermuscular coordination.

Conclusions. The application of PMS in highly qualified athletes contributes to an increase in the functional capabilities of MSS, manifested in improved parameters of neuromuscular transmission, peripheral hemodynamics, and strength capabilities.

Keywords: athletes; functional capacity; musculoskeletal system; neuromuscular system; peripheral magnetic stimulation; physiotherapy; electroneuromyography; hemodynamics; muscle strength

For citation: Koryagina Y.V., Kushnareva J.V., Nopin S.V., Abutalimova S.M., Mitin I.N. Effect of rhythmic peripheral magnetic stimulation on the functional capabilities of the musculoskeletal system of male athletes. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):88–94. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-367>

Funding: the study was conducted in accordance with contract No. 31V/CSM/23 dated 07.07.2023, for the execution of a component of applied research work on the topic: "Development and Scientific-Experimental Substantiation of the Application of Peripheral Magnetic Stimulation in the Medical-Biological Support System of Elite Sports for the Recovery and Improvement of the Functional State of the Neuromuscular Apparatus in Athletes" (code: "Magnet-23").

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in accordance with the ethical principles for medical research involving human subjects outlined in the 2013 Helsinki Declaration. The study was approved by the Local Ethical Committee for the Review of Biomedical Research at the North Caucasian Federal Research and Clinical Center of the FMBA of Russia (Minutes No. 2, of 30.06.2023). All participants provided written informed consent to participate in the study, as well as permission for the processing of their personal data.

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

✉ Yulia V. Koryagina nauka@skfmba.ru

Received: 4 Aug. 2025 **Revised:** 6 Oct. 2025 **Accepted:** 31 Oct. 2025 **Online first:** 17 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время магнитная стимуляция является высокоэффективным методом лечения, широко применяемым в клинической практике при терапии и реабилитации пациентов с патологией центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата (ОДА), урологическими заболеваниями [1–3]. В последние годы публикуется все больше работ, посвященных изучению влияния транскраниального и периферического воздействия ритмического магнитного поля на функциональное состояние органов и систем спортсменов [4, 5]. Исследования, проведенные специалистами, показали высокую эффективность применения метода периферической магнитной стимуляции (ПМС) в послеоперационном периоде для повышения силы и гипертрофии мышечной ткани у спортсменов [6]. Опубликованы данные о повышении силовых показателей мышц под воздействием курса ПМС [7, 8]. Более того, при регуляции частотных характеристик магнитного поля можно не только увеличить силовые показатели, но и потенцировать аэробные возможности мышечного аппарата спортсменов [9]. Следовательно, актуальным является научно-экспериментальное обоснование применения ПМС в системе медико-биологического обеспечения спорта высших достижений для повышения функциональных возможностей ОДА здоровых спортсменов.

Цель работы — изучение влияния ритмической ПМС на функциональные возможности ОДА у спортсменов-мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе реабилитационно-восстановительного центра для спортсменов сборных команд России, расположенного на территории ФГБУ «Юг Спорт» (г. Кисловодск). В исследовании приняли участие 38 спортсменов мужского пола высокой квалификации, занимающихся легкой атлетикой, бейсболом, лыжными гонками, шорт-треком, гиревым спортом, бадминтоном, средний возраст — 22 [19; 25] года. Спортсмены были разделены на три группы: основную группу 1 (ОГ1) — 15 чел., основную группу 2 (ОГ2) — 8 чел. и контрольную (КГ) — 15 чел. В ОГ1 применяли предустановленный протокол аппарата (А-1012) «Подготовка перед реабилитацией» (табл. 1). В ОГ2 применяли предустановленный протокол аппарата (А-0012) «Укрепление мышц». В КГ ПМС не применяли, все показатели изучали до и после учебно-тренировочных сборов. Критерии включения в исследование: спортсмены высокой квалификации, интенсивные тренировочные нагрузки. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, острые заболевания и травмы, наличие противопоказаний к ПМС (общие противопоказания к физиотерапии, артериальная гипотензия, клинически выраженные эндокринопатии (особенно гипертиреоз), беременность (первый триместр), склонность к кровотечениям, кровоточивость, наличие вживленного кардиостимулятора).

Периферическую магнитную стимуляцию проводили с помощью системы высокоинтенсивной магнитотерапии BTL-6000 Super Inductive System, вариант

исполнения — BTL-6000 Super Inductive System Elite (BTL Industries Ltd., Великобритания). Процедура проводилась в положении лежа на животе, центр аппликатора располагался на минимальном расстоянии от кожных покровов. Область стимуляции — задняя поверхность левого и правого бедра (проекция длинной головки двуглавой мышцы бедра, полуперепончатой мышцы). Интенсивность стимула подбиралась индивидуально и была выше порога моторного ответа (25–80%), количество сеансов — 8, проводились ежедневно.

До и после первого сеанса, а также после курса из 8 процедур ПМС регистрировали параметры моторных ответов с помощью стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) на четырехканальном комплексе Нейро-МВП («Нейрософт», Россия), периферической гемодинамики по реовазографии (РВГ) — на реографе Валента и силовых параметров мышц бедра по динамометрии — на роботизированном комплексе CON-TREX LP «Physiomed Elektromedizin AG». При измерении использовался шаблон движений (билатеральный: разгибание/сгибание, положение сидя).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 13.0. Рассчитывали стандартные показатели описательной статистики (медианы M_e и верхнего (Q_1) и нижнего (Q_3) квартилей). Сравнение показателей осуществляли с помощью непараметрических критериев Вилкоксона (для анализа динамики данных в зависимых группах), Данна (для оценки различий между двумя независимыми группами), критерия Краскела – Уоллиса между тремя независимыми группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования при сравнении показателей нервно-мышечного аппарата (НМА) по данным ЭНМГ до применения ПМС у спортсменов ОГ1, ОГ2 и КГ по критерию Краскела — Уоллиса и Данна выявлены статистически значимые различия только

по показателям длительности и латентности М-ответа, которые были выше у спортсменов КГ ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей моторного ответа в ходе ПМС у спортсменов ОГ1 показал статистически значимое увеличение скорости моторного ответа в точке стимуляции «головка малоберцовой кости» (ГМК) справа после курса ПМС (в динамике до ПМС 49,3 [47,7; 50,5] м/с, после первого сеанса 50,3 [48,3; 51,4] м/с, после курса ПМС 50 [48,7; 52] м/с ($p < 0,03$), «подколенная ямка» слева ($p < 0,02$) и амплитуды М-ответа в точках стимуляции ГМК ($p < 0,05$) и «подколенная ямка» слева ($p < 0,03$), а также снижение латентности в точке стимуляции «предплюсна» слева ($p < 0,02$) (табл. 2). Была отмечена тенденция к увеличению площади М-ответа во всех точках стимуляции, как справа, так и слева.

Анализ результатов применения ПМС у спортсменов ОГ2 показал статистически значимое увеличение показателей амплитуды М-ответа в точках стимуляции «предплюсна» ($p < 0,03$), ГМК ($p < 0,04$) и «подколенная ямка» ($p < 0,04$) справа (рис. 1А). Также у спортсменов ОГ2 выявлено статистически значимое увеличение показателей площади М-ответа в точках стимуляции «предплюсна» ($p < 0,03$), ГМК ($p < 0,01$) и «подколенная ямка» ($p < 0,03$) справа (рис. 1Б). Аналогичные увеличения параметров амплитуды и площади М-ответов наблюдали у спортсменов ОГ2 слева во всех точках стимуляции. В КГ снижалась скорость моторного проведения в точке стимуляции «подколенная ямка» слева (до учебно-тренировочных сборов — 54 [51,2; 57,8] м/с, после — 48,1 [44,7; 52,8] м/с; $p < 0,02$).

Сравнение показателей РВГ до применения ПМС у спортсменов ОГ1, ОГ2 и КГ выявило статистически значимые различия только по показателям модуля упругости (МУ), которые были выше в КГ ($p < 0,04$). Анализ параметров гемодинамики нижних конечностей у спортсменов ОГ1 показал после первого сеанса статистически значимое повышение в сегменте «левая стопа» показателей: реографического индекса 1,4 [0,97; 1,71] усл. ед. ($p < 0,05$) по сравнению со

Таблица 1. Параметры режимов периферической магнитной стимуляции

Режимы ПМС	Группы	
	ОГ1	ОГ2
Модуляция частоты, Гц	1–150	1–50
Очередность, частота (Гц) и длительность (с) секций модуляции частоты	1. Переменная (150 Гц), 30 с 2. Без модуляции (0 Гц), 30 с 3. Без модуляции (150 Гц), 15 с 4. Переменная (1 Гц), 45 с 5. Без модуляции (150 Гц), 15 с 6. Без модуляции (1 Гц), 45 с 7. Трапецидальная (25–45 Гц), 240 с 8. Без модуляции (1 Гц), 60 с 9. Переменная (50 Гц), 30 с 10. Переменная (1 Гц), 30 с	1. Переменная (15–50 Гц) 30с 2. Без модуляции (1 Гц) 30 с 3. Трапецидальная (1–15 Гц) 120 с 4. Без модуляции (1 Гц) 60 с 5. Трапецидальная (15–30 Гц) 120 с 6. Без модуляции (1 Гц) 60 с 7. Трапецидальная (30–40 Гц) 120 с 8. Без модуляции (1 Гц) 60 с 9. Трапецидальная (40–50 Гц) 120 с 10. Без модуляции (1 Гц) 60 с
Продолжительность процедуры	10 мин на одну зону	13 мин на одну зону

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: ПМС — периферическая магнитная стимуляция; ОГ1 — опытная группа 1; ОГ2 — опытная группа 2.

Таблица 2. Параметры моторного ответа с короткого разгибателя пальцев стопы (малоберцовый нерв слева) у спортсменов основной группы 1 при проведении периферической магнитной стимуляции, $n = 15$

Показатели	Норма	До 1-го сеанса	Проведение ПМС	
			После 1-го сеанса	После курса
Точка стимуляции «предплюсна»				
Терминальная латентность, мс	–	3,7 [3,5; 3,9]	3,6 [3,2; 3,9]†	3,5 [3,1; 4,3]†
Амплитуда, мВ	>3	8,5 [5,2; 10,4]	7,9 [5,6; 10,1]	8,4 [7,3; 11,7]
Длительность, мс	–	5,95 [5,55; 6,35]	5,90 [5,50; 6,45]	5,82 [5,65; 6,70]
Площадь, мВ×мс	–	22,4 [15,6; 32,0]	23,1 [19,6; 27,9]	26,9 [22,8; 33,7]
Резидуальная латентность, мс	<3	2,37 [2,01; 2,57]	2,27 [1,74; 2,51]	1,99 [1,79; 2,77]**
Точка стимуляции «головка малоберцовой кости»				
Терминальная латентность, мс	–	11,0 [10,2;11,4]	10,8 [10,0; 11,1]	10,8 [9,9; 11,1]
Амплитуда, мВ	>3	7,5 [6,0; 10,4]	8,3 [5,1; 9,9]	7,9 [7,1; 11,0]*
Длительность, мс	–	6,42 [5,90; 7,10]	6,38 [6,15; 7,05]	6,45 [5,90; 6,90]
Площадь, мВ×мс	–	25,2 [19,9; 31,8]	23,8 [19,6; 32,7]	27,8 [21,5; 33,6]
Скорость, м/с	>40	48,8 [46,7; 50,7]	50,0 [48,3; 51,7]	49,6 [47,7; 51,3]
Точка стимуляции «подколенная ямка»				
Терминальная латентность, мс	–	12,8 [12,5; 13,5]	12,7 [12,0; 13,2]*	12,7 [11,9; 12,9]
Амплитуда, мВ	>3	7,9 [6,2; 10,4]	8,0 [5,8; 10,2]	8,4 [7,0; 11,8]**
Длительность, мс	–	6,70 [5,83; 7,11]	6,45 [5,97; 7,40]	6,50 [5,86; 7,57]
Площадь, мВ×мс	–	27,7 [19,5; 33,7]	24,5 [19,2; 32,5]	28,6 [22,4; 37,5]
Скорость, м/с	>40	51,4 [48,3; 55,6]	52,6 [48,8; 55,6]	56,4 [51,2; 58,9]**

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ОГ1 — опытная группа 1; ПМС — периферическая магнитная стимуляция; данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей $M_0 [Q_1; Q_3]$; n — количество спортсменов в группе; p — статистически значимые различия от показателя до 1-го сеанса; * — $p < 0,05$; † — $p < 0,03$; ** — $p < 0,02$; «—» — данные отсутствуют.

значениями до ПМС — 1,13 [0,93; 1,29] усл. ед. и после курса ПМС — 1,32 [1,07; 1,49] усл. ед., времени распространения реографических волн (до — 0,3 [0,28; 0,3] с; после первого сеанса — 0,32 [0,3; 0,32] с, $p < 0,006$; после курса — 0,3 [0,29; 0,31] с).

В сегменте «стопа правая» увеличивалось время максимального систолического наполнения сосудов (до — 0,13 [0,115; 0,142] с; после первого сеанса — 0,142 [0,132; 0,154] с, $p < 0,05$; после курса — 0,119 [0,107; 0,150] с).

В сегменте «голень левая» после первого сеанса увеличивалось время распространения реографических волн до уровня 0,28 [0,26; 0,29] с ($p < 0,05$) на фоне значений до воздействия ПМС 0,27 [0,26; 0,28] с и после курса терапии 0,27 [0,26; 0,29] с.

В сегменте «голень правая» как после первого сеанса, так и после всего курса был выше диастолический индекс (до — 0,43 [0,31; 0,46] усл. ед.; после первого сеанса — 0,52 [0,44; 0,61] усл. ед., $p < 0,04$; после курса — 0,50 [0,36; 0,59] усл. ед., $p < 0,04$). После всего курса ПМС в 3 раза снижался коэффициент асимметрии кровообра-

ка в стопах (до — 34 [12; 56]; после первого сеанса — 13 [7; 27]; после курса — 11 [4; 24], $p < 0,03$). У спортсменов КГ статистически значимо снизился диастолический индекс в сегментах «стопа слева» (до учебно-тренировочных сборов — 0,47 [0,39; 0,53] усл. ед. и после — 0,38 [0,32; 0,44] усл. ед., $p < 0,02$) и «стопа справа» (до учебно-тренировочных сборов — 0,46 [0,41; 0,56] усл. ед. и после — 0,38 [0,36; 0,45] усл. ед., $p < 0,05$).

Сравнение показателей динамометрии у спортсменов ОГ1 и КГ до применения ПМС статистически значимых различий не выявило. Анализ динамики силы мышц бедра у мужчин ОГ1 показал после прохождения всего курса статистически значимое повышение показателей силы мышц-разгибателей и сгибателей бедра. В частности, для мышц-разгибателей увеличились показатели максимального крутящего момента силы (до — 1475 [1277; 1714] Н; после первого сеанса — 1442,5 [1034; 1629] Н; после курса — 1610 [1277; 2018] Н, $p < 0,05$) и среднего значения максимального крутящего момента силы, разделенного на вес тела испытуемого (до — 14,45 [12,40; 20,52] Н;

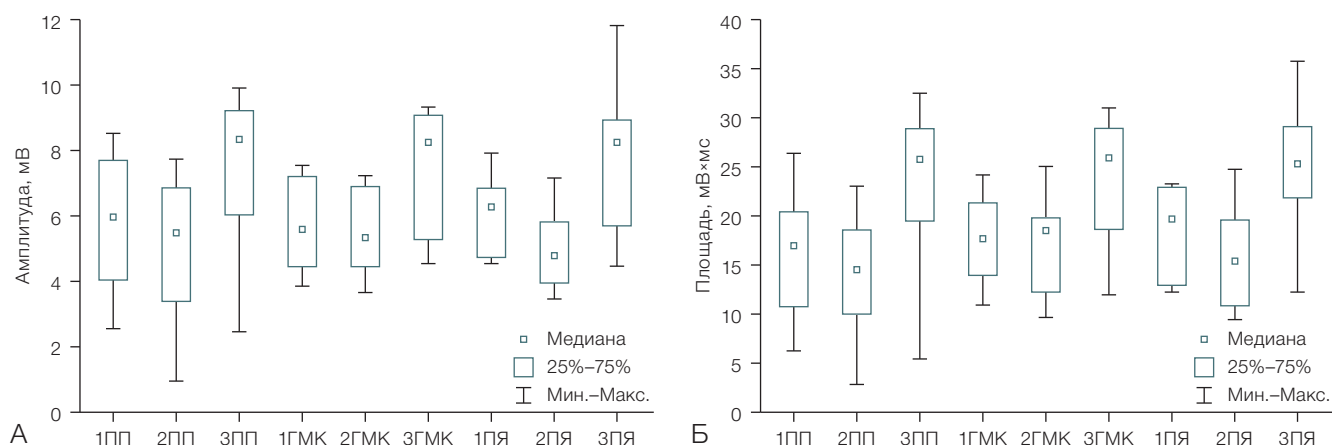


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Динамика показателей амплитуды (А) и площади (Б) М-ответа в точках стимуляции «предплюсна», «головка малоберцовой кости» и «подколенная ямка» (малоберцовый нерв) у спортсменов опытной группы 2 при проведении периферической магнитной стимуляции, $n = 8$: n — количество спортсменов в группе; ПП — предплюсна; ГМК — головка малоберцовой кости; ПЯ — подколенная ямка; 1 — до первого сеанса; 2 — после первого сеанса; 3 — после курса периферической магнитной стимуляции

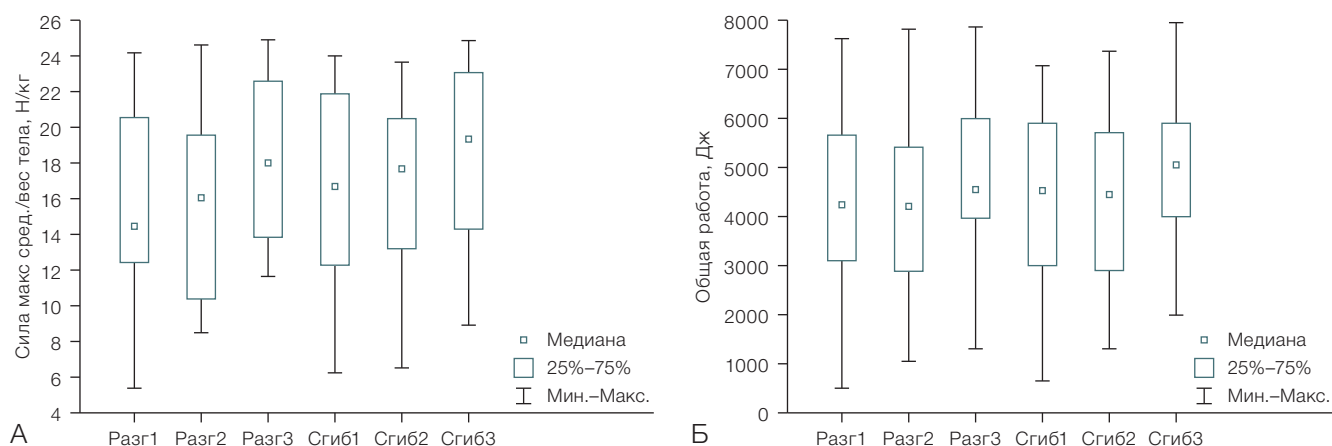


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Динамика показателей среднего значения максимального крутящего момента силы, разделенного на вес тела (А), и общей работы за цикл движения (Б) у спортсменов опытной группы 1, $n = 15$: n — количество спортсменов в группе; разг — мышцы-разгибатели; сгиб — мышцы-сгибатели; 1 — до первого сеанса; 2 — после первого сеанса; 3 — после курса периферической магнитной стимуляции

после первого сеанса — 16,01 [10,39; 19,53] Н; после курса — 17,97 [13,84; 22,56] Н, $p < 0,03$ (рис. 2А).

Для мышц-сгибателей статистически значимо увеличились показатели среднего значения максимальной мощности в каждом цикле движения до ПМС на уровне 128,3 [91,0; 163,0] Н; после первого сеанса — 116,2 [83,2; 170,9] Н; после курса — 140,1 [117,1; 175,5] Н, $p < 0,04$, средней работы, выполненной за цикл в каждом направлении движения, разделенной на вес тела испытуемого, до ПМС 226,0 [150,5; 293,0] Н; после первого сеанса — 221,95 [144,7; 284,3] Н; после курса — 252,2 [199,6; 294,2] Н, $p < 0,05$, общей работы за цикл движения (до — 4519,1 [3010,4; 5860,6] Н; после первого сеанса — 4438,7 [2894,6; 5686,2] Н; после курса — 5044,5 [3992,8; 5883,6] Н, $p < 0,05$) (рис. 2Б). Также после сеанса и курса ПМС у спортсменов ОГ1 отмечали оптимизацию силы мышц-разгибателей и сгибателей, что проявлялось в снижении соотношения данного

показателя (до — 109,6 [101,0; 123,6]%; после первого сеанса — 105,15 [94,6; 107,7]%, $p < 0,05$; после курса — 103,5 [99,3; 112,2]%, $p < 0,04$). Анализ показателей динамики мышц бедра у спортсменов КГ не выявил статистически значимых различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе широко описано применение ПМС в клинической практике при лечении миофасциального болевого синдрома и других заболеваний ОДА, а также пациентов с периферической нейропатической болью, острой и хронической болью в спине, постинсультной спастичностью, парезами, плегиями и дисфагиями [10–14]. Применение ритмической ПМС в спортивной практике наиболее часто встречается в работах, посвященных изучению методов повышения работоспособности спортсменов. Так, применение

ритмической ПМС у спортсменов во время выполнения упражнений в изокинетическом режиме позволило выявить повышение аэробных возможностей мышц за счет увеличения потребления кислорода при достижении порогов аэробного и анаэробного обмена. Было отмечено повышение силовых показателей исследуемых мышц без прироста мышечной массы [9].

Как показали результаты наших исследований, применение курса из 8 процедур ПМС на область задней поверхности левого и правого бедра с интенсивностью выше порога моторного ответа (25–80%) и модуляцией частоты 1–150 Гц способствовало снижению показателей латентности и увеличению параметров скорости моторного проведения, амплитуды и площади М-ответов при стимуляции малоберцового нерва. Применение курса ПМС на ту же область и с той же интенсивностью с модуляцией частоты 1–50 Гц способствовало увеличению показателей амплитуды и площади М-ответов. Эти изменения свидетельствовали о достижении потенциально больших возможностей НМА по активации и синхронизации двигательных единиц, улучшению механизмов внутримышечной координации, что способствовало большему проявлению силовых способностей. И, как показало динамометрическое исследование, у спортсменов значительно увеличились все изучаемые параметры силы мышц-сгибателей и разгибателей бедра, а также улучшилась межмышечная координация их работы.

Полученные результаты дополняют ранее опубликованные данные, показывающие, что применение 10 сеансов ПМС на область икроножной мышцы на фоне ее произвольного сокращения у здоровых мужчин способствовало большему приросту максимального крутящего момента силы мышц и повышению амплитуды Н-рефлекса [15]. Авторы полагают, что одним из механизмов повышения силовых показателей

является увеличение рефлекторной возбудимости соответствующего мотонейронного пула спинного мозга. Зафиксированные более высокие параметры силы являются результатом дополнительной активации высокопороговых (быстрых) двигательных единиц [15–17].

В настоящее время в качестве одного из механизмов увеличения мышечной силы ученые отмечают усиление кровообращения в микроциркуляторном звене мышечной ткани, что создает наиболее благоприятные условия для изменения концентрации ионов калия, натрия и кальция на полупроницаемых мембранах клеток, что способствует процессам деполяризации и возникновения потенциала действия [16]. Как показали результаты наших исследований, применение ПМС влияло на усиление кровотока у спортсменов. В целом анализ научных источников позволяет предположить, что применяемые параметры модуляции и частоты ПМС способствуют активации специфических физиологических процессов, таких как усиление метаболических реакций, модуляция нейропластичности и улучшение клеточной проницаемости, что в совокупности улучшает функциональное состояние ОДА спортсменов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния ритмической ПМС на функциональные возможности ОДА спортсменов-мужчин показало, что ее применение с заданными параметрами модуляции и частоты способствует статистически значимым улучшениям параметров нервно-мышечной передачи, периферической гемодинамики и силовых возможностей. Следовательно, данный метод можно рекомендовать в медико-биологическом обеспечении спортсменов для улучшения функционального состояния ОДА и повышения их силовых возможностей.

Литература / References

1. Помыткин АН, Лебедева ИС, Тихонов ДВ, Каледа ВГ. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии резистентных депрессий при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5–2):99–105.
Pomytkin AN, Lebedeva IS, Tikhonov DV, Kaleda VG. Rhythmic transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant depression in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5–2):99–105 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112105299>
2. Новикова ЕС, Розанов ИД. Радиотерапия малыми дозами хронического болевого синдрома при специфических и неспецифических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2):58.
Novikova ES, Rozanov ID. Low-dose radiotherapy for chronic pain syndrome in specific and non-specific diseases of the musculoskeletal system. *Medical Alphabet*. 2019;1(2):58 (In Russ.).
EDN: [VWLIRK](https://vwlir.k)
3. Пушкарь ДЮ, Куликов АГ, Касян ГР, Куприянов ЮА, Ромих ВВ, Захарченко АВ и др. Экстракорпоральная магнитная стимуляция нервно-мышечного аппарата тазового дна в урологической практике. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(4):264–76.
Pushkar DY, Kulikov AG, Kasyan GR, Kupriyanov YA, Romikh VV, Zakharchenko AV, et al. Extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor neuromuscular system in urological practice. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2019;18(4):264–76 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-4-264-276>
4. Пospelova МЛ, Касумова АА, Фионик ОВ, Алексеева ТМ, Самочерных КА, Красникова ВВ. Возможности применения метода транскраниальной магнитной стимуляции в лечении хронических болевых синдромов. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;2:195.
Pospelova ML, Kasumova AA, Fionik OV, Alekseeva TM, Samochernykh KA, Krasnikova VV. Possibilities of using the transcranial magnetic stimulation method in the treatment of chronic pain syndromes. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;2:195 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/spno.30631>
5. Куташов ВА, Ульянова ОВ. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в позднем восстановительном периоде с лечебно-реабилитационных позиций. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018;24(3):73–80.
Kutashov VA, Ul'yanova OV. Application of transcranial magnetic stimulation with in complex treatment of patients with ischemic stroke in the late recovery period from medical rehabilitation positions. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2018;24(3):73–80 (In Russ.).
6. Abulhasan JF, Rumble YL, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral electrical and magnetic stimulation to augment resistance training. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2016;1(3):328–42.
<https://doi.org/10.3390/jfmk1030328>

7. Гордничев РМ, Беляев АГ, Пивоварова ЕА, Шляхтов ВН. Влияние электромагнитной стимуляции на показатели мышечной силы. *Физиология человека*. 2014;40(1):76. Gorodnichev RM, Belyaev AG, Pivovarova EA, Shlyakhtov VN. The effect of electromagnetic stimulation on muscle strength indices. *Human Physiology*. 2014;40(1):76 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s013116461304005x>
8. Jia Y, Liu X, Wei J, Li D, Wang C, Wang X, et al. Modulation of the corticomotor excitability by repetitive peripheral magnetic stimulation on the median nerve in healthy subjects. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021;15:616084. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.616084>
9. Попов ГИ, Малхасян ЭА, Маркарян ВС, Калинин ЕМ, Селуянов ВН. Влияние магнитной стимуляции на аэробные возможности мышц. *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2013;2:106–13. Popov GI, Malkhasyan EA, Markaryan VS, Kalinin EM, Seluyanov VN. Influence of rhythmical magnetic stimulation as a way of increase in aerobic possibilities of muscles. *Lomonosov Journal of Anthropol.* 2013;2:106–13 (In Russ.). EDN: QZDRGH
10. Меркулов ЮА, Гореликов АЕ, Пятков АА, Меркулова ДМ. Ритмическая трансспинальная магнитная стимуляция в терапии хронической боли в нижней части спины. Метаанализ (Часть II). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(4):97–108. Merkulov YA, Gorelikov AE, Pyatkov AA, Merkulova DM. Repetitive transspinal magnetic stimulation in the treatment of chronic low back pain. A meta-analysis (Part II). *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2021;65(4):97–108 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.97-108>
11. Блохина ВН, Кузнецов АН, Виноградов ОИ, Войтенков ВБ, Меликян ЭГ, Николаев СГ. Сравнительный анализ возбудимости корешковой и внутримышечной аксональной систем у здоровых добровольцев при периферической магнитной стимуляции. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(2):48–53. Blokhina VN, Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Voytenkov VB, Melikyan EG, Nikolayev SG. Comparative analysis of excitability of radicular and intramuscular axonal systems in healthy volunteers during peripheral magnetic stimulation. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(2):48–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-48-53>
12. Аношина ЕА, Михайленко АА, Самарцев ИН, Живолупов СА. Анализ эффективности анальгезирующего действия физиотерапевтических и интервенционных методов лечения ряда наиболее часто встречаемых болевых синдромов в неврологической практике. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;S3:16–8. Anoshina EA, Mikhaylenko AA, Samartsev IN, Zhivolupov SA. Analysis of the effectiveness of analgesics effects of physiotherapeutics and interventional treatment methods for a number of the most common pain syndromes in neurological practice. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;S3:16–8 (In Russ.).
13. Живолупов СА, Самарцев ИН, Коваленко АП. Медицинская реабилитация при заболеваниях и травмах нервной системы. *Victims in Emergency Situations*. Нью-Йорк: Xlibris LLC; 2014. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Kovalenko AP. Medical rehabilitation in diseases and injuries of the nervous system. *Victims in Emergency Situations*. New York: Xlibris LLC; 2014 (In Russ.).
14. Гореликов АЕ, Мельникова ЕА, Рудь ИМ. Магнитная стимуляция в лечении и реабилитации больных с заболеваниями нервной системы и позвоночника. *Доктор.Ру*. 2017;11(140):46–50. Gorelikov AE, Melnikova EA, Rud IM. Magnetic Stimulation in the Treatment and Rehabilitation of Patients with Nervous System and Spinal Disorders. *Doctor.Ru*. 2017;11(140):46–50 (In Russ.).
15. Гордничев РМ, Беляев АГ, Пивоварова ЕА, Шляхтов ВН. Влияние электромагнитной стимуляции на показатели мышечной силы. *Физиология человека*. 2014;40(1):76. Gorodnichev RM, Belyaev AG, Pivovarova EA, Shlyakhtov VN. The effect of electromagnetic stimulation on the parameters of muscular strength. *Human Physiology*. 2014;40(1):76 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S013116461304005X>
16. Kamo T, Wada Y, Okamura M, Sakai K, Momosaki R, Taito S. Repetitive peripheral magnetic stimulation for impairment and disability in people after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;9(9):CD011968. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011968.pub4>
17. Fujimura K, Kagaya H, Endou C, Ishihara A, Nishigaya K, Muroguchi K, et al. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on shoulder subluxations caused by stroke: A preliminary study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2020;23(6):847–51. <https://doi.org/10.1111/ner.13064>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.В. Корягина — контроль в процессе планирования и проведения исследования, анализ черновика рукописи, внесение замечаний и исправлений, критический анализ работы на предмет научной новизны; Ю.В. Кушнарева — сбор экспериментальных данных применения ПМС у спортсменов и составление исходных таблиц; С.В. Нопин — интерпретация данных, дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации; С.М. Абуталимова — подготовка черновика рукописи; И.Н. Митин — сбор экспериментальных данных применения ПМС у спортсменов.

ОБ АВТОРАХ

Корягина Юлия Владиславовна, д-р биол. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0001-5468-0636>
nauka@skfmba.ru

Кушнарева Юлия Валериевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7343-4622>
juli_83-83@mail.ru

Нопин Сергей Викторович, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9406-4504>
work800@yandex.ru

Абуталимова Сабина Маликовна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0774>
sabina190989@yandex.ru

Митин Игорь Николаевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2168-921X>
pino4t@list.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-331>

УДК 612.216.1



ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ МОЩНОСТИ ТРАХЕАЛЬНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ШУМОВ ОТ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

С.Н. Астафьева¹, А.И. Дьяченко¹, И.А. Ружичко¹, А.Е. Костив²¹ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия² Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия

Введение. Оценка функционального состояния дыхательной системы является актуальной задачей в областях спортивной, космической и морской медицины. Использование методов прямой флоуметрии в условиях замкнутого гермообъекта не всегда возможно. Регистрация и анализ дыхательных шумов представляется перспективным способом оценки состояния респираторной системы.

Цель. Выявление возможного характера зависимости между амплитудной характеристикой регистрируемого сигнала дыхательных шумов и величиной легочной вентиляции, а также степени применимости акустического метода для оценки частоты дыхания у здоровых людей при выполнении физической нагрузки независимо от возраста и пола.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 25 добровольцев (20 мужчин и 5 женщин) в возрасте 23–59 лет (средний возраст $35,5 \pm 8,7$ года). Обследуемые выполняли ступенчато-возрастающую нагрузку на велоэргометре Ergoselect 200P (Ergoline GmbH, Германия) до субмаксимальных величин частоты сердечных сокращений с одновременной регистрацией дыхательных шумов над внегрудным участком трахеи, а также величины дыхательного потока методом прямой флоуметрии на приборе Jaeger Oxycon Pro. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 13 (StatSoft Inc., США). Для оценки взаимосвязи мощности дыхательных шумов и вентиляции легких проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты. В ходе исследования у всех испытуемых достигнутые величины максимальной мощности находились в диапазоне 105–240 Вт; мощность свыше 210 Вт смогли развить только 2 испытуемых. Получены зависимости величины мощности шумов от легочной вентиляции. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между изучаемыми параметрами равен 0,58 ($p < 0,001$). Отмечены значимые изменения средней мощности дыхательных шумов при росте нагрузки и легочной вентиляции уже на ступени 30 Вт относительно состояния покоя (0 Вт) ($p < 0,0001$). Мощность трахеальных дыхательных шумов также увеличивалась на 56% между ступенями нагрузки 120 и 135 Вт ($p = 0,023$) и на 75% при нагрузке 180 и 195 Вт ($p = 0,043$). Значимых различий между оценками частоты дыхания методом прямой флоуметрии и акустическим способом не выявлено.

Выводы. Установлена статистически значимая умеренная положительная корреляционная взаимосвязь между величиной легочной вентиляции и средней мощностью дыхательных шумов ($r_s = 0,58$; $p < 0,001$). При значениях легочной вентиляции до 60 л/мин характер зависимости средней мощности трахеальных шумов от легочной вентиляции является линейным. Установлено удовлетворительное соответствие акустической оценки частоты дыхания данным, полученным методами прямой флоуметрии; анализ дыхательных шумов способен дать косвенную оценку состояния дыхательной системы.

Ключевые слова: физическая нагрузка; дыхательные шумы; велоэргометрия; легочная вентиляция; дыхательная система; респираторная акустика

Для цитирования: Астафьева С.Н., Дьяченко А.И., Ружичко И.А., Костив А.Е. Оценка зависимости мощности трахеальных дыхательных шумов от легочной вентиляции при физической нагрузке. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):95–101. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-331>

Финансирование: работа выполнена в рамках базовой темы РАН FMFR-2024-0038.

Благодарности: авторы выражают благодарность покойным д-ру тех. наук Коренбауму В.И. и д-ру мед. наук Суворову А.В. за ценные консультации и помощь на ранних этапах исследования.

Соответствие принципам этики: исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все добровольцы проходили медицинский отбор врачебной экспертной комиссией ГНЦ РФ — ИМБП РАН, в ходе которого заболеваний и патологий, препятствующих участию в эксперименте, выявлено не было. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — ИМБП РАН (протоколы № 520 от 25.07.2019, № 539 от 17.03.2020).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Астафьева Светлана Николаевна a10351@ya.ru

Статья поступила: 25.06.2025 **После доработки:** 03.09.2025 **Принята к публикации:** 03.10.2025 **Online first:** 31.10.2025

ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TRACHEAL BREATHING SOUNDS AND LUNG VENTILATION DURING PHYSICAL EXERCISE

Svetlana N. Astafyeva¹, Alexander I. Dyachenko¹, Irina A. Ruzhichko¹, Anatoly E. Kostiv²¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia² Il'ichev Pacific Oceanological Institute of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Introduction. Assessment of the functional state of the respiratory system is a relevant task in the fields of sports, aerospace, and maritime medicine. Direct flowmetry methods cannot always be applied under conditions of a sealed enclosed environment. The recording and analysis of lung sounds appears to be a promising method for assessing the state of the respiratory system.

© С.Н. Астафьева, А.И. Дьяченко, И.А. Ружичко, А.Е. Костив, 2025

Objective. To assess the relationship between the amplitude characteristic of the recorded lung sound signal and the magnitude of pulmonary ventilation, as well as the applicability of the acoustic method for assessing the respiratory rate in healthy individuals during physical exercise, regardless of age and sex.

Materials and methods. The study involved 25 volunteers (20 male and 5 female) aged 23–59 years (mean age 35.5 ± 8.7 years). The participants were subjected to a stepwise increasing workload on an Ergoselect 200P cycle ergometer (Ergoline GmbH, Germany) up to sub-maximal heart rate levels, with simultaneous recording of respiratory sounds over the extrathoracic section of the trachea and measurement of respiratory flow via direct flowmetry using a Jaeger Oxycon Pro device. Statistical data processing was performed using the Statistica 13 software (StatSoft Inc., USA). To assess the relationship between respiratory sound power and pulmonary ventilation, a correlation analysis was conducted using Spearman's rank correlation coefficient (r_s).

Results. During the study, the achieved maximum power output for all participants ranged 105–240 W; only two subjects were capable of developing a power level exceeding 210 W. Dependencies of respiratory sound power on pulmonary ventilation were obtained. Spearman's rank correlation coefficient between the studied parameters was 0.58 ($p < 0.001$). Significant changes in the mean power of respiratory sounds were observed with an increase in load and pulmonary ventilation, already at the 30 W stage compared to the resting state (0 W) ($p < 0.0001$). The power of tracheal respiratory sounds also increased by 56% between the 120 W and 135 W load stages ($p = 0.023$) and by 75% between the 180 W and 195 W load stages ($p = 0.043$). No significant differences were found between respiratory rate assessments obtained by direct flowmetry and acoustic methods.

Conclusions. A statistically significant, moderate positive correlation was established between the magnitude of pulmonary ventilation and the mean power of respiratory sounds ($r_s = 0.58$; $p < 0.001$). For pulmonary ventilation values up to 60 L/min, the relationship between the mean power of tracheal sounds and pulmonary ventilation was found to be linear. A satisfactory agreement was determined between the acoustic assessment of respiratory rate and the data obtained by direct flowmetry methods. The analysis of respiratory sounds is capable of providing an indirect assessment of the state of the respiratory system.

Keywords: physical activity; lung sounds; cycle ergometry; pulmonary ventilation; respiratory system; respiratory acoustics

For citation: Astafyeva S.N., Dyachenko A.I., Ruzhichko I.A., Kostiv A.E. Assessment of the relationship between tracheal breathing sounds and lung ventilation during physical exercise. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):95–101. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-331>

Funding: the work was performed within the framework of the RAS (Russian Academy of Sciences) basic research theme FMFR-2024-0038.

Acknowledgments: the authors express their profound gratitude to the late Dr. Sci. (Engin.) Vladimir I. Korenbaum and Dr. Sci. (Med.) Alexander V. Suvorov for their invaluable consultations and assistance during the early stages of this research.

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. All volunteers underwent medical selection by the Medical Expert Commission of the SSC RF — IBMP RAS, during which no diseases or pathologies preventing participation in the experiment were identified. All participants provided signed voluntary informed consent to participate in the study. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the SSC RF — IBMP RAS (Protocols No. 520 of 25.07.2019, and No. 539 of 17.03.2020).

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

✉ Svetlana N. Astafyeva a10351@ya.ru

Received: 25 June 2025 **Revised:** 3 Sep. 2025 **Accepted:** 3 Oct. 2025 **Online first:** 31 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

В спортивной, космической и морской медицине, а также сомнологии часто стоит вопрос об оценке функционального состояния дыхательной системы человека. Для этого используются методы прямой флоуметрии, в которых измеряют величину дыхательного потока. Однако в условиях замкнутого гермо-объекта (например, орбитальная станция, скафандр) не всегда проведение прямой флоуметрии возможно и целесообразно. С целью поиска более компактного и автономного способа мониторинга и оценки состояния дыхательной системы исследуются методы респираторной акустики, заключающиеся в регистрации и анализе шумов, возникающих в процессе дыхания [1–3].

Методика аускультации традиционно применяется в клинической медицине для косвенной оценки при диагностике патологических состояний легких, а также находит свое применение в области морской медицины [4, 5]. Однако в условиях космического полета, в том числе во время физических нагрузок, мониторинг функционального состояния органов дыхания для предотвращения бронхолегочных заболеваний необходим в первую очередь.

Известно, что во время полетов у космонавтов изменяется форма грудной клетки, смещается диафрагма в краниальном направлении, а также уменьшается функциональная остаточная емкость легких [6–8]. Данные явления отражаются на размерах дыхательных путей, что приводит к изменению акустических характеристик шумов.

Цель работы — выявление наличия и возможного характера зависимости между амплитудной характеристикой регистрируемого сигнала дыхательных шумов и величиной вентиляции при выполнении физической нагрузки у здоровых людей независимо от возраста и пола. Кроме того, анализировали применимость акустического метода для оценки частоты дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследованиях приняли участие 25 добровольцев (20 мужчин и 5 женщин) в возрасте 23–59 лет (средний возраст $35,5 \pm 8,7$ года); ростом 165–189 см (средний рост $178 \pm 6,6$ см) и массой тела 56–104 кг (в среднем $79,2 \pm 11,3$ кг), некурящих и не имевших в анамнезе бронхолегочных заболеваний. Все добровольцы проходили медицинский отбор врачебной экспертной комиссией, в ходе которого заболеваний и патологий,

препятствующих участию в эксперименте, выявлено не было. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование обезличенных данных.

Испытуемые выполняли ступенчато-возрастающую физическую нагрузку на велоэргометре Ergoselect 200P (Ergoline GmbH, Германия). Начальная ступень нагрузки равнялась 30 Вт, затем нагрузка возрастала на 15 Вт. Каждая ступень имела продолжительность 1 мин. Исследование выполнялось до достижения субмаксимальной величины ЧСС¹ в лабораторных условиях при оптимальных условиях микроклимата в помещении и составе атмосферы [9].

Обследуемые дышали через загубник, вставленный в следующий пневматический тракт: трубка со слюноотсосом; индивидуальный одноразовый фильтр, измерительный узел системы Jaeger Oxycon Pro (Германия), включающей ротационный датчик потока воздуха («турбинка»), трубки для забора выдыхаемого воздуха на газоанализ «breath-by-breath».

Непрерывно регистрировали дыхательные шумы над внегрудным участком трахеи, а также величину дыхательного потока методом прямой флоуметрии на приборе Jaeger Oxycon Pro. По динамике дыхательного потока встроенная в прибор программа определяла величины легочной вентиляции и частоты дыхания, которые использовали в ходе дальнейшего анализа экспериментальных данных.

Регистрация дыхательных шумов проведена путем применения аппаратуры, включающей легкий акселерометр, блок питания, диктофон и кабели [10–12]. Акселерометр PCB 333B52 (США) размещался над внегрудным участком трахеи на шее испытуемого и фиксировался на поверхности шеи с помощью эластичной ленты «Velcro». Сигнал акселерометра оцифровывался с частотой 48 кГц.

Для ослабления фонового шума и сердечного артефакта применялась полосовая фильтрация (рис. 1). Обработку акустического сигнала проводили по алгоритму, аналогичному описанному в работе [11]. Записи

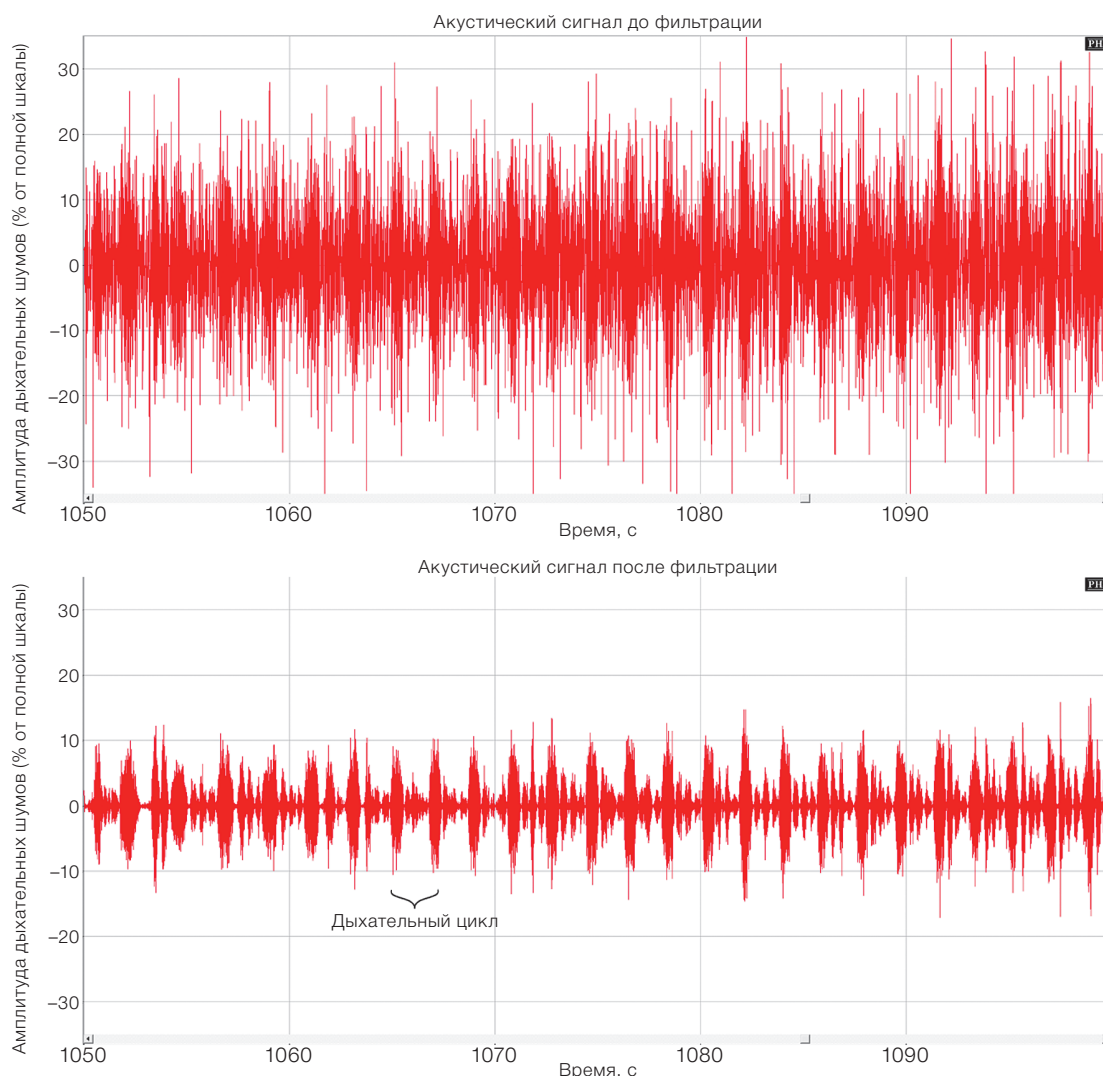


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Фильтрация сигнала дыхательных шумов: ось абсцисс — время (сек); ось ординат — амплитуда дыхательных шумов (% от полной шкалы)

¹ Быстрова АГ, Ковалева ИО, Кузьмина АЮ, Парнес ЕЯ, Потиевский БГ, Эренбург ИВ и др. Велоэргометрическое исследование в практике врачебно-летной экспертизы гражданской авиации. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО; 2020.

дыхательных шумов обрабатывали в программном обеспечении SpectraPLUS 5.0 (США) с помощью полосового фильтра в диапазоне частот 200–1000 Гц для удаления сердечных и мышечных шумов, которые обычно наблюдаются на частотах ниже 200 Гц, а также высокочастотных помех, имеющих частоту выше 1000 Гц [13].

Расстояние между соседними пиками, характеризующими экспираторные шумы, считали продолжительностью дыхательного цикла, что давало акустическую оценку частоты дыхания (ЧД) и периода дыхательного цикла. Кроме того, с помощью программного обеспечения SpectraPLUS определяли среднеквадратичное значение (Root Mean Square, сокращенно RMS) амплитуды дыхательных шумов (ДШ) с учетом каждого оцифрованного значения сигнала акселерометра на участках, соответствующих степеням нагрузки. Эту величину принято условно называть средней мощностью дыхательных шумов и отображать в процентах (%) от полной шкалы, т.е. максимального значения амплитуды сигнала [11, 13–15].

Статистический анализ данных проводили в программном обеспечении Statistica 13 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Для оценки динамики показателей применяли непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA Фридмана), изменения изучаемых параметров оценивали с помощью критерия Вилкоксона (для мощности ДШ и легочной вентиляции) и Манна – Уитни (для сопоставления акустической оценки ЧД и данных флоуметрии). Для оценки взаимосвязи мощности ДШ и вентиляции легких проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) [16]. Для установления зависимости мощности ДШ от вентиляции легких применен линейный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у всех испытуемых достигнутые величины максимальной мощности находились

в диапазоне 105–240 Вт. При этом мощность свыше 210 Вт смогли развить только 2 человека. Для получения более корректных данных статистический анализ ограничили диапазоном мощности до 210 Вт.

Были получены зависимости средней мощности ДШ и величины легочной вентиляции от величины физической нагрузки (рис. 2).

Отмечено значимое возрастание средней мощности ДШ с 0,0004 до 0,0009% уже на ступени 30 Вт относительно состояния покоя (0 Вт) ($p < 0,0001$). Кроме того, мощность трахеальных дыхательных шумов также увеличивалась на 56% между степенями нагрузки 120 и 135 Вт ($p = 0,023$), на 75% между нагрузкой 180 и 195 Вт ($p = 0,043$).

Рост RMS с увеличением физической нагрузки (рис. 2) свидетельствует о возрастании амплитуды дыхательных шумов. В ходе проведенного корреляционного анализа установлена статистически значимая умеренная положительная взаимосвязь между абсолютными величинами вентиляции легких и мощности дыхательных шумов ($r_s = 0,58$; $p < 0,001$).

Для оценки характера предполагаемой связи между RMS и величиной легочной вентиляции провели линейный регрессионный анализ по всему массиву данных (рис. 3). Отмечен разброс величины индивидуальной мощности шумов с возрастанием объема легочной вентиляции. По-видимому, одной линейной зависимостью все индивидуальные показатели описать невозможно. Значительные индивидуальные различия и нелинейность зависимости мощности шумов от легочной вентиляции привели к разбросу данных и низкому значению коэффициента детерминации $R^2 = 0,35$.

В литературных источниках присутствуют различные способы описания зависимости между дыхательным потоком и амплитудой дыхательных шумов [17]. В работе E.F. Banaszak и соавт. описана линейная зависимость между мгновенным потоком и амплитудой звука дыхания, измеренной над грудной стенкой

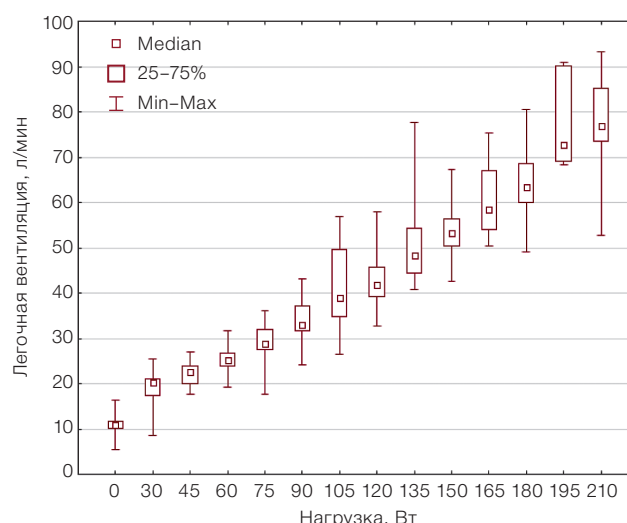
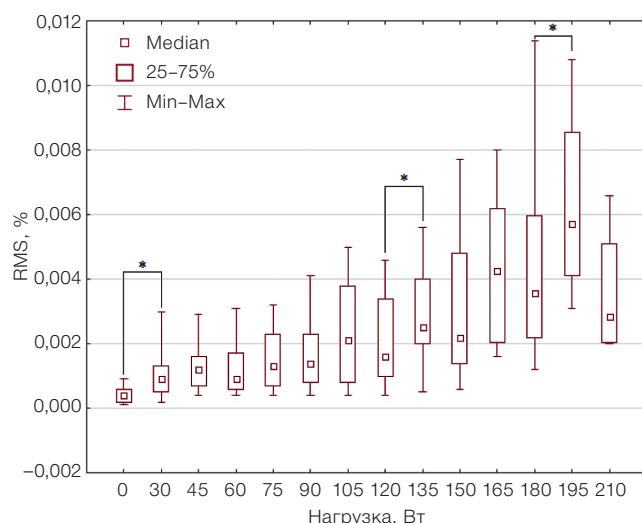


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Зависимость средней мощности дыхательных шумов и легочной вентиляции от величины ступенчато-возрастающей физической нагрузки

Примечание: RMS (Root Mean Square) — среднеквадратичное значение амплитуды дыхательных шумов; * — статистически значимые изменения ($p < 0,05$).

[18]. В исследовании В.Е. Shykoff и соавт. была использована квадратичная функция [14, 19]. Авторами N. Gavriely и соавт. охарактеризована степенная функция, при этом средняя по группе величина степени составила $1,66 \pm 0,35$, что, по их мнению, значительно меньше предполагаемой второй степени [20, 21].

Выше отмечено, что взаимосвязь индивидуальных величин мощности шумов и вентиляции легких характеризуется большим разбросом мощности шумов при определенной величине вентиляции легких (рис. 3). По-видимому, данный разброс связан с большими различиями геометрии дерева воздухоносных путей в группе испытуемых. Возможно, в более однородной группе испытуемых (по полу, возрасту, росту, массе тела, физической подготовке и др.) разброс был бы меньше. Подбор однородных групп является одним из возможных направлений будущих исследований в данной области респираторной акустики. Кроме того, перспективным является поиск индивидуальных регрессионных зависимостей.

Можно предположить, что влияние индивидуальных различий на искомую зависимость сглаживаются при переходе от индивидуальных данных к усредненным. Поэтому был проведен регрессионный анализ по усредненным значениям показателей мощности ДШ и вентиляции легких на каждой ступени нагрузки. При этом если рассматривается весь диапазон достигнутых величин легочной вентиляции до 100 л/мин, то коэффициент детерминации равен всего лишь 0,68. Возможно, это связано с проявлением нелинейной зависимости между мощностью ДШ и величиной вентиляции легких и индивидуальными различиями при большем диапазоне легочной вентиляции. Поэтому в рамках задачи поиска линейной регрессионной зависимости необходимо было ограничить диапазон легочной вентиляции (до 60 л/мин) (рис. 4). В этом случае коэффициент детерминации R^2 заметно возрастал до 0,93. Далее зависимость отклонялась от линейной, и разброс данных существенно увеличивался, что приводило к снижению R^2 , аналогично

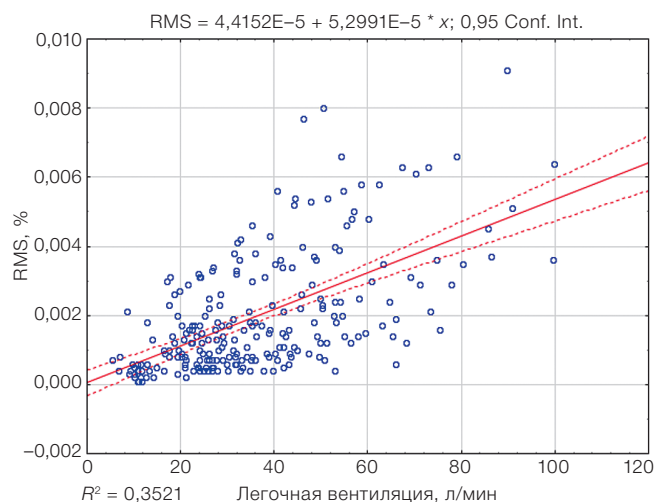


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Взаимосвязь индивидуальных величин средней мощности дыхательных шумов и показателей вентиляции легких

Примечание: RMS (Root Mean Square) — среднеквадратичное значение амплитуды дыхательных шумов.

снижался и коэффициент корреляции r_s . Это может быть обусловлено упомянутыми выше нелинейными явлениями и индивидуальными различиями.

Практическая значимость полученной регрессионной зависимости заключается в возможности оценки величины вентиляции легких по трахеальным дыхательным шумам.

С целью выявления степени соответствия величин ЧД, полученных акустическим методом, данным прямой флоуметрии проводили сравнение акустической оценки ЧД с флоуметрическим показателем (рис. 5).

На рисунке 5 показано, что при нагрузке 135 Вт ЧД по акустическим данным была минимальной, а при величине ступенчато-возрастающей физической

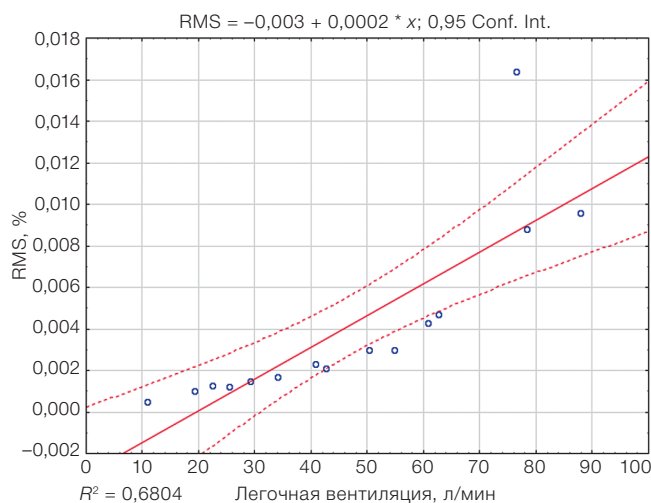
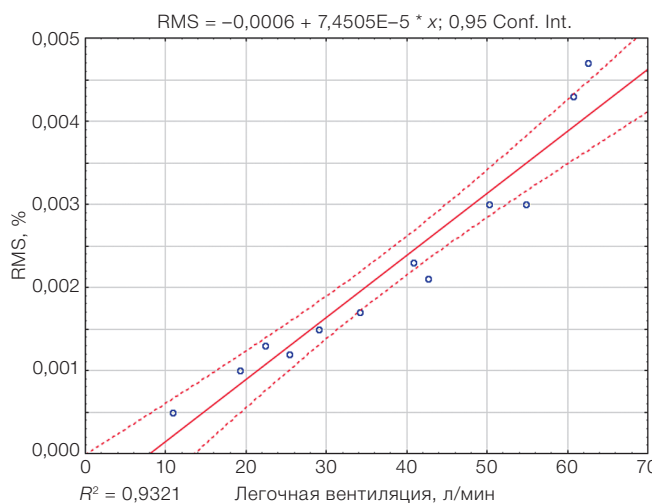


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Зависимость мощности дыхательных шумов от величины вентиляции легких по средним значениям показателей

Примечание: RMS (Root Mean Square) — среднеквадратичное значение амплитуды дыхательных шумов.



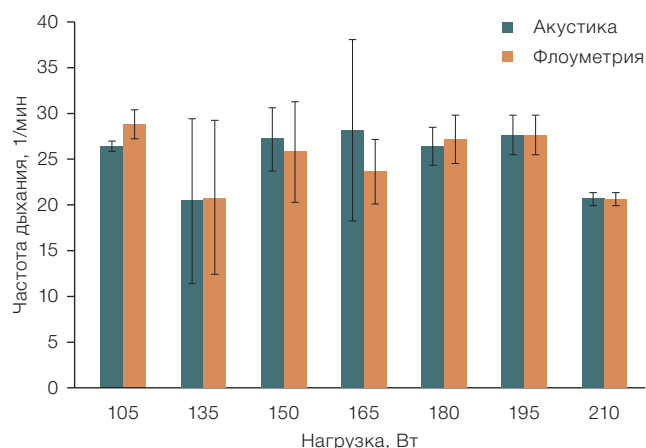


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Сопоставление значений частоты дыхания, полученных акустическим методом, с данными прямой флоуметрии на различных уровнях ступенчато-возрастающей физической нагрузки

нагрузки на уровне 165 Вт — максимальной. По-видимому, на эти крайние значения больше влияет индивидуальный разброс показателей. Значимых отличий между величинами ЧД, полученными двумя методами, не выявлено. Разброс значений может объясняться различиями в индивидуальных характеристиках респираторной системы.

Литература / References

1. Коренбаум ВИ, Почекутова ИА. Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов форсированного выдоха человека. Владивосток: Дальнаука; 2006.
2. Korenbaum VI, Pochekutova IA. Acoustical-biomechanical interdependences in human forced expiratory production. Vladivostok: Dal'nauka; 2006 (In Russ.). EDN: [VEJDKR](https://doi.org/10.3390/s19040908)
3. Massaroni C, Nicolò A, Lo Presti D, Sacchetti M, Silvestri S, Schena E. Contact-Based Methods for Measuring Respiratory Rate. *Sensors*. 2019;19(4):908. <https://doi.org/10.3390/s19040908>
4. Rao A, Huynh E, Royston T, Kornblith A, Roy S. Acoustic Methods for Pulmonary Diagnosis. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2019;12:221–39. <https://doi.org/10.1109/RBME.2018.2874353>
5. Arts L, Lim EHT, van de Ven PM, Heunks L, Tuinman PR. The diagnostic accuracy of lung auscultation in adult patients with acute pulmonary pathologies: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10:7347. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64405-6>
6. Landry V, Matschek J, Pang R, Munipalle M, Tan K, Boruff J, et al. Audio-based digital biomarkers in diagnosing and managing respiratory diseases: a systematic review and bibliometric analysis. *European Respiratory Review*. 2025;34(176):240246. <https://doi.org/10.1183/16000617.0246-2024>
7. Баранов ВМ. Газоэнергообмен человека в космическом полете и модельных исследованиях. М.: Наука; 1993. Baranov VM. *Human gas and energy exchange in space flight and model research*. Moscow: Nauka; 1993 (In Russ.).
8. Prisk GK. Microgravity and the respiratory system. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1459–71. <https://doi.org/10.1183/09031936.00001414>
9. Smith MB, Chen H, Oliver BGG. The Lungs in Space: A Review of Current Knowledge and Methodologies. *Cells*. 2024;13:1154. <https://doi.org/10.3390/cells13131154>
10. Фомина ЕВ, Усков КВ. Эффективность тренировок разной направленности для поддержания физической работоспособности в условиях сниженного уровня двигательной активности. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2016;50(5):47–55. Fomina EV, Uskov KV. Effectiveness of different training programs for physical performance maintenance in the condition of low motor activity. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2016;50(5):47–55 (In Russ.). EDN: [WTNLFJ](https://doi.org/10.1121/10.0002705)
11. Korenbaum VI, Pochekutova IA, Kostiv AE, Malaeva VV, Safronova MA, Kabantsova OI, et al. Human forced expiratory noise. Origin, apparatus and possible diagnostic applications. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2020;148(6):3385–91. <https://doi.org/10.1121/10.0002705>
12. Астафьева СН, Зарипов РН, Михайловская АН, Дьяченко АИ. Исследование вентиляционной функции легких человека методами респираторной акустики в условиях 5-суточной женской «сухой» иммерсии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2024;58(5):32–8. Astafyeva SN, Zaripov RN, Mikhailovskaya AN, Dyachenko AI. Study of the ventilation function of the human lungs with the methods of respiratory acoustics during 5-day female

ВЫВОДЫ

1. Установлена статистически значимая умеренная положительная корреляционная взаимосвязь между величиной легочной вентиляции и средней мощностью дыхательных шумов ($r_s = 0,58$; $p < 0,001$).

2. При значениях легочной вентиляции до 60 л/мин характер зависимости средней мощности трахеальных шумов от легочной вентиляции является линейным. Однако при превышении этого значения, вероятно, начинают действовать дополнительные нелинейные процессы, которые изменяют характер зависимости. Одним из таких нелинейных процессов может быть переход от ламинарного течения воздуха в воздухоносных путях к турбулентному течению с увеличением величины потока.

3. Сопоставление акустических оценок состояния системы дыхания со значениями, сделанными на основании данных прямой флоуметрии дыхательного потока, показало удовлетворительное соответствие, следовательно, акустический метод можно рассматривать как альтернативу методу прямой флоуметрии в случаях, когда традиционный способ не применим.

4. Возможным направлением будущих исследований является поиск индивидуальных регрессионных взаимосвязей и/или зависимостей между амплитудной характеристикой регистрируемого сигнала дыхательных шумов и величиной легочной вентиляции для более однородных групп испытуемых.

- dry immersion. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2024;58(5):32–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2024-58-5-32-38>
12. Костив АЕ, Коренбаум ВИ. Новые возможности контроля состояния водолазов в процессе подводного погружения с использованием шумов, связанных с естественным дыханием. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;3:89–97.
 Kostiv AE, Korenbaum VI. New possibilities for diver's monitoring during underwater diving using noises associated with natural respiration. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019;3:89–97 (In Russ.).
<https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-3-89-97>
 13. Nekoutabar R, Ghaeri FS, Jalilvand H. The Effect of Root-Mean-Square and Loudness-Based Calibration Approach on the Acceptable Noise Level. *Auditory and Vestibular Research*. 2024;33(4):361–70.
<https://doi.org/10.18502/avr.v33i4.16654>
 14. Khoshouei M, Bagherpour R, Jalalian M, Yari M. Investigating the acoustic signs of different rock types based on the values of acoustic signal RMS. *Rudarsko-geološko-naftni zbornik*. 2020;35(3):29–38.
<https://doi.org/10.17794/rgn.2020.3.3>
 15. Hubert P, Killick R, Chung A, Padovese LR. A Bayesian binary algorithm for root mean squared-based acoustic signal segmentation. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2019;146:1799–807.
<https://doi.org/10.1121/1.5126522>
 16. Носовский АМ, Попова ОВ, Смирнов ЮИ. Современные технологии статистического анализа медицинских данных и способы их графического представления. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2023;57(5):149–54.
 Nosovsky AM, Popova OV, Smirnov Yul. State-of-the art technologies of medical data statistical analysis and methods of graphic presentation. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2023;57(5):149–54 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2023-57-5-149-154>
 17. Xie W, Hu Q, Zhang J, Zhang Q. EarSpiro: Earphone-based Spirometry for Lung Function Assessment. *Proceedings of the ACM on Interactive, Mobile, Wearable and Ubiquitous Technologies*. 2023;6(4):1–27.
<https://doi.org/10.1145/3569480>
 18. Banaszak EF, Kory RC, Snider GL. Phonopneumography. *American Review of Respiratory Disease*. 1973;107(3):449–55.
 19. Shykoff BE, Ploysongsang Y, Chang HK. Airflow and normal lung sounds. *American Review of Respiratory Disease*. 1988;137(4):872–6.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.4.872>
 20. Gavriely N, Cugell DW. Airflow effects on amplitude and spectral content of normal breath sounds. *Journal of Applied Physiology*. 1996;80(1):5–13.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.1.5>
 21. Gavriely N, Palti Y, Alroy G. Spectral characteristics of normal breath sounds. *Journal of Applied Physiology*. 1981;50(2):307–14.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1981.50.2.307>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Н. Астафьева — разработка концепции, сбор акустических данных, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи; А.И. Дьяченко — научное руководство, рецензирование и редактирование рукописи; И.А. Ружичко — проведение исследования (велозергометрия); А.Е. Костив — предоставление ресурсов, утверждение финального текста.

ОБ АВТОРАХ

Астафьева Светлана Николаевна
<https://orcid.org/0009-0004-7376-1713>
a10351@ya.ru

Дьяченко Александр Иванович, д-р техн. наук
<https://orcid.org/0000-0002-5272-222X>
alexander-dyachenko@yandex.ru

Ружичко Ирина Анатольевна
<https://orcid.org/0000-0003-3046-4757>
irina.ruzhichko@gmail.com

Костив Анатолий Евгеньевич, канд. техн. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7485-6499>
kostiv@poi.dvo.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-319>

УДК 613.62:613.648.4:629.786.2



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ КОСМОНАВТОВ: 1960–2023

И.Б. Ушаков¹, А.Ю. Бушманов¹, К.В. Бетц^{1✉}, И.В. Бухтияров², Ю.И. Воронков³, А.П. Гришин⁴, А.Ф. Жерनावков⁵

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

³ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина, Звездный Городок, Россия

⁵ Ассоциация авиационно-космической, морской, экстремальной и экологической медицины России, Москва, Россия

Введение. Когортные аналитические эпидемиологические исследования состояния здоровья космонавтов имеют ряд особенностей, связанных со спецификой изучаемой профессиональной группы. Уточнение отдаленных показателей здоровья можно ожидать только при условии расширения периода наблюдения за когортой космонавтов СССР и России, впервые сформированной в 2013 г., с систематическим обновлением расчетных данных.

Цель. Анализ изменений основных показателей смертности отечественных космонавтов при 5-летнем расширении периода наблюдения за когортой до 2023 г.

Материалы и методы. С применением проспективного наблюдения за исторически сформированной когортой космонавтов СССР и России мужского пола за период с 1960 по 2023 г. выполнено обновление данных, с помощью показателя стандартизованного относительного риска (SOP) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) оценен риск смерти космонавтов. Проведены обработка и анализ закодированных и обезличенных персональных данных космонавтов. Общее количество участников на дату закрытия когорты (31.12.2023) составило 270 космонавтов, разделенных в зависимости от наличия опыта космического полета (КП) на две группы: группа 1 — 127 человек (47,0%), космонавты, совершившие хотя бы один КП; группа 2 — 143 человека (53,0%), космонавты, не имеющие опыта КП («внутренний контроль»). Мужское население России принято за «внешнюю» контрольную группу. Анализ причин смерти проведен по укрупненным классам болезней в соответствии с МКБ-10. Дополнительно собрана информация об исходном образовании космонавтов как фактора, значительно влияющего на траекторию жизни. Статистическая обработка произведена с использованием пакета программного обеспечения Microsoft Office и программного обеспечения Stata 14.

Результаты. Увеличение периода наблюдения способствовало повышению точности показателей риска смерти космонавтов за счет сужения 95% ДИ. Риск смерти космонавтов, совершивших космический полет (КП), от всех причин смерти в совокупности достоверно ниже при сравнении как с мужским населением России (SOP = 0,37; 95% ДИ 0,27–0,50), так и с космонавтами без опыта КП (SOP = 0,73; 95% ДИ 0,53–0,98). Получено отсутствие достоверного снижения риска смерти космонавтов, имеющих опыт КП, от злокачественных новообразований при сравнении с населением (SOP = 0,62, 95% ДИ 0,32–1,09). Показано наличие связи между исходным образованием космонавтов и средним возрастом смерти: средний возраст смерти космонавтов — военных специалистов, имеющих опыт КП, составил 68,1 года, не имеющих опыта КП — 60,3 года ($p = 0,015$).

Выводы. Для космонавтов, совершивших КП, сохраняется общая онкологическая настороженность, несмотря на однозначно лучшее состояние их здоровья при сравнении с обеими контрольными группами. Уточнение полученных данных может быть достигнуто только при расширении периода наблюдения, в том числе за счет увеличения времени, проведенного в космосе за карьеру, в зависимости от жизненного статуса космонавтов. Обнаружено наличие внутренних факторов, влияющих на здоровье космонавтов без опыта КП: связь между профессиональным образованием и средним возрастом смерти говорит о необходимости разработки индивидуальных профилактических мероприятий для этой группы лиц, а также углубленного наблюдения за состоянием их здоровья после завершения карьеры.

Ключевые слова: космонавты; космический полет; смертность; когортные исследования

Для цитирования: Ушаков И.Б., Бушманов А.Ю., Бетц К.В., Бухтияров И.В., Воронков Ю.И., Гришин А.П., Жерनावков А.Ф. Эпидемиологический анализ смертности космонавтов: 1960–2023. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):102–112. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-319>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: И.Б. Ушаков, А.Ю. Бушманов — члены редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Бетц Кристина Валерьевна c.betts@yandex.ru

Статья поступила: 16.06.2024 **После доработки:** 15.09.2025 **Принята к публикации:** 03.10.2025 **Online first:** 30.10.2025

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF COSMONAUT MORTALITY: 1960–2023

Igor B. Ushakov¹, Andrei Yu. Bushmanov¹, Kristina V. Betts^{1✉}, Igor V. Bukhtiyarov², Yuri I. Voronkov³, Alexey P. Grishin⁴, Anatoliy F. Zhernavkov⁵

¹ Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

³ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ Gagarin Research and Test Cosmonaut Training Center, Zvyozdny Gorodok, Russia

⁵ Association of Aerospace, Marine, Extreme and Environmental Medicine of Russia, Moscow, Russia

© И.Б. Ушаков, А.Ю. Бушманов, К.В. Бетц, И.В. Бухтияров, Ю.И. Воронков, А.П. Гришин, А.Ф. Жерनावков, 2025

Introduction. Cohort analytical epidemiological studies of cosmonauts' health have a number of specific features. The estimates of long-term health outcomes in this occupational group can only be refined provided that the observation period of the Soviet and Russian cosmonaut cohort, originally established in 2013, be extended and regularly updated with emerging data.

Objective. Analysis of changes in the main mortality indicators of Soviet and Russian cosmonauts over the cohort observation period extended by five years until 2023.

Materials and methods. Using prospective observation studies over the historically formed cohort of male Soviet and Russian cosmonauts in 1960–2023, data update was implemented. Encoded and anonymized personal data of cosmonauts underwent processing and analysis. Using the standardized mortality ratio (SMR) with a 95% confidence interval (95% CI), mortality risk among cosmonauts was assessed. The total number of participants as of the cohort closure date (31.12.2023) was 270 cosmonauts, divided into two groups based on the presence of spaceflight (SF) experience. Group 1 comprised 127 cosmonauts (47.0%), who undertook at least one SF. Group 2 comprised 143 cosmonauts (53.0%) without SF experience (internal control). The male population of Russia served as the external control group. Cause-of-death analysis was conducted according to ICD-10. Additionally, information on the initial education of cosmonauts as a factor significantly influencing life trajectory was collected. Statistical processing was carried out using the MS and Stata 14 software packages.

Results. Extending the observation period contributed to an increased accuracy of death risk metrics by narrowing the 95% confidence intervals. The all-cause mortality risk among cosmonauts with SF experience was found to be reliably lower compared to both the male population of Russia (SMR = 0.37; 95% CI 0.27–0.50) and cosmonauts without SF experience (SMR = 0.73; 95% CI 0.53–0.98). No statistically significant decrease in cancer-related death risk was observed among cosmonauts with SF experience compared to the general population (SMR = 0.62, 95% CI 0.32–1.09). A correlation was found between the initial education of cosmonauts and mean age at death. Thus, the mean age of death for cosmonauts with military specialization and SF experience was 68.1 years, compared to 60.3 years ($p = 0.015$) for those without SF experience.

Conclusions. Oncological vigilance in cosmonauts with SF experience is generally higher than in both control groups, despite their unequivocally better health status. Further refinement of the data obtained can only be achieved by extending the observation period, considering the career-long duration of space stay in relation to the health status of cosmonauts. Individual-related factors affecting the health of cosmonauts without SF experience were identified. The link between professional education and the mean age at death underscores the need for developing individual preventive measures for this group and longer post-career health monitoring.

Keywords: cosmonauts; space flight; mortality; cohort studies

For citation: Ushakov I.B., Bushmanov A.Yu., Betts K.V., Bukhtiyarov I.V., Voronkov Yu.I., Grishin A.P., Zhernavkov A.F. Epidemiological analysis of cosmonaut mortality: 1960–2023. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):102–112. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-319>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Potential conflict of interest: Igor B. Ushakov, Andrei Yu. Bushmanov are members of the Editorial Board of *Extreme Medicine*. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Kristina V. Betts c.betts@yandex.ru

Received: 16 June 2024 **Revised:** 1 Oct. 2025 **Accepted:** 15 Sept. 2025 **Online first:** 30 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее надежным дизайном исследований для выявления причинно-следственной связи между воздействием негативных факторов на здоровье определенной группы лиц (популяции риска) являются когортные эпидемиологические аналитические исследования [1]. Хотя когортные исследования обладают рядом неоспоримых сильных сторон, включая высокую этическую безопасность (благодаря отсутствию активного вмешательства исследователей в жизнь участников) и низкую подверженность систематическим ошибкам (за счет строгих протоколов сбора данных и применения мощных методов статистического анализа), их проведение сопряжено с одним существенным недостатком: необходимостью длительного наблюдения за изучаемой группой [2]. В зависимости от интересующего события (заболеваемости, смертности) длительность наблюдения за популяцией риска может варьировать от нескольких лет до нескольких десятилетий, что продиктовано потребностью в регистрации исследуемых событий у достаточного количества участников для достижения статистической значимости результатов.

Когортные исследования состояния здоровья космонавтов сопряжены с дополнительными трудностями. Во-первых, относительно небольшое количество человек под наблюдением, что, с одной стороны,

может снизить мощность исследования, но с другой — уменьшить вероятность потери участников когорты. Во-вторых, уникальные требования к характеристикам здоровья, многоэтапный профессиональный отбор, особенности образа жизни, социально-экономическое положение ставят особые требования к подбору репрезентативной контрольной группы. В-третьих, специфика учета времени экспозиции к неблагоприятным условиям труда, которое для других профессиональных групп обычно равно стажу, а для космонавтов — времени, проведенному в космосе за карьеру, намного меньшему, чем просто стаж. Внутренней логикой развития пилотируемой космонавтики продиктовано медленное нарастание длительности космических полетов, что еще больше удлиняет необходимый период наблюдения за когортой при проведении аналитических эпидемиологических исследований. В-четвертых, закрытость части данных, а также сложности в отслеживании траектории жизни после завершения карьеры космонавта.

Космические полеты (КП) предъявляют колоссальные физиологические и психологические требования к организму человека, и оценка их долгосрочных последствий является критическим аспектом дальнейшего освоения космоса [3, 4]. Именно этой задаче было посвящено масштабное когортное аналитическое исследование, начавшееся в 2013 г. и охватывающее 53-летний период наблюдения за когортой

космонавтов СССР и России (1960–2013 гг.) [5]. Эта работа впервые позволила проанализировать смертность космонавтов, как летавших, так и не летавших в космос, и стала важным шагом для понимания отдаленных эффектов комплексного воздействия факторов космического полета. Однако, как было аргументировано выше, полноты анализа можно достигнуть только при обеспечении непрерывности исследования и расширении периода наблюдения за сформированной профессиональной когортой с регулярным обновлением расчетных данных.

Так, в США с 1992 г. существует программа длительного наблюдения за здоровьем астронавтов («Longitudinal Study of Astronaut Health» — «Lifetime Surveillance of Astronaut Health», LSAH), которая позволяет исследователям регулярно проводить многосторонний анализ смертности и уточнять полученные результаты. Наиболее полное исследование смертности астронавтов, охватывающее период 1959–2017 гг., было опубликовано в 2018 г. [6], а в 2021 г. оно уже было детализировано с особым фокусом на смертность от злокачественных новообразований [7]. Опыт длительного непрерывного наблюдения за сформированной когортой астронавтов показывает обоснованность и применимость данного подхода. В частности, начато наблюдение за международной когортой космонавтов европейских стран, Канады, Китая и Японии [8], результаты которого можно будет оценить в будущем.

Учитывая редкость изучаемого события (смертности), актуализацию данных целесообразно проводить каждые 5 лет; предыдущее обновление сформированной когорты космонавтов СССР и России было выполнено в 2018 г. (за 58-летний период).

Цель работы — анализ изменений основных показателей смертности отечественных космонавтов при 5-летнем расширении периода наблюдения за когортой до 2023 г. (за период 63 года).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для продолжения исследования было выполнено очередное регулярное 5-летнее обновление данных об исторической (ретроспективной) когорте космонавтов мужского пола, впервые сформированной в 2013 г. и обновленной в 2018 г. [5, 9]. Период наблюдения расширен до 31.12.2023, зафиксированы новые случаи смерти, добавлены человеко-годы наблюдения, включены данные по новым космонавтам, отобранным в отряды в 2018 и 2020 гг. Общий период наблюдения составил 63 года (1960–2023 гг.).

Источниками информации о космонавтах СССР и России служили архивные материалы медицинского управления Научно-исследовательского испытательного центра подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина, архивные материалы Института медико-биологических проблем Российской академии наук, а также открытая цифровая база данных «Роскосмос»¹. Основным критерием включения космонавтов в исследование являлось завершение общекосмической подготовки.

Персональные данные космонавтов закодированы и обезличены. Общее количество участников на дату

закрытия когорты (31.12.2023) — 270 космонавтов, разделенных в зависимости от наличия опыта космического полета (КП) на две группы:

- группа 1 — 127 человек (47,0%), космонавты, совершившие хотя бы один КП;
- группа 2 — 143 человека (53,0%), космонавты, не имеющие опыта КП («внутренний контроль»).

Следует отметить относительную численную стабильность второй группы, что обусловлено параллельным изменением составов групп космонавтов: зачислением в отряды новых космонавтов и их переходом из второй группы в первую после совершения КП.

Основные характеристики когорты представлены в таблице 1.

Наблюдение за каждым космонавтом проводили с даты зачисления слушателем в отряд и продолжали либо до даты смерти (для умерших), либо до даты закрытия когорты (31.12.2023). Для незначительной части космонавтов (из группы 2) жизненный статус установить не удалось (2,8%), что позволило продолжить исследование, исключив их из анализа. Анализ причин смерти проводился по следующим укрупненным классам болезней в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10): злокачественные новообразования (ЗН, C00–C97), болезни системы кровообращения (БСК, I00–I99), внешние причины, такие как несчастные случаи при выполнении авиационных и космических полетов и пр. (V01–Y98), прочие причины (не относящиеся к указанным классам, например болезни эндокринной системы, болезни органов пищеварения и др.), все причины в совокупности. Совокупность причин, кроме внешних, принята за естественные причины смерти.

Для поиска дополнительных факторов, которые могут оказывать влияние на смертность космонавтов, была собрана информация об их базовом образовании. Участникам присваивались следующие признаки:

- «военный специалист» — окончившим любое военное авиационное училище или школу (для военных летчиков и штурманов), а также окончившим военное образовательное учреждение по инженерной специальности (для военных инженеров);
- «инженер» — окончившим любое гражданское образовательное учреждение по одной из инженерных специальностей;
- «другая профессия» — получившим другое образование, например врач, журналист, биолог и т.д.

Общая характеристика когорты по признаку образования представлена в таблице 2.

Подавляющее большинство военных специалистов (летчиков, штурманов и инженеров) среди космонавтов обеих групп объясняется тем, что в СССР наборы космонавтов носили характер закрытых ведомственных конкурсов, изредка дополнялись небольшими тематическими целевыми наборами (например, набор от Академии наук СССР, для съемок художественного фильма на борту ОК «Мир», программа «Космос — детям» и др.). Лишь в 2012 г. наборы стали открыты для широкого круга специалистов и молодежи.

Используя «внутренний» и «внешний» контроль, выполнен сравнительный анализ смертности

¹ Цифровая база данных государственной корпорации по космической деятельности «Роскосмос». URL: <http://www.roscosmos.ru/>

Таблица 1. Жизненный статус и возрастные характеристики изучаемой когорты космонавтов, 1960–2023 гг.

Жизненный статус	Группа 1 <i>n</i> = 127		Группа 2 <i>n</i> = 143		Всего <i>n</i> = 270	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Живущие	82	64,6	69	48,3	151	55,9
Умершие	45	35,4	70	49,0	115	42,6
Неизвестно	0	0,0	4	2,8	4	1,5
Всего	127	100	143	100	270	100
Средний возраст космонавтов, лет						
Средний возраст космонавтов на момент, лет	<i>M ± SD</i>		<i>M ± SD</i>		Уровень статистической значимости, <i>p</i>	
Отбора	31,2 ± 4,9		31,6 ± 5,9		0,544	
Живущих	63,9 ± 13,6		70,1 ± 16,6		0,007	
Умерших	67,7 ± 15,1		61,7 ± 15,3		0,021	

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: *n* — количество человек; *p* — уровень статистической значимости; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения среднего *M ± SD*.

Таблица 2. Исходное образование космонавтов

Исходное образование	Группа 1		Группа 2		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Военные специалисты, из них:	71	55,9	86	61,9	157	59,0
Летчик	65	91,5	63	73,3	128	81,5
Штурман	0	0,0	4	4,7	4	2,5
Инженер	6	8,5	19	22,1	25	15,9
Гражданские специалисты, из них:	56	44,1	53	38,1	109	41,0
Инженер	47	83,9	34	64,2	81	74,3
Врач	6	10,7	11	20,8	17	15,6
Гражданский пилот	1	1,8	1	1,9	2	1,8
Экономист	1	1,8	0	0,0	1	0,9
Биолог	1	1,8	1	1,9	2	1,8
Журналист	0	0,0	1	1,9	1	0,9
Физик-математик	0	0,0	3	5,7	3	2,8
Актер	0	0,0	1	1,9	1	0,9
Режиссер	0	0,0	1	1,9	1	0,9
Всего	127	100	139	100	266	100

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: *n* — количество человек.

космонавтов с опытом КП. «Внутренняя» контрольная группа сформирована из космонавтов без опыта КП, что позволило минимизировать влияние эффекта «здорового работника» за счет схожих характеристик здоровья [10]. Мужское население России принято за «внешнюю» контрольную группу. Источниками информации о причинах смертности мужского населения России в период с 1960 по 2023 г. явились: Российская база данных по демографии², данные Росстата³, демографический ежегодник России⁴ и Российский статистический ежегодник⁵.

В связи с действующими с 2023 г. ограничениями по публикации данных о смертности населения РФ от внешних причин отдельный сравнительный анализ смертности по этой рубрике не проводился.

Для оценки риска смерти космонавтов использован показатель стандартизованного относительного риска (COP, англ. SMR — standardized mortality ratio), рассчитанный по формуле 1. Статистическая значимость показателя COP оценена с использованием 95% доверительного интервала (95% ДИ, англ. 95% CI — confidence interval). Стандартизация выполнена косвенным методом.

$$COP = \frac{m^{cosm}}{\sum n_i^{cosm} \times R_i^{cont}}, \tag{1}$$

где m^{cosm} — общее число умерших в когорте (группе) космонавтов;
 n_i^{cosm} — число человеко-лет наблюдения для возрастной подгруппы i в когорте (группе) космонавтов;
 $R_i^{cont} = m_i^{cont} / n_i^{cont}$ — оценка абсолютного риска для возрастной подгруппы i в контрольной группе;
 m_i^{cont} , n_i^{cont} — число случаев смерти и число человеко-лет наблюдения для возрастной подгруппы i в контрольной группе.

Для статистической обработки полученных данных использованы пакет Microsoft Office и программное обеспечение Stata 14. С использованием критерия Шапиро – Уилка для оценки нормальности распреде-

ления и t -критерия Стьюдента проведен расчет средних величин и их стандартных ошибок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура причин смерти космонавтов, совершивших и не совершивших космический полет

На дату закрытия когорты 31.12.2023 число человеко-лет наблюдения составляло 9119. Данные о жизненном статусе космонавтов представлены в таблице 1 в разделе «Материалы и методы». Основные причины смерти космонавтов в группе 1 и 2 представлены в таблице 3.

В обеих группах космонавтов первое ранговое место в структуре известных причин смерти занимали болезни системы кровообращения (в группе 1 — 53,3%; в группе 2 — 22,9%). Среди космонавтов, совершивших КП, смертность от злокачественных новообразований регистрировали в 26,7% случаев, в то же время смертность от внешних причин составляла 13,3% случаев. В группе космонавтов без опыта космических полетов смертность от внешних причин составляла 18,6% случаев и занимала второе место в структуре смертности, на третьем месте в 15,7% случаев причиной смерти были злокачественные новообразования. В данном исследовании не удалось составить целостную картину структуры смертности космонавтов в связи с большой долей неизвестных причин смерти у космонавтов из второй группы. Для 29 человек (41,4%), отобранных в отряды, но не совершивших космический полет, до сих пор не удалось найти данные о причине смерти из-за выраженных трудностей в прослеживании траектории жизни после завершения карьеры космонавта. По этой причине расчет причинно-специфических стандартизованных относительных рисков смерти для космонавтов группы 2 не выполнен.

Таблица 3. Причины смерти космонавтов с опытом и без опыта космического полета за период наблюдения 1960–2023 гг.

Причины смерти (класс по МКБ-10)	Группа 1		Группа 2		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Болезни системы кровообращения (I00–I99)	24	53,3	16	22,9	40	34,8
Злокачественные новообразования (C00–C97)	12	26,7	11	15,7	23	20,0
Внешние причины (V01–Y98)	6	13,3	13	18,6	19	16,5
Прочие причины (не относящиеся к указанным классам)	3	6,7	1	1,4	4	3,5%
Неизвестно	0	0,0	29	41,4	29	25,2
Все причины в совокупности	45	100	70	100	115	100

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: *n* — количество человек.

² Российская база данных по демографии Центра демографических исследований Российской Экономической Школы. URL: <http://demogr.nes.ru/>
³ Федеральная служба госстатистики Росстат. URL: <https://rosstat.gov.ru/>
⁴ Демографический ежегодник России 2023: Стат. сб. М.: Росстат; 2023.
⁵ Российский статистический ежегодник 2024: Стат. сб. М.: Росстат; 2024.

Смертность космонавтов, имеющих опыт космического полета, по сравнению мужским населением России («внешний контроль»)

Расширение периода наблюдения за когортой космонавтов с 58 до 63 лет позволило установить сужение границ доверительных интервалов для изучаемых показателей, что свидетельствует о получении более точных результатов за счет увеличения времени наблюдения за когортой. В таблице 4 показана динамика СОР смерти космонавтов, совершивших КП, от всех причин и от отдельных рубрик заболеваний при сравнении с мужским населением.

Риски смерти космонавтов от всех указанных причин при сравнении с мужским населением остаются ниже. Привлекает к себе внимание небольшое увеличение риска смерти от злокачественных новообразований с СОР = 0,60 (95% ДИ 0,29–1,12) в 2018 г. до СОР = 0,62 (95% ДИ 0,32–1,09), которое хоть и является минимальным, но представляет интерес за счет сужения 95% ДИ до пограничного значения. Доверительный интервал — это отрезок, содержащий истинное значение параметра с вероятностью 95% [11]. Если доверительный интервал включает в себя значение 1, то различия нельзя считать достоверными. В первых исследованиях верхняя граница 95% ДИ СОР смерти космонавтов от злокачественных новообразований значительно выходила за пределы 1, что однозначно не позволяло трактовать снижение риска смерти как достоверное. В настоящем исследовании наблюдается сужение верхней границы 95% ДИ до значения 1,09, что ставит перед исследователями дополнительные вопросы.

Тенденцию к повышению риска смерти космонавтов от ЗН можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, ряд исследователей указывает на то, что смертность по причине злокачественных новообразований в меньшей степени подвержена влиянию эффекта «здорового работника» (ЭЗР), чем другие естественные причины, за счет длительного латентного периода развития [12–14]. Более того, выраженность самого ЭЗР снижается с течением времени, прошедшим с начала работы: максимальную значимость ЭЗР приобретает в молодом возрасте при начале карьеры. С увеличением стажа и возраста

влияние ЭЗР снижается и состояние здоровья работника приближается к состоянию здоровья популяции, к которой он относится [15]. Таким образом, для анализа смертности космонавтов от злокачественных новообразований можно использовать общее население в качестве группы сравнения, и наибольший интерес в будущем будет представлять динамика изменения именно этого показателя.

Во-вторых, R. Reynolds и соавт. [7] для астронавтов были установлены повышенные риски развития некоторых видов онкологических заболеваний (по сравнению с общей популяцией США), в частности — меланомы кожи. Несмотря на то что прямая связь с условиями труда астронавтов не была установлена, авторами отмечены повышенные риски как заболеваемости (SIR (standardized incidence ratio) 252; 95% ДИ 126–452), так и смертности (СОР 508; 95% ДИ 105–1485) именно по причине меланомы кожи. Однако такие результаты характерны для пилотов воздушных судов, которые в большинстве представлены среди астронавтов США (235 (69,5%) из 338 человек) и которые больше подвержены воздействию ультрафиолетового излучения, чем радиации. Среди космонавтов исследуемой когорты доля пилотов (военных и гражданских) также была значительной (52,0% среди совершивших космический полет; 46,0% среди не совершивших космический полет), но случаи смерти от меланомы кожи не были зарегистрированы ни в одной из групп.

В указанном американском исследовании [7] также показан более высокий риск заболеваемости (но не смерти) астронавтов по причине развития рака предстательной железы (SIR 162; 95% ДИ 109–232), что авторы связывают с более ранним и тщательным скринингом, который для данной профессиональной группы начинается в 40 лет, в то время как для общего населения — в 50 лет. В России, согласно действующим клиническим рекомендациям⁶, мужчины старше 50 лет также относятся к группе риска развития рака предстательной железы, что требует проведения скрининговых методов диагностики (определение в крови простатического специфического антигена (ПСА)). Определение ПСА входит в ежегодную программу медицинского обследования космонавтов — членов экипажей МКС также начиная с 40-летнего возраста, как и для астронавтов. Стоит отметить, что в ходе

Таблица 4. Стандартизированные относительные риски смерти космонавтов, совершивших космический полет, в сравнении с мужским населением России, с учетом причин смерти и периода наблюдения

Причины смерти	Период наблюдения, годы					
	1960–2018			1960–2023		
	СОР	95% ДИ		СОР	95% ДИ	
Все причины	0,39	0,28	0,54	0,37	0,27	0,50
Злокачественные новообразования	0,60	0,29	1,12	0,62	0,32	1,09
Болезни системы кровообращения	0,42	0,26	0,66	0,45	0,29	0,67

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: СОР — стандартизованный относительный риск смерти; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

⁶ Клинические рекомендации «Рак предстательной железы»; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/12_3

нашего исследования были зафиксированы 2 случая смерти по причине рака предстательной железы среди космонавтов, имеющих опыт космического полета, но говорить о причинно-следственных связях пока рано. Однако в дальнейшем, при продолжении наблюдения за сформированной когортой космонавтов, необходимо сохранять онкологическую настороженность, особенно принимая во внимание увеличение общего времени пребывания в космосе среди умерших космонавтов.

Суммарная продолжительность совершенных космических полетов по состоянию на 31.12.2023 составляла 31 207 сут (в том числе 4 048 сут (12,9%) приходилось на ныне умерших космонавтов). Среднее время, проведенное в условиях космического полета за карьеру, для одного живущего космонавта равнялось 331,8 сут, а для ныне умершего космонавта — 76,5 сут ($p < 0,01$). В ходе выполнения исследования различий в причинах смерти в зависимости от средней продолжительности космических полетов пока также установлено не было. Определение такой взаимосвязи является одной из задач дальнейших исследований.

В текущей работе не был проведен сравнительный анализ смертности космонавтов от внешних причин, что обусловлено отсутствием данных о смертности населения России от этого класса. В ранее проведенном исследовании [9] за период 1960–2018 гг. риск смерти от внешних причин у космонавтов, совершивших КП, составлял 0,39 (95% ДИ 0,14–0,85) по сравнению с мужским населением России. Новых случаев смерти космонавтов от внешних причин при расширении периода

наблюдения зарегистрировано не было, что исключает теоретическую возможность повышения риска.

Смертность космонавтов, имеющих опыт космического полета, по сравнению космонавтами без такого опыта («внутренний контроль»)

Заслуживает отдельного внимания изучение тенденций показателя СОР смерти космонавтов, имеющих опыт КП, по сравнению с «внутренним» контролем — космонавтами без опыта КП при увеличении длительности наблюдения (табл. 5).

Отмечается постепенное увеличение показателя СОР смерти от всех причин для космонавтов, имеющих опыт КП, по сравнению с космонавтами без опыта КП, который при этом остается статистически значимым во всех периодах. В 2018 г. риск смерти для космонавтов, совершивших космический полет, был достоверно ниже на 34% (СОР = 0,66; 95% ДИ 0,46–0,91). Пятилетнее расширение периода наблюдения не сколько сгладило разницу в риске смерти — до 27% (СОР = 0,73; 95% ДИ 0,53–0,98). Также отмечено сужение границ ДИ, при этом верхняя граница ДИ постепенно приближалась к пороговому значению (1), после которого различия лишаются статистической значимости.

Сохранялась значимой и разница в среднем возрасте смерти космонавтов двух групп от естественных причин (табл. 6).

При увеличении периода наблюдения за когортой в обеих группах зафиксировано повышение среднего

Таблица 5. Стандартизованные относительные риски смерти от всех причин в совокупности для космонавтов, совершивших космический полет, по сравнению с космонавтами без опыта космического полета, в зависимости от периода наблюдения

Период наблюдения, годы	СОР	95% ДИ	
1960–2018	0,66	0,46	0,91
1960–2019	0,70	0,50	0,95
1960–2020	0,68	0,49	0,93
1960–2021	0,68	0,49	0,92
1960–2022	0,71	0,51	0,95
1960–2023	0,73	0,53	0,98

Таблица составлена авторами по собственным данным.

Примечание: СОР — стандартизованный относительный риск смерти; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Таблица 6. Средний возраст смерти космонавтов от естественных причин в зависимости от наличия опыта космических полетов и периода наблюдения

Период наблюдения, годы	Средний возраст смерти (естественные причины), лет		Уровень статистической значимости, p
	Имеющие опыт космического полета	Не имеющие опыта космического полета	
1960–2018	68,8	63,1	<0,05
1960–2023	71,7	65,8	<0,05

Таблица составлена авторами по собственным данным

возраста смерти: среди космонавтов с опытом КП на 2,9 года (до 71,7 года) и на 2,7 года (до 65,8 года) в группе космонавтов без опыта КП. Необходимо отметить, что сохранялась тенденция к более ранней смертности среди космонавтов, не совершивших КП: их средний возраст смерти был практически на 6 лет меньше по сравнению с космонавтами, летавшими в космос ($p < 0,05$). Рассчитанные риск и средний возраст смерти свидетельствуют о худшем состоянии здоровья тех космонавтов, которые были отобраны в отряды, но не в экипажи космических кораблей.

В более ранних работах представлены и другие примеры, иллюстрирующие этот факт. Так, отдельное исследование [16] было направлено на длительное (максимально 30 лет) медицинское наблюдение за 36 космонавтами, совершившими КП, и 65 космонавтами без опыта КП. По мнению авторов, их заболеваемость в отдаленном периоде была в большей мере связана с возрастными изменениями, при этом среди космонавтов без опыта КП чаще регистрировали функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и гипертоническую болезнь. В работе [17] были рассчитаны функции дожития 30-летних космонавтов, совершивших космические полеты в 1960-е гг., и космонавтов без опыта космических полетов (34 и 59 человек соответственно). Кривая выживаемости космонавтов, не совершивших КП, показала отчетливое увеличение смертности в возрастном диапазоне 55–60 лет и далее располагалась ниже аналогичной кривой выживаемости космонавтов, имеющих опыт КП.

Несомненно, ожидание включения в основной экипаж связано с большим психоэмоциональным напряжением, которое только усиливается с течением времени при отсутствии профессиональной реализации. В исследовании, проведенном на основе анализа 91 биографии отечественных космонавтов и 14 биографий астронавтов США, установлено, что именно ожидание космического полета и риск отчисления из отряда являются наиболее негативными стрессорными факторами, влияющими на здоровье космонавтов [18]. Космический полет сам по себе можно рассматривать как источник дистресса (отрицательной составляющей стресса), но также и как источник эустресса — положительной составляющей стресса, мобилизующей защитные функции организма и компенсирующей влияние негативных факторов

КП. Космонавты, не совершившие космический полет, оказываются в худшем положении по сравнению с космонавтами, имеющими опыт КП, за счет отсутствия эустресса: в указанном исследовании средняя продолжительность жизни не летавших космонавтов была меньше, чем продолжительность жизни у летавших космонавтов (59,3 и 65,9 года соответственно).

Хронический стресс, в том числе ассоциированный с профессиональной деятельностью, отрицательно влияет на гомеостаз организма, а его связь с заболеваемостью и смертностью описана многими авторами [19, 20]. Однако направление причинно-следственной связи может трактоваться двояко: длительный недопуск к полетам может стать причиной ухудшения состояния здоровья и, наоборот, выявленные худшие показатели здоровья могут быть причиной недопуска к КП.

В целом здоровье космонавтов, пусть и не совершивших КП, значительно лучше по сравнению с мужским населением России: СОР смерти, рассчитанный с учетом всех причин смерти для этой группы за 63-летний период наблюдения, составил 0,47 (95% ДИ 0,37–0,59).

Выявленные показатели смертности космонавтов без опыта КП, отличающиеся в худшую сторону по сравнению с космонавтами, совершившими КП, свидетельствуют о существовании иных факторов и внутренних механизмов, влияющих на их здоровье.

С целью поиска таких факторов был проведен анализ среднего возраста смерти космонавтов в зависимости от базового образования (табл. 7). Необходимо отметить, что средний возраст зачисления в отряды не имел различий ни в зависимости от образования, ни в зависимости от опыта космического полета и находился для всех космонавтов в пределах от 30,0 до 33,3 года.

В структуре исходного образования подавляющее большинство космонавтов были военными специалистами (55,9% в группе 1 и 61,9% в группе 2), а второе ранговое место занимали «гражданские» инженеры (37,0 и 24,5% соответственно) (табл. 2). При оценке среднего возраста смерти инженеров и космонавтов с другим образованием в обеих группах не установлено статистически значимых различий. При этом показана значимая разница в среднем возрасте смерти для военных специалистов: для космонавтов, окончивших военные образовательные учреждения

Таблица 7. Средний возраст смерти космонавтов, имеющих и не имеющих опыт космического полета, в зависимости от исходного образования

Исходное образование	Космонавты, имеющие опыт космического полета, лет	Космонавты, не имеющие опыта космического полета, лет	Уровень статистической значимости, p
Инженеры	67,5 ± 16,5	67,9 ± 15,7	0,519
Военные специалисты	68,1 ± 15,5	60,3 ± 15,3	0,015
Другие	65,5 ± 10,2	59,8 ± 12,9	0,249

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: p — уровень статистической значимости; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения среднего $M \pm SD$.

и не совершивших космический полет, средний возраст смерти составил 60,3 года и был на 8 лет меньше при сравнении с космонавтами с таким же базовым образованием, но летавшими в космос (68,1 года, $p = 0,015$).

Более того, при ограничении анализа только данными по военным летчикам, которые в большинстве представлены среди военных специалистов (91,5% в группе 1; 73,3% в группе 2), различия становились еще более существенными: средний возраст смерти летчиков, имеющих опыт КП, составил 67,7 года, не имеющих опыт КП — 56,7 года ($p = 0,006$). Достоверных различий в среднем возрасте смерти военных инженеров получено не было.

Объяснением вышеуказанного может являться роль способов и путей реализации профессионального потенциала, которые существенно различаются для «гражданских» и военных специалистов [21]. Для инженеров сам уникальный опыт, полученный во время отбора и пребывания в отряде космонавтов, приобретает значение ценного символического капитала, который активно используется в дальнейшем при смене рода деятельности. У военных специалистов, в отличие от «гражданских», стратегия карьеры направлена на достижение конкретных задач, и космический полет сам по себе является важной целью на этом пути.

Отличались и условия подготовки военных и «гражданских» специалистов: «гражданским» космонавтам не требовалось постоянно находиться в Центре подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина, при отсутствии перспективы совершения КП они возвращались к своей основной работе, что было невозможно для космонавтов — военных специалистов и ограничивало их профессиональную мобильность.

Говоря отдельно о летчиках, необходимо помнить, что они (особенно летчики высокоманевренных самолетов) выбирают свою профессию, изначально имея определенный психотип (личностные характеристики) [22]. Это было убедительно показано ранее в фундаментальных и прикладных экспериментально-психологических исследованиях [23]. Поэтому психотип профессионала также является определяющим фактором в установленной закономерности.

Группа космонавтов, отобранных в отряды, но не допущенных к космическим полетам, заслуживает более пристального внимания и тщательного изучения состояния их здоровья, в том числе и смертности, по нескольким причинам. Во-первых, сам факт успешного прохождения профессионального отбора в отряд космонавтов уже подтверждает высокую квалификацию и хорошее состояние здоровья этой группы лиц, которая на протяжении карьеры и ожидания назначения в полет сталкивается с дополнительными негативными факторами, требующими разработки профилактических мероприятий для предотвращения ранней смертности, в том числе персонифицированной медико-психологической помощи.

Во-вторых, только полновесные данные о здоровье космонавтов, отобранных, но не совершивших КП,

служат ключом для установления истинных отложенных эффектов космического полета на организм человека, поскольку именно эта профессиональная группа может являться уникальным «внутренним» контролем при проведении аналитических эпидемиологических исследований здоровья космонавтов, совершивших КП. На сегодняшний день среди космонавтов без опыта космического полета остается значительной доля лиц с неизвестными причинами смерти 41,4% (табл. 3), что не позволяет выполнить сравнительный анализ смертности по отдельным причинам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулярное 5-летнее расширение периода наблюдения за исторической когортой отечественных космонавтов позволило установить, что риск смерти космонавтов, совершивших космический полет, остается неоспоримо ниже по сравнению с мужским населением России. Однако из года в год для них сохраняется общая онкологическая настороженность, подтверждающаяся как отсутствием достоверности в снижении риска смерти от злокачественных новообразований, так и результатами, полученными исследователями США. На данный момент время, проведенное в космосе, среди умерших космонавтов за их карьеру остается сравнительно небольшим в общей продолжительности совершенных космических полетов, что не позволяет делать прямолинейные выводы о связи условий труда космонавтов с таким отдаленным показателем здоровья, как смертность. Судя по изменениям расчетных значений, которые получены при более длительном наблюдении, можно однозначно утверждать о необходимости дальнейших исследований в данной области. Будущие задачи должны включать в себя анализ отдаленных последствий всего комплекса факторов, воздействующих на космонавтов как на Земле (например, медицинские лучевые исследования), так и в космосе (в частности, продолжительность внекорабельной деятельности). Решить эти задачи возможно только при расширении периода наблюдения за сформированной когортой с регулярным обновлением расчетных данных.

Космонавты, не совершившие космический полет, также обладают лучшим здоровьем при сравнении с общим населением. Но для них показано наличие других, внутренних факторов, находящихся отражение в смертности. Так, продемонстрированная связь между исходным образованием и средним возрастом смерти говорит о необходимости углубленного наблюдения за состоянием здоровья этой группы космонавтов после ухода из отряда и разработки лечебно-профилактических мероприятий, в том числе своевременной психологической поддержки, основанной на индивидуальном, личностном подходе. Помимо этого, уточнение остающихся неизвестными на сегодня причин смерти среди космонавтов без опыта космического полета позволит в будущем обнаружить и другие механизмы, влияющие на их здоровье.

Литература / References

- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*. 2002;359(9303):341–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07500-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07500-1)
- Холматова КК, Харьковская ОА, Гржибовский АМ. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека*. 2016;4:56–64. Kholmatova KK, Kharkova OA, Grijbovski AM. Cohort studies in medicine and public health. *Human Ecology*. 2016;4:56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-4-56-64>
- Лебедева МА, Медведева ЮС, Баранов МВ, Арутюнян АВ, Золотов НН, Карганов МЮ. Оценка отсроченных эффектов моделируемых факторов космического полета. *Патогенез*. 2021;19(1):37–49. Lebedeva MA, Medvedeva YuS, Baranov MV, Arutyunyan AV, Zolotov NN, Karganov NN. Delayed effects of simulated space flight factors. *Pathogenesis*. 2021;19(1):37–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2021.01.37-49>
- Григорьев АИ, Егоров АД, Потапов АН. Некоторые медицинские проблемы пилотируемой марсианской экспедиции. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2000;34(3):6–12. Grigoriev AI, Egorov AD, Potapov AN. Some Medical Problems of the Manned Martian Expedition. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2000;34(3):6–12 (In Russ.).
- Ушаков ИБ, Воронков ЮИ, Бухтияров ИВ, Тихонова ГИ, Горчакова ТЮ. Ретроспективный анализ состояния здоровья космонавтов после участия в космических полетах. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2016;50(2):14–20. Ushakov IB, Voronkov Yul, Bukhtiyarov IV, Tikhonova GI, Gorchakova TYu. Retrospective health assessment of cosmonauts after participation in space flights. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2016; 50(2):14–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2016-50-2-14-20>
- Reynolds RJ, Day SM. *The mortality of space explorers. Into Space — A Journey of How Humans Adapt and Live in Microgravity*. Ed. by Russomano T, Rehnberg L. London: IntechOpen. 2018:253–85. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73603>
- Reynolds R, Little MP, Day S, Charvat J, Blattnig S, Huff J, et al. Cancer incidence and mortality in the USA Astronaut Corps, 1959–2017. *Occupational and Environmental Medicine*. 2021;78(12):869–75. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-107143>
- Reynolds RJ, Day SM. Mortality Among International Astronauts. *Aerospace Medicine and Human Perform*. 2019;90(7):647–51. <https://doi.org/10.3357/amhp.5369.2019>
- Бетц КВ, Фатеев ИВ. Смертность космонавтов России с 1960 по 2018 гг. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020;60(11):730–3. Betts KV, Fateev IV. Mortality of Russian cosmonauts, 1960–2018. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(11):730–3 (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-730-733>
- Chowdhury R, Shah D, Payal AR. Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods — A Review. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2017;21(1):2–8. https://doi.org/10.4103/ijoom.ijoom_53_16
- Андреев ЕМ, Жданов ДА, Ясильонис Д. Доверительное оценивание демографических коэффициентов на мере коэффициентов смертности. *Демографическое обозрение*. 2015;2(1):24–55. Andreev EM, Zhdanov DA, Yasilionis D. Confidence estimation of demographic coefficients on the example of mortality rates. *Demographics Review*. 2015;2(1):24–55 (In Russ.). EDN: VOFMJX
- Kojiro K. The Healthy Worker Effect in a Long-term Follow-up Population. *Japanese Journal of Cancer Clinics*. 1999;45(12):1307–10.
- Fornalski KW, Dobrzynski L. The healthy worker effect and nuclear industry workers. *Dose-Response: An International Journal*. 2010;8(2):125–47. <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-019.fornalski>
- Monson RR. Observations on the healthy worker effect. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1986;28(6):425–33. <https://doi.org/10.1097/00043764-198606000-00009>
- Chowdhury R, Shah D, Payal AR. Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods — A Review. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2017;21(1):2–8. https://doi.org/10.4103/ijoom.ijoom_53_16
- Воронков ЮИ, Кузьмин МП, Крылова ВЮ, Кривицина ЗА, Смирнов ОА, Тизул АЯ и др. Результаты длительного наблюдения за состоянием здоровья космонавтов. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2002;36(1):41–4. Voronkov Yul, Kuzmin MP, Krylova VYu, Krivitsina ZA, Smirnov OA, Tizul AY, et al. Results of long-term observation of the health of cosmonauts. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2002;36(1):41–4 (In Russ.). EDN: RVZHQD
- Шафиркин АВ. Продолжительность жизни космонавтов СССР (России) и астронавтов США и риски для здоровья при действии различных стрессорных факторов на Земле и в космосе. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019;53(7):5–18. Shafirkin AV. Life expectancy of cosmonauts of the USSR (Russia) and astronauts of the United States and health risks under the influence of various stressors on Earth and in space. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2019;53(7):5–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2019-53-7-5-18>
- Березина ТН, Мансуров ЭИ. Влияние стрессогенных факторов на продолжительность жизни летчиков-космонавтов. *Вопросы психологии*. 2015;3:73–83. Berezina TN, Mansurov EI. The influence of stressogenic factors on the life expectancy of cosmonauts. *Questions of Psychology*. 2015;3:73–83 (In Russ.). EDN: VMGQVD
- Vancheri F, Longo G, Vancheri E, Henein MY. Mental Stress and Cardiovascular Health — Part I. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(12):33–53. <https://doi.org/10.3390/jcm11123353>
- Kivimäki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6(9):705–13. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30140-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30140-2)
- Акулов ОЮ. Профессиональная мобильность военного специалиста и факторы ее формирования. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2014;10(3–2):85–90. Akulov OY. Professional mobility of a military specialist and factors of its formation. *Bulletin of the Voronezh State*

Technical University. 2014;10(3–2):85–90 (In Russ.).

EDN: [SGITDZ](#)

22. Щербакова ЕА. Личностные особенности военного летчика высокого класса. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 3: Педагогика и психология*. 2011;2:214–8.

Shcherbakova EA. Personal characteristics of a high-class military pilot. *Bulletin of Adyghe State University. Series 3:*

Pedagogy and Psychology. 2011;2:214–8 (In Russ.).

EDN: [OEDGUH](#)

23. Береговой ГТ, Завалова НД, Ломов БФ, Пономаренко ВА. *Экспериментально-психологические исследования в авиации и космонавтике*. М.: Наука; 1978.

Beregovoy GT, Zavalova ND, Lomov BF, Ponomarenko VA. *Experimental psychological research in aviation and cosmonautics*. Moscow: Nauka; 1978 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.Б. Ушаков — курирование проекта, создание концепции работы; А.Ю. Бушманов — утверждение финального текста рукописи; К.В. Бетц — дизайн исследования, сбор и анализ данных, создание рукописи и ее редактирование; И.В. Бухтияров — разработка методологии исследования, руководство планированием исследования; Ю.И. Воронков — верификация данных; А.П. Гришин — сбор материалов; А.Ф. Жерनावков — администрирование проекта.

ОБ АВТОРАХ

Ушаков Игорь Борисович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН

<https://orcid.org/0000-0002-0270-8622>

iushakov@fmbcfmba.ru

Бушманов Андрей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0003-1565-4560>

abushmanov@fmbcfmba.ru

Бетц Кристина Валерьевна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-2765-2856>

c.betts@yandex.ru

Жерनावков Анатолий Федорович, канд. мед. наук

anatoliy.zhernavkov@mail.ru

Бухтияров Игорь Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН

<https://orcid.org/0000-0002-8317-2718>

bukhtiyarov@irioh.ru

Воронков Юрий Иванович, д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0009-0004-4344-5066>

voronkov@imbp.ru

Гришин Алексей Петрович

<https://orcid.org/0000-0003-1429-1358>

a.grishin@gctc.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-409>

УДК 616-01/-099



ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОМУ ПЕРСОНАЛУ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩЕМУ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ НА СТАЦИОНАРНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ОБЪЕКТАХ В РАЙОНЕ АРКТИЧЕСКОГО ШЕЛЬФА РОССИИ

О.И. Орлов¹, Е.Ю. Мамонова^{1✉}, М.А. Романов², М.Ю. Калинина³

¹ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

² ООО «Газпром нефть шельф»

³ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

Введение. Освоение Арктического шельфа Российской Федерации сопровождается эксплуатацией морских сооружений в условиях экстремального климата, высокой производственной опасности и удаленности от береговой инфраструктуры. В этих условиях обеспечение медицинской помощи приобретает стратегическое значение, однако подготовка кадров для здравпунктов морских сооружений остается недостаточной: отсутствует профессиональный стандарт «судовой медицинский работник», а действующие квалификационные требования охватывают лишь часть необходимых компетенций.

Цель. Провести анализ и систематизацию нормативных, организационных и кадровых требований к медицинскому персоналу здравпунктов морских сооружений Арктического шельфа и разработать предложения по совершенствованию системы их подготовки.

Материалы и методы. Исследование выполнено в аналитическом ретроспективном дизайне. В качестве базы использованы нормативно-правовые акты РФ (2010–2025 гг.), приказы Минздрава, Минтруда и ФМБА России, корпоративные регламенты двух нефтегазовых компаний, а также статистика медицинских эвакуаций. Применялись методы аналитического обзора и контент-анализа.

Результаты. Установлено, что кадровый дефицит и отсутствие специализированной подготовки ограничивают возможности устойчивого функционирования системы. Показана необходимость многоуровневой модели обучения, включающей обязательные квалификационные требования, регулярные симуляционные тренинги, специализированные курсы и вводный курс для врачей, а также наличие сертификатов, допускающих врачей к работе.

Выводы. Регулярная дополнительная подготовка и формирование единого реестра врачей, прошедших полную программу обучения, являются ключевыми условиями для обеспечения медицинской безопасности удаленных объектов Арктической зоны и развития кадрового потенциала отрасли.

Ключевые слова: Арктический шельф; морские сооружения; врач здравпункта; квалификационные требования; профессиональные стандарты; дополнительное обучение; симуляционные тренинги

Для цитирования: Орлов О.И., Мамонова Е.Ю., Романов М.А., Калинина М.Ю. Требования к медицинскому персоналу, осуществляющему медицинскую помощь на стационарных производственных объектах в районе Арктического шельфа России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):113–122. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-409>

Финансирование: работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: в исследовании не использовались персональные данные и не проводились вмешательства с участием пациентов. Анализ базировался исключительно на действующем законодательстве Российской Федерации, нормативно-правовых актах федеральных органов исполнительной власти, а также на обобщении корпоративных регламентов и практического опыта организации медицинского обеспечения на морских нефтегазовых платформах. В связи с этим одобрение этического комитета не требовалось.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Мамонова Елена Юрьевна elenamamonova@mail.ru

Статья поступила: 02.10.2025 **После доработки:** 24.11.2025 **Принята к публикации:** 28.11.2025 **Online first:** 30.12.2025

REQUIREMENTS FOR MEDICAL PERSONNEL PROVIDING MEDICAL CARE AT ONSITE INDUSTRIAL FACILITIES IN THE RUSSIAN ARCTIC CONTINENTAL SHELF

Oleg I. Orlov¹, Elena Yu. Mamonova^{1✉}, Michael A. Romanov², Maria Yu. Kalinina³

¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Gazprom Neft Shelf LLC, St. Petersburg, Russia

³ Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Introduction. The development of the Arctic zone of the Russian Federation implies the operation of offshore structures under extreme climatic conditions, high industrial hazards, and remoteness from onshore infrastructures. In such a context, provision of efficient medical care becomes of strategic importance. However, personnel training for health posts on offshore structures remains insufficient. In addition, there is no professional standard for a “shipboard medical specialist,” with the existing qualification requirements covering only a portion of all necessary competencies.

Objective. To analyze and generalize the regulatory, organizational, and personnel requirements for medical staff at health posts of offshore structures on the Arctic Shelf, and to develop proposals for improving their training system.

Materials and methods. The study was conducted using an analytical retrospective design. The research base included the regulatory legal acts of the Russian Federation (2010–2025), orders of the Ministry of Health, the Ministry of Labor, and the FMBA of Russia, corporate

© О.И. Орлов, Е.Ю. Мамонова, М.А. Романов, М.Ю. Калинина, 2025

regulations of two oil and gas companies, as well as medical evacuation statistics. Methods of analytical review and content analysis were applied.

Results. Staff shortages and the lack of specialized training were established as the limiting factors in the sustainable functioning of the entire system. The necessity of a multi-level training model was substantiated, including mandatory qualification requirements, regular simulation trainings, specialized courses and introductory courses for physicians, as well as the requirement for certificates permitting physicians to work.

Conclusions. Regular additional training and the formation of a unified registry of physicians who have completed the full training program are key conditions for ensuring the medical safety of remote facilities in the Arctic zone of the Russian Federation and for developing the personnel potential.

Keywords: Arctic shelf; offshore structures; health post physician; qualification requirements; professional standards; additional training; simulation training

For citation: Orlov O.I., Mamonova E.Yu., Romanov M.A., Kalinina M.Yu. Requirements for medical personnel providing medical care at onsite industrial facilities in the Russian Arctic continental shelf. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):113–122. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-409>

Funding: the work was performed without sponsorship support.

Compliance with ethical principles: the study did not use personal data and did not involve interventions with patients. The analysis was based exclusively on the current legislation of the Russian Federation, regulatory legal acts of Federal executive bodies, as well as on the generalization of corporate regulations and practical experience in organizing medical support for offshore oil and gas platforms. In this regard, approval from an ethics committee was not required.

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

✉ Elena Yu. Mamonova elenamamonova@mail.ru

Received: 2 Oct. 2025 **Revised:** 24 Nov. 2025 **Accepted:** 28 Nov. 2025 **Online first:** 30 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Развитие Арктической зоны Российской Федерации сопровождается активным освоением континентального шельфа и вводом в эксплуатацию стационарных и плавучих морских нефтегазовых сооружений¹. Эти объекты, функционирующие в условиях экстремального климата, вредных и опасных производственных факторов и транспортной удаленности от береговой медицинской инфраструктуры, становятся ключевыми точками промышленной деятельности, где вопросы охраны здоровья работников приобретают стратегическое значение. Обеспечение медицинской помощи в столь удаленных и труднодоступных локациях невозможно без наличия специально подготовленных медицинских кадров, способных эффективно действовать в условиях автономности [1–7].

Однако кадровая система для медицинского обслуживания таких объектов остается недостаточно развитой. В номенклатуре медицинских специальностей отсутствует направление «морская (судовая) медицина», не утвержден профессиональный стандарт «судовой медицинский работник». Действующие квалификационные требования ограничены профилями «общая врачебная практика», «терапия» и «хирургия», что лишь частично соответствует спектру задач врача здравпункта морского сооружения.

Медицинский персонал на морских сооружениях фактически совмещает функции терапевта, хирурга, анестезиолога-реаниматолога и санитарного врача, работая в условиях ограниченных ресурсов и отсутствия быстрой эвакуации на берег. При этом система последипломного образования не предусматривает специализированной подготовки, учитывающей специфику работы в арктических морских условиях, что порождает дефицит критически важных компетенций для оказания

расширенной медицинской помощи, проведения санитарно-эпидемиологического контроля и организации эвакуации в обстановке полной автономности и экстремальных климатических факторов [8].

В условиях дефицита специалистов работодатели вынуждены самостоятельно формировать кадровые требования и программы подготовки. Крупные нефтегазовые компании разрабатывают корпоративные стандарты, включающие обязательные курсы по промышленной и экстремальной медицине, санитарно-эпидемиологическому контролю и телемедицинскому взаимодействию [9, 10]. Такие инициативы частично компенсируют правовые и образовательные пробелы, но носят фрагментарный характер и не могут заменить системного подхода к подготовке врачей, способных обеспечивать охрану здоровья работников в условиях изоляции и автономности [11, 12].

Цель исследования — анализ и систематизация нормативных, организационных и кадровых требований к медицинскому персоналу, обеспечивающему работу здравпунктов на морских сооружениях Арктического шельфа, с последующей выработкой предложений по формированию единой системы подготовки врачей.

Задачи исследования:

- провести анализ действующей нормативно-правовой базы Российской Федерации, регулирующей деятельность медицинских работников на морских сооружениях Арктического шельфа, выявить ключевые пробелы и противоречия;
- систематизировать организационные и кадровые требования к врачам здравпунктов морских сооружений, включая квалификацию, профессиональные навыки, опыт работы и особенности подготовки для деятельности в условиях автономности и повышенных рисков;

¹ ГОСТ Р 55311-2024. Национальный стандарт Российской Федерации. «Нефтяная и газовая промышленность. Сооружения нефтегазопромысловые морские. Термины и определения» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 18.06.2024 № 831-ст). URL: https://meganorm.ru/mega_doc/norm_update_05072025/gost-r_gosudarstvennyi-standart/0/gost_r_55311-2024_natsionalnyy_standart_rossiyskoy.html?ysclid=mhwzq877jw104846731

- разработать предложения по формированию единой системы подготовки и дополнительного профессионального обучения врачей для работы на стационарных морских сооружениях Арктического шельфа, учитывающей удаленность, экстремальные климатические факторы и необходимость междисциплинарных компетенций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Scopus, Google Scholar) языках, нормативных документах в справочной правовой системе КонсультантПлюс и на официальных сайтах правительства страны.

В работе применялся аналитический метод исследования, включающий изучение и сопоставление нормативно-правовых актов Российской Федерации, регламентирующих организацию медицинской помощи на морских судах и сооружениях Арктического шельфа (федеральные законы, приказы Минздрава России, Минтруда России, Минтранса России, ФМБА России и др.), действующих приказов и проектов нормативных документов, определяющих квалификационные требования к медицинским работникам, порядок лицензирования медицинской деятельности, а также регламенты организации работы здравпунктов.

В ходе исследования проведен анализ нормативных и методических документов, опубликованных в 2010–2025 гг., проектов профессиональных стандартов и методических рекомендаций ФМБА России, а также внутренних регламентов и технических заданий компаний нефтегазового сектора. Дополнительно изучены статистические данные об оказании всех видов медицинской помощи на морских сооружениях. Особое внимание уделено материалам о медицинской эвакуации работников в береговые медицинские организации с оценкой частоты, сроков и исходов эвакуационных мероприятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная проблематика

Ключевой проблемой организации медицинской помощи на базе здравпунктов морских сооружений, включая морские нефтяные платформы и суда сопровождения, остается обеспечение этих объектов квалифицированными медицинскими кадрами, способными оказывать весь спектр медицинской помощи, включая экстренную², в условиях удаленности от береговой инфраструктуры и ограниченности ресурсов [13].

Врач на таком объекте должен быть готов выполнять функции, значительно выходящие за рамки стандартной первичной медико-санитарной помощи: оказывать интенсивную терапию, поддерживать жизненно важные функции до момента эвакуации, осуществлять предсменный медицинский контроль и при необходимости проводить освидетельствование на употребление алкоголя, наркотических и других токсических веществ, проводить профилактические мероприятия, контролировать санитарно-гигиеническое состояние производственных помещений, мест общего пользования, питания и водоснабжения и организовывать медицинскую сортировку при массовых поражениях [14]. В условиях Арктической зоны, где медицинская эвакуация может занимать до нескольких суток, такие компетенции приобретают критическое значение для обеспечения промышленной безопасности и сохранения жизни работников [15, 16].

В российской номенклатуре специальностей, утвержденной приказом № 700н³, отсутствует специальность «морская (судовая) медицина», что препятствует формированию целостной системы подготовки кадров. Тем не менее приказ № 205н⁴ закрепляет должность «судовой врач», а приказ № 206н⁵ устанавливает квалификационные требования, допускающие к этой должности специалистов, имеющих сертификат по общей врачебной практике, терапии или хирургии. Подготовка по программе общей врачебной практики является наиболее релевантной, так как обеспечивает врача междисциплинарными знаниями — от терапии и хирургии до психиатрии, инфекционных болезней и профессиональной патологии, что крайне важно в условиях ограниченного доступа к специализированной помощи.

С учетом производственных рисков на единственной стационарной ледостойкой нефтяной платформе Российской Арктики «Приразломная» накоплен опыт организации работы врача-анестезиолога-реаниматолога⁶ и получения соответствующей лицензии на оказание специализированной медицинской помощи [17].

Отсутствие утвержденного профессионального стандарта «судовой медицинский работник» обуславливает необходимость самостоятельного формирования работодателями дополнительных требований к квалификации врачей в технических заданиях на оказание медицинских услуг. При этом наряду с обязательным наличием высшего медицинского образования по направлению «Лечебное дело», действующего сертификата (аккредитации) и подтвержденного стажа практической деятельности не менее пяти лет возникает потребность в прохождении целевых программ дополнительного обучения, обеспечивающих готовность врача к автономной работе на морских сооружениях в условиях удаленности и высокого уровня профессиональных рисков [8, 13, 18].

² Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011. URL: https://gb7omsk.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/323_FZ.pdf?ysclid=mhwwzenpfgh546200203

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» от 07.10.2015. URL: <https://base.garant.ru/71250136/>

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» от 02.05.2023. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406872398/?ysclid=mhbrddrmps968226694>

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 206н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием» от 02.05.2023. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406869654/?ysclid=mg544wih8a549224078>

⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “анестезиология и реаниматология”» от 15.11.2012. URL: <https://base.garant.ru/70301502/?ysclid=mhww086pzs492303295>

Обязательные квалификационные требования к медицинским работникам здравпунктов морских сооружений

Назначение на должность врача здравпункта предполагает наличие у специалиста высшего медицинского образования, подтвержденного действующей лицензией, и практического опыта работы по соответствующей специальности не менее пяти лет после получения сертификата врача-специалиста. Приоритетным считается опыт работы в условиях удаленного здравпункта промышленного предприятия, что обеспечивает врачу готовность к выполнению профессиональных обязанностей в условиях автономности и ограниченных ресурсов [13].

Квалификационный уровень медицинского персонала должен строго соответствовать законодательным требованиям, закрепленным в № 541н⁷. Дополнительно врач обязан обладать сертификатом специалиста или свидетельством об аккредитации государственного образца, а также соответствовать положениям профессиональных стандартов фельдшера и врача, определенных приказами № 470н⁸, 293н⁹ и 743н¹⁰. Современная практика подчеркивает важность не только формальной аттестации, но и соответствия специалистов профессиональным и психофизиологическим критериям. В частности, врач должен обладать стрессоустойчивостью и находиться в физической форме, позволяющей выполнять манипуляции, требующие быстрой и точной координации движений.

Особое внимание уделяется готовности врача к оказанию экстренной медицинской помощи. В соответствии с приказами № 911н¹¹, 543н¹² и 252н¹³ специалист обязан владеть современными знаниями и практическими навыками реанимации и интенсивной терапии. Это включает умение проводить сердечно-легочную реанимацию при внезапной остановке кровообращения и дыхания, купировать коматозные и аллергические состояния, устранять последствия электротравм и утопления. Врач должен уметь обеспечивать проходимость дыхательных путей с применением альтернативных методик, владеть протоколами диагностики и неотложной помощи при сердечно-сосудистых и респираторных заболеваниях, патологии органов брюшной полости, эндокринных и инфекционных болезнях, а также при психических расстройствах и аллергических реакциях.

Кроме того, специалист здравпункта обязан знать основы медицинской сортировки при массовых поражениях, проводить снятие и интерпретацию электрокардиограмм, определять уровень глюкозы крови портативными приборами и использовать пульсоксиметрию для оценки дыхательной функции. Практическая деятельность требует умения безопасно работать с аппаратурой и медицинскими газами, применять лекарственные препараты, включая наркотические и сильнодействующие средства, с учетом показаний, противопоказаний и возможных побочных эффектов. Врач должен владеть современными алгоритмами медикаментозного лечения остановки кровообращения, уметь проводить санацию трахеобронхиального дерева, использовать методы оксигенотерапии, выполнять местную анестезию, первичную обработку ран, остановку наружного кровотечения и переднюю тампонаду при носовых кровотечениях. Дополнительно специалист обязан владеть техникой катетеризации мочевого пузыря, зондового промывания желудка, наложения окклюзионной повязки при пневмотораксе и аспирации воздуха из плевральной полости. Важным элементом компетенций является умение проводить иммобилизацию при переломах костей, повреждениях позвоночника и синдроме длительного сдавливания¹⁴ [13].

Профессиональные обязанности медицинского персонала здравпункта не ограничиваются лечебно-диагностической деятельностью. Врач несет ответственность за правильное хранение медикаментов и оборудования, ведение медицинской документации, включая конфиденциальные и персональные данные, организацию контроля трезвости работников и оформление соответствующих актов, оформление документации по временной утрате трудоспособности. Дополнительно он обеспечивает правильную утилизацию медицинских отходов, владеет навыками работы на персональном компьютере и контролирует санитарно-гигиеническое и противоэпидемическое состояние производственных и бытовых помещений, включая пункты питания и вахтовые поселки. Важной частью профессиональной деятельности является регулярное прохождение инструктажей по охране труда и проверок знаний в этой области¹⁵.

Врач здравпункта обязан владеть приемами дифференциальной диагностики и оказывать квалифицированную медицинскую помощь при травмах,

⁷ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» от 23.07.2010. URL: <https://base.garant.ru/12178397/?ysclid=mg54n0gt8m637337655>

⁸ Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 470н «Об утверждении профессионального стандарта «Фельдшер» от 31.07.2020. URL: <https://base.garant.ru/74561326/?ysclid=mg54qg7rz1942350327>

⁹ Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 293н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» от 21.03.2017. URL: <https://base.garant.ru/71648500/?ysclid=mg54v0od59747838905>

¹⁰ Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 743н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-хирург» от 26.11.2018. URL: <https://base.garant.ru/72125210/?ysclid=mg54y05six259152912>

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях» от 13.11.2012. URL: <https://base.garant.ru/70290544/?ysclid=mg552x1via951179129>

¹² Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» от 15.05.2012. URL: <https://base.garant.ru/70195856/?ysclid=mg554d4suc208371979>

¹³ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 252н «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты» от 23.03.2012. URL: <https://base.garant.ru/70170588/?ysclid=mg555ye84c234152130>

¹⁴ Батненко СФ, ред. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.

¹⁵ Постановление Правительства Российской Федерации № 2464 «О порядке обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» от 24.12.2021. URL: <https://base.garant.ru/403324424/?ysclid=mi04bcq88n710340032>

отравлениях и других неотложных состояниях [19–21]. Он контролирует оснащение здравпункта необходимыми средствами для оказания помощи, знает симптоматику заболеваний, связанных с длительным воздействием профессионально вредных факторов, и проводит их раннее выявление. В его компетенции находится организация эвакуации пострадавших в лечебно-профилактические учреждения, обеспечение консультаций со специалистами по средствам связи и госпитализация пациентов в профильные отделения¹⁶ [21].

Важное место занимает планирование и организация лечебно-профилактической работы. Врач разрабатывает годовой план деятельности здравпункта, обеспечивает его выполнение, проводит мероприятия по ранней диагностике и лечению общих и профессиональных заболеваний, анализирует структуру заболеваемости и травматизма. На основании этих данных он выдвигает предложения по снижению профессиональных рисков и разработке профилактических программ. Также специалист осуществляет динамическое наблюдение за здоровьем работников, оценивает качество диспансеризации и участвует в приведении условий труда в соответствие с санитарными нормами [22].

Таким образом, квалификационные требования к медицинскому персоналу здравпунктов объединяют формальные юридические нормы, клинические компетенции и организационные задачи. Врач промышленного здравпункта выступает не только как клиницист, но и как организатор медицинского процесса, аналитик заболеваемости и участник системы охраны труда. Универсальность его подготовки и постоянное совершенствование практических навыков становятся ключевыми условиями обеспечения здоровья работников и поддержания производственной безопасности.

Дополнительные требования, навыки и компетенции медицинских работников

В современных условиях оказания медицинской помощи в здравпунктах промышленных предприятий особое значение приобретает систематическая дополнительная подготовка медицинского персонала. Врач, работающий в условиях удаленности и ограниченных ресурсов, обязан не только соответствовать формальным квалификационным требованиям, но и регулярно подтверждать уровень практических навыков посредством специализированных тренингов. Международный и отечественный опыт свидетельствуют, что ключевым инструментом поддержания профессиональной готовности являются симуляционные курсы, обеспечивающие возможность

воспроизведения клинических сценариев и отработки алгоритмов действий при жизнеугрожающих состояниях [23].

Обязательным условием для врачей здравпунктов должно стать обучение на базе аккредитованных учебных центров с периодичностью не реже одного раза в два года. Результатом прохождения подготовки является получение сертификата или удостоверения, не имеющего статуса государственного документа, но подтверждающего освоение современных алгоритмов оказания экстренной помощи на догоспитальном этапе. Такая форма дополнительного образования обеспечивает поддержание и обновление знаний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и международными стандартами [2].

Особое значение имеет базовый уровень подготовки, представленный курсами по поддержанию жизнедеятельности, по программе «Базовая сердечно-легочная реанимация»¹⁷. Он предполагает освоение приемов базовой сердечно-легочной реанимации, безопасного использования автоматического наружного дефибриллятора, а также алгоритмов оказания первой помощи при обструкции дыхательных путей и утоплении. Продолжительность такого обучения составляет, как правило, до восьми академических часов и служит минимальным требованием к компетенциям врача здравпункта.

Более предпочтительным направлением является углубленная подготовка на курсе «Расширенные реанимационные мероприятия»^{18,19,20} [24]. Эти программы формируют навыки расширенной сердечно-легочной реанимации в составе врачебно-сестринской бригады, обучают дифференциации и лечению жизнеугрожающих нарушений ритма, интерпретации ЭКГ-мониторинга, а также применению современных методов обеспечения проходимости дыхательных путей. Длительность обучения в данном случае составляет до шестнадцати часов и позволяет интегрировать врача в междисциплинарные протоколы догоспитальной помощи.

Неотъемлемым компонентом подготовки врачей здравпунктов удаленных производственных объектов является освоение алгоритмов оказания помощи при травме на курсе «Расширенная помощь пострадавшим при травме на догоспитальном этапе»²¹, формирующем у специалистов компетенции по стабилизации состояния травмированных пациентов, обеспечению контроля витальных функций и подготовке к медицинской эвакуации. Практическая направленность программы и ее продолжительность до шестнадцати часов позволяют врачу здравпункта эффективно действовать в ситуациях политравмы и массовых поражений.

¹⁶ Закревский ЮН. Обоснование системы оказания медицинской помощи и лечения пострадавших в морских катастрофах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Архангельск, 2013.

¹⁷ Глуценко ВА, Голованов НБ и др. Базовая сердечно-легочная реанимация: учебное пособие для обучающихся в системе среднего, высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2022.

¹⁸ Практические рекомендации. Рекомендации Европейского совета по реанимации 2025 г. Расширенная сердечно-легочная реанимация взрослых. URL: <https://airhab.ru/wp-content/uploads/2025/11/ALS-2025.pdf>

¹⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека» от 25.12.2014 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.05.15 № 37230, вступил в силу с 01.01.2016). URL: <https://base.garant.ru/71021232/?ysclid=mhwz8d4tv688936936>

²⁰ Постановление Правительства Российской Федерации № 950 «Об утверждении правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека» от 20.09.2012. URL: <https://base.garant.ru/70231774/?ysclid=mhwz92ukww179218179>

²¹ Руководство по неотложной помощи при травмах. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://thanatoradiology.ru/wp-content/uploads/2020/10/по-неотложной-помощи-при-травмах.pdf>

Дополнительно в программу обязательной подготовки включаются курсы по медицинскому сопровождению пациентов при эвакуации авиационным транспортом, а также обучение методам ультразвуковой диагностики поверхностных тканей и жидкостных скоплений в полостях. Эти навыки приобретают особую значимость в условиях отсутствия узких специалистов и необходимости оперативного принятия решений на изолированном объекте.

В соответствии с лицензионными требованиями врач здравпункта обязан обладать дополнительными удостоверяющими компетенциями, подтвержденными действующими сертификатами. К числу обязательных относятся право на проведение медицинского освидетельствования на состояние опьянения, проведение предсменных и послесменных (предрейсовых и послерейсовых) медицинских осмотров²², а также экспертизы временной нетрудоспособности²³. Наличие указанных сертификатов обеспечивает соответствие деятельности врача нормативно-правовым актам и гарантирует правоту и медицинскую корректность выполняемых процедур.

Таким образом, регулярное прохождение дополнительных образовательных программ и симуляционных тренингов формирует у врачей здравпунктов комплекс профессиональных и организационных компетенций, соответствующих международным стандартам оказания медицинской помощи в условиях удаленности. Систематическая дополнительная подготовка является ключевым элементом обеспечения безопасности работников промышленных предприятий и фактором снижения рисков неблагоприятных исходов при острых и критических состояниях.

Вводный курс для врача здравпункта

В условиях морских сооружений, функционирующих в удаленных районах и в условиях ограниченной транспортной доступности, особенно в акваториях Арктического шельфа, медицинская помощь приобретает особую специфику. Отсутствие возможности быстрой эвакуации пациентов, ограниченные ресурсы здравпунктов и высокая вероятность развития неотложных состояний формируют потребность в особой подготовке медицинских работников. Для обеспечения их готовности к работе в экстремальных условиях целесообразно проведение дополнительного «Вводного курса»²⁴, который дополняет базовые квалификационные требования и формирует специфические компетенции, необходимые для автономной практики.

«Вводный курс» для врача здравпункта, направляемого на морское сооружение или судно, является обязательным этапом подготовки перед началом работы. Он разработан специалистами в области промышленной медицины на основании более чем двадцатипятилетнего опыта организации системы охраны здоровья

и оказания медицинской помощи на удаленных и труднодоступных производственных объектах.

Практика показывает, что именно такой курс позволяет врачу не только актуализировать теоретические знания и практические навыки, но и обрести уверенность, необходимую для быстрой адаптации к специфике охраны здоровья персонала морских платформ и судов. Основная задача программы заключается в обеспечении готовности врача к мониторингу профессиональной пригодности работников по состоянию здоровья, профилактике хронических неинфекционных заболеваний и организации экстренного медицинского реагирования в условиях автономности.

Содержание «Вводного курса» базируется на оценке рисков для здоровья работников и профессиональных стандартах, что обеспечивает его соответствие действующим квалификационным требованиям. Продолжительность обучения составляет 92 академических часа, из которых 49 отводится на теоретические занятия, а 43 — на практическую отработку. Тематический план включает широкий круг дисциплин и обеспечивает комплексную подготовку, которая сочетает клинические, организационные и санитарно-профилактические компетенции (табл.).

Тематический план включает широкий спектр дисциплин, отражающих многофункциональность работы врача на морском сооружении. Теоретическая часть охватывает основы промышленной медицины, нормативное регулирование медицинской деятельности, профилактику хронических неинфекционных и инфекционных заболеваний, экспертизу профессиональной пригодности, особенности психических расстройств и зависимостей, а также вопросы санитарного и эпидемиологического контроля [13, 18]. Практическая часть ориентирована на развитие клинических и организационных навыков: проведение реанимационных мероприятий, обеспечение проходимости дыхательных путей, оказание помощи при травмах и кровотечениях, выполнение иммобилизации и транспортировки пострадавших²⁵, использование средств индивидуальной защиты и медицинской техники [16, 25].

Особое место занимает подготовка к ведению критических состояний, включая острый коронарный синдром, нарушения ритма сердца, тяжелые аллергические реакции и политравмы [25]. Отдельные модули посвящены оказанию помощи при заболеваниях дыхательных путей, контролю гликемии при сахарном диабете, работе с пациентами, находящимися в состоянии алкогольного или наркотического опьянения. В программу включены также основы малой хирургии и десмургии, что особенно важно при невозможности немедленной эвакуации.

Важным компонентом курса является развитие лидерских и командных навыков. Врач здравпункта, как правило, работает совместно с медицинскими помощниками и несет ответственность за организацию

²² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 835н «Об утверждении Порядка проведения предсменных, предрейсовых и послерейсовых медицинских осмотров» от 15.12.2014. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70880038/?ysclid=mi08d0gffs396757788>

²³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 195н «Об утверждении Порядка проведения экспертизы временной нетрудоспособности» от 11.04.2025. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/411912828/?ysclid=mi08f0rwnw487672576>

²⁴ Методические рекомендации по медицинскому обеспечению персонала морских судов и сооружений в Арктике. Методический документ ООО «Газпром нефть шельф». 2025.

²⁵ Баранова НН. Медицинская эвакуация пострадавших в чрезвычайных ситуациях: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2022.

Таблица. Тематический план вводного курса для врача здравпункта морского сооружения

№	Модуль (тематика)	Теория (часов)	Практика (часов)
1	Промышленная медицина и охрана здоровья	8	-
2	Профилактика ХНИЗ и инфекционных заболеваний	7	1
3	Профилактика болезней системы кровообращения, критические состояния	4	4
4	Заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), ОРЗ/ОРВИ, патология ЛОР, респираторная поддержка	4	4
5	Сахарный диабет на удаленном производстве	2	1
6	Аллергические реакции (гиперчувствительность немедленного и замедленного типа)	2	3
7	Хирургическая патология, травмы	1	7
8	Десмургия и первичная хирургическая обработка	1	7
9	Роль врача — лидер в команде с медицинскими помощниками	4	4
10	Обучение первой помощи ²⁶ и санпросветработа	2	2
11	Транспортировка и иммобилизация	1	7
12	Психические расстройства, зависимости	2	2
13	Антиалкогольная политика	7	1
14	Реестры оснащения здравпункта, фармакопоя, судовая аптечка, наркотические анальгетики, оборот	6	2
15	Промышленный санитарный контроль и гигиена	2	2

Таблица адаптирована авторами из нормативного документа²⁷

медицинского реагирования при неотложных состояниях. Практические занятия отрабатывают алгоритмы взаимодействия в бригаде, медицинскую сортировку при массовых поражениях, а также обучение работников предприятия элементам первой помощи. Такая подготовка формирует у врача уверенность в собственной профессиональной состоятельности и готовность к координации действий персонала в экстремальных ситуациях [26].

Не менее значимым направлением являются модули, связанные с профилактической работой. Врач обучается проводить динамическое наблюдение за состоянием здоровья работников, реализовывать антиалкогольные программы, контролировать санитарное состояние мест проживания, питания и водоснабжения. Эти аспекты особенно актуальны для замкнутых коллективов, где инфекционные заболевания и поведенческие риски могут быстро приобретать масштаб серьезной угрозы.

Дополнительная ценность «Вводного курса» заключается в том, что он не ограничивается закреплением уже имеющихся знаний, а адаптирует их к специфике удаленного морского сооружения и формирует у врача уникальную компетентность, выходящую за рамки стандартной подготовки, и превращает его в ключевую

фигуру системы медицинской безопасности предприятия.

Таким образом, «Вводный курс» выполняет функцию «моста» между обязательными и дополнительными компетенциями, с одной стороны, и практикой автономной работы на арктическом морском сооружении — с другой. Его прохождение становится критерием готовности специалиста к работе в условиях удаленности, подтверждением способности сочетать клиническую и организационно-профилактическую деятельность, а также гарантией для работодателя в обеспечении здоровья и безопасности персонала. Именно поэтому успешное завершение курса рассматривается как неотъемлемое условие допуска врача к работе на морских платформах и судах сопровождения [27].

Дополнительное обучение и требования к профессиональному допуску медицинских работников

Для выполнения обязанностей в условиях удаленных производственных объектов, включая морские сооружения и суда обеспечения, медицинский персонал обязан пройти специализированное обучение и иметь

²⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 220н «Об утверждении Порядка оказания первой помощи» от 03.05.2024. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/409012510/?ysclid=mi04kavixh797820509>

²⁷ Методические рекомендации по медицинскому обеспечению персонала морских судов и сооружений в Арктике. Методический документ ООО «Газ-пром нефть шельф». 2025.

подтвержденные документы, являющиеся неотъемлемым условием допуска к профессиональной деятельности.

Для врачей, работающих на судах аварийно-спасательного дежурства и в здравпунктах морских ледостойких стационарных платформ, обязательным является наличие сертификата по базовой подготовке по безопасности на море (Basic offshore safety induction and emergency training, BOSIET) или сертификата по выживанию в условиях аварийной эвакуации с вертолета (Helicopter underwater escape training, HUET), действительного не менее одного года с момента начала оказания медицинских услуг. Врач судна аварийно-спасательного дежурства дополнительно должен иметь удостоверение личности моряка, мореходную книжку и заключение медицинской комиссии для плавсостава, что подтверждает профессиональную пригодность к несению службы в морских условиях. Для врачей здравпунктов морских платформ обязательным является прохождение обучения по программе использования эвакуационного рукава (Sky Scrape), также с действием сертификата не менее одного года²⁸.

Наряду с этим медицинский персонал обязан иметь действующую санитарную книжку и официальное медицинское заключение о профессиональной пригодности к работе, оформленное в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации. Важным условием является прохождение обязательного психиатрического освидетельствования с получением решения специализированной комиссии об отсутствии психических заболеваний, определенных постановлением Правительства РФ²⁹. Это требование распространяется на специалистов, работающих в нефтяной и газовой промышленности, в том числе вахтовым методом в районах Крайнего Севера, а также на сотрудников, деятельность которых связана с оборотом наркотических и психотропных веществ и работой в службах экстренной медицинской помощи.

К числу обязательных условий допуска относится также иммунизация медицинского персонала в соответствии с национальным и региональным календарем профилактических прививок, включая вакцинацию против гепатита В. Такой комплекс мер обеспечивает не только правовую легитимность

допуска врача к выполнению профессиональных обязанностей, но и его реальную готовность к работе в условиях высокой профессиональной нагрузки, повышенных рисков и ограниченной доступности специализированной медицинской помощи³⁰.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что подготовка медицинского персонала для здравпунктов морских сооружений Арктического шельфа остается одной из ключевых нерешенных задач. Существующая система образования не обеспечивает формирования специалистов, способных к автономной работе в условиях ограниченных ресурсов и длительной транспортной недоступности.

Недостаточность кадрового обеспечения усугубляется отсутствием профессионального стандарта «судовой (платформенный) врач», что препятствует созданию устойчивого кадрового резерва для стратегически важных производственных объектов. Действующие обязательные квалификационные требования позволяют лишь минимально подтвердить уровень профессиональной готовности и не охватывают весь комплекс компетенций, необходимых для работы в арктических условиях.

В этих условиях особое значение приобретает дополнительная подготовка, включающая регулярные симуляционные тренинги (BLS, ALS, ITLS) и специализированные программы, а также «Вводный курс», интегрирующий клинические и организационные навыки с учетом специфики морских сооружений Арктики. Такая многоуровневая модель обучения обеспечивает врачей компетенциями, выходящими за рамки стандартных требований, и формирует готовность к ведению пациентов в условиях автономности.

Заключительным элементом развития системы медицинского обеспечения должно стать формирование единого реестра врачей, прошедших полную программу подготовки. Этот инструмент позволит повысить прозрачность кадровой политики, упростить подбор специалистов для работы на удаленных объектах и обеспечить должный уровень медицинской безопасности в Арктической зоне.

Литература / References

1. Бумай ОК, Абакумов АА, Турлаков ЮС. Актуальные проблемы по созданию единой системы медицинского обеспечения судов в акватории Северного морского пути. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020;22(1):109–16. Bumay OK, Abakumov AA, Turlakov YS. Topical issues of creating a unified system of medical support for ships in the water area of the Northern Sea Route. *Extreme Medicine*. 2020;22(1):109–16 (In Russ.).
2. Бухтияров ИВ, Головкова НП, Хелковский-Сергеев НА, Котова НИ. Современные проблемы медицины труда в промышленном рыболовстве России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;12:24–8. Bukhtiyarov IV, Golovkova NP, Khelkovsky-Sergeev NA, Kotova NI. Current issues of occupational medicine in the Russian fishing industry. *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;12:24–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-12-24-28>
3. Воронкова СВ, Абакумов АА, Бумай ОК, Грабский ЮВ, Торшин ГС, Малинина СВ и др. Современное состояние и проблемные вопросы оказания медицинской помощи в акватории Северного морского пути. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022;62(4):212–24. Voronkova SV, Abakumov AA, Bumay OK, Grabsky YV, Torshin GS, Malinina SV, et al. Current state and problem-

²⁸ Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 54382-2021 «Нефтяная и газовая промышленность. Подводные трубопроводные системы. Общие технические требования» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 403-ст от 20.05.2021).

²⁹ Постановление Правительства Российской Федерации № 377 от 28.04.1993.

³⁰ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» от 06.12.2021.

- atic issues of medical care in the water area of the Northern Sea Route. *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;62(4):212–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-4-212-224>
4. Ибрагимов ИРО. К вопросу об использовании морских автономных надводных судов применительно к обеспечению безопасной деятельности морских портов. *Океанский менеджмент*. 2023;4(22):20–4.
Ibragimov IRO. On the use of marine autonomous surface vessels in relation to ensuring the safe activities of seaports. *Ocean Management*. 2023;4(22):20–4 (In Russ.).
 5. Шевченко КВ, Дунаева ЕА, Ладилова ЮД. Доступность здравоохранения в Арктической зоне России. *Аграрное и земельное право*. 2023;9(225):7–10.
Shevchenko KV, Dunayeva EA, Ladilova YD. Accessibility of healthcare in the Arctic zone of Russia. *Agrarian and Land Law*. 2023;9(225):7–10 (In Russ.).
 6. Шеншин ВМ, Назарова ИС, Уткин НИ. О месте МЧС России в системе обеспечения национальной безопасности в Арктической зоне Российской Федерации. *Право и государство: теория и практика*. 2023;5(221):50–5.
Shenshin VM, Nazarova IS, Utkin NI. On the role of the Ministry of Emergency Situations of Russia in the national security system in the Arctic zone of the Russian Federation. *Law and State: Theory and Practice*. 2023;5(221):50–5 (In Russ.).
 7. Шеншин ВМ, Платонов КМ. Обеспечение национальной безопасности Российской Федерации в Арктике и социально-экономического развития арктической зоны Российской Федерации — приоритетное направление развития вопросов обеспечения национальных интересов Российской Федерации в Арктике. *Сервис безопасности в России: опыт, проблемы, перспективы. Арктика — регион стратегических интересов: правовая политика и современные технологии обеспечения безопасности в Арктическом регионе*. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. СПб.; 2022.
Shenshin VM, Platonov KM. Ensuring the national security of the Russian Federation in the Arctic and the socio-economic development of the Arctic zone of the Russian Federation as a priority area of ensuring Russia's national interests in the Arctic. *Security Service in Russia: Experience, Problems, Prospects. The Arctic — a region of strategic interests: legal policy and modern technologies for ensuring security in the Arctic region*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. St. Petersburg; 2022 (In Russ.).
EDN: [UXCOLD](#)
 8. Яковлева ТВ, Туренко ОЮ, Ратников ВА, Москалева СС. Основные результаты и направления совершенствования медицинского обеспечения плавсостава в системе Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации: ретроспективное исследование. *Морская медицина*. 2024;10(4):71–83.
Yakovleva TV, Turenko OY, Ratnikov VA, Moskaleva SS. Key results and directions for improving medical support of seafarers within the Federal Medical-Biological Agency of Russia: a retrospective study. *Marine Medicine*. 2024;10(4):71–83 (In Russ.).
 9. Леванов ВМ, Перевезенцев ЕА. Возможности комплексного использования телемедицинских технологий в системе медицинского обеспечения работающего населения на удаленных территориях (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;1:102–10.
Levanov VM, Perevezentsev EA. Possibilities of complex use of telemedicine technologies in the system of medical support for the working population in remote territories (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic Edition*. 2019;1:102–10 (In Russ.).
 10. Орлов ОИ, Мамонова ЕЮ, Леванов ВМ, Калинина МЮ. Вопросы организации дистанционных тренингов медицинского персонала удаленных здравпунктов по экстренной медицинской помощи. *Сибирский вестник медицинской информатики и информатизации здравоохранения*. 2016;1:66–9.
Orlov OI, Mamonova EY, Levanov VM, Kalinina MY. Issues of organizing remote training for medical staff of remote medical stations on emergency medical care. *Siberian Herald of Medical Informatics and Healthcare Informatization*. 2016;1:66–9 (In Russ.).
EDN: [YLKENR](#)
 11. Орлов ОИ, Мамонова ЕЮ, Васильев ИМ, Романов МА, Калинина МЮ. Риск-ориентированный подход к организации работ в экстремальных условиях на морской нефтяной платформе в районе Арктического шельфа. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2025;58(1):111–7.
Orlov OI, Mamonova EY, Vasilyev IM, Romanov MA, Kalinina MY. Risk-based approach to the organization of work in extreme conditions on an offshore oil platform in the Arctic shelf area. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2025;58(1):111–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2025-59-3-57-67>
 12. Леванов ВМ, Никонов АО, Мамонова ЕЮ, Переведенцев ОВ. Дистанционные тренинги в непрерывном медицинском образовании. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2015;1(1):42–5.
Levanov VM, Nikonov AY, Mamonova EY, Perevedentsev OV. Remote training in continuous medical education. *Journal of Telemedicine and e-Health*. 2015;1(1):42–5 (In Russ.).
 13. Карпов АБ, ред. *Удаленное здравоохранение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
Karpov AB, ed. *Remote Healthcare*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024 (In Russ.).
 14. Закревский ЮН, Мануйлов ВМ, Матвеев РП. Структура повреждений у спасенных и погибших при морских катастрофах. *Военно-медицинский журнал*. 2010;331(11):42–8.
Zakrevsky YN, Manuylov VM, Matveev RP. Structure of injuries in survivors and those killed in maritime disasters. *Military Medical Journal*. 2010;331(11):42–8 (In Russ.).
 15. Thibodaux DP, Bourgeois RM, Loeppke RR, Konicki DL, Hymel PA, Dreger M. Medical evacuations from oil rigs off the Gulf Coast of the United States from 2008 to 2012: reasons and cost implications. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;56(7):681–5.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000221>
 16. Архангельский ДА, Закревский ЮН, Рыбников ВЮ. Медицинская эвакуация больных (пострадавших) в Арктической зоне штатными формированиями Службы медицины катастроф Северного флота России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2019;4:27–33.
Arkhangelsky DA, Zakrevskiy YuN, Rybnikov VYu. Medical evacuation of patients (victims) in the Arctic zone by emergency formations of the Disaster Medicine Service of the Northern Fleet of Russia. *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2019;4:27–33 (In Russ.).
 17. Архиповский ВЛ. О медицинском обеспечении персонала морской ледостойкой стационарной платформы «Приразломная» в период с 2011 по 2014 годы. *Морская медицина*. 2019;5(1):61–5.
Arkhipovskiy VL. On medical support of the personnel of the Pirazlomnaya offshore ice-resistant stationary platform from 2011 to 2014. *Marine Medicine*. 2019;5(1):61–5 (In Russ.).
 18. Торшин ГС, Бумай ОК, Малинина СВ. Анализ нормативно-правовых документов в области морской и водо-

- лазной медицины. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020;22(1):104–8.
- Torshin GS, Bumay OK, Malinina SV. Analysis of regulatory documents in the field of marine and diving medicine. *Extreme Medicine*. 2020;22(1):104–8 (In Russ.).
19. Горбачев ВИ, Итыгилов МЮ. Некоторые нормативные аспекты трахеостомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;5:22–9.
Gorbachev VI, Itygilov MY. Some regulatory aspects of tracheostomy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;5:22–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905122>
 20. Гунина МВ, Кадышев ВА, Царапкин ГЮ, Булычев СН, Гончарова НА, Воронкова НЮ и др. Оптимизация способов и методов остановки носового кровотечения в условиях работы бригад скорой и неотложной медицинской помощи. *Российская ринология*. 2023;31(4):287–91.
Gunina MV, Kadyshchev VA, Tsarapkin GY, Bulychev SN, Goncharova NA, Voronkova NY, et al. Optimization of methods of epistaxis treatment in the working conditions of ambulance and emergency medical teams. *Russian Rhinology*. 2023;31(4):287–91 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/rosrino202331041287>
 21. Закревский ЮН, Матвеев РП. Современные проблемы организации поиска, спасения и оказания помощи пострадавшим в морских катастрофах. *Экология человека*. 2011;3:33–9.
Zakrevsky YN, Matveev RP. Current problems of organizing search, rescue and assistance to victims of maritime disasters. *Human Ecology*. 2011;3:33–9 (In Russ.).
 22. Ковалев СП, Яшина ЕР, Ушаков ИБ, Турзин ПС, Лукичев КЕ, Генералов АВ. Корпоративные программы укрепления профессионального здоровья работников в Российской Федерации. *Экология человека*. 2020;10:31–7.
Kovalev SP, Yashina ER, Ushakov IB, Turzin PS, Lukichev KE, Generalov AV. Corporate programs for strengthening occupational health of workers in the Russian Federation. *Human Ecology*. 2020;10:31–7 (In Russ.).
EDN: [RTXUYQ](#)
 23. Барбарчук ФМ, Бидерман ФМ, Бойков АА, Гребенников ВА, Горячева АГ, Емельянова АВ и др. *Алгоритмы оказания скорой медицинской помощи вне медицинской организации: пособие для медицинских работников выездных бригад скорой медицинской помощи*. СПб.: ИП Шевченко ВИ; 2018.
Barbarchuk FM, Biderman FM, Boykov AA, Grebennikov VA, Goryacheva AG, Emelyanova AV, et al. *Algorithms for providing emergency medical care outside a medical organization: a guide for medical professionals working in emergency medical teams*. St. Petersburg: IP Shevchenko VI; 2018 (In Russ.).
 24. Кузовлев АН. Расширенные реанимационные мероприятия при остановке кровообращения: современные рекомендации и перспективные исследования. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;3:55–61.
Kuzovlev AN. Advanced resuscitation measures in cardiac arrest: current guidelines and prospective research. *Bulletin of Intensive Care*. 2017;3:55–61 (In Russ.).
 25. Лабардин АМ. Подготовка спасателей к действиям в условиях Арктического региона. *Проблемы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций в Арктике, включая вопросы подготовки профильных кадров для работы в северных условиях*. Сборник научных трудов по материалам Международной конференции. М.: 2014.
Labardin AM. Preparing rescuers for action in the Arctic region. *Problems of preventing and responding to emergency situations in the Arctic, including issues of training specialized personnel to work in northern conditions*. Proceedings of the International Conference. Moscow, 2014 (In Russ.).
EDN: [TNTPKX](#)
 26. Гончаров СФ, Баранова НН, Старков СА, Старков АС. Медицинская эвакуация в Арктическом регионе: проблемы и пути решения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;1:70–4.
Goncharov SF, Baranova NN, Starkov SA, Starkov AS. Medical evacuation in the Arctic region: problems and solutions. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2024;1:70–4 (In Russ.).
EDN: [IKLGXD](#)
 27. Разлетова АБ, Никитина ВН, Ляшко ГГ, Калинина НИ, Дубровская ЕН, Котенко ПК. Гигиеническая оценка особенностей трудовой деятельности экипажа в условиях Арктики и нормативное обеспечение охраны здоровья моряков. *Морская медицина*. 2022;8(3):88–99.
Razletova AB, Nikitina VN, Lyashko GG, Kalinina NI, Dubrovskaya EN, Kotenko PK. Hygienic assessment of the features of the crew's labor activity in the Arctic conditions and regulatory support for the protection of sailors' health. *Marine Medicine*. 2022;8(3):88–99 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE и одобряют окончательную версию статьи. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.И. Орлов — надзор и руководство за планированием и выполнением исследования, методологический контроль, согласование структуры и содержания работы, редактирование рукописи и утверждение окончательной версии статьи; Е.Ю. Мамонова — формулирование идеи, исследовательских целей и задач, разработка методологии и создание модели исследования, участие в интерпретации данных и подготовке аналитических разделов статьи, координация работы авторского коллектива; М.А. Романов — сбор литературных данных, их анализ и обобщение; М.Ю. Калинина — анализ законодательной и нормативно-методической базы, систематизация полученных данных, редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Орлов Олег Игоревич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН
<https://orcid.org/0000-0001-8429-1076>
olegtm@bk.ru

Мамонова Елена Юрьевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0009-0001-2612-8710>
elenamamonova@mail.ru

Романов Михаил Анатольевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0009-0005-8749-676X>
romanov.ma@gazprom-neft.ru

Калинина Мария Юрьевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8798-5732>
MYKalinina@rosatom.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-375>

УДК 616.08



МНОГОСТАДИЙНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ГОЛОВЫ

Ю.А. Щербук¹, О.Д. Мадай², Д.Ю. Мадай^{2,3✉}, А.Ю. Щербук⁴¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия³ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия⁴ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Введение. В последнее время наши наблюдения показали, что травмы черепно-лицевой области протекают в виде изолированных, множественных и сочетанных травм. До настоящего момента нет объективных критериев нарушения жизненно важных функций организма, при которых пострадавшие нуждаются в специализированной многопрофильной медицинской помощи в травмоцентрах I уровня, в том числе и в виде многостадийного хирургического лечения (МСХЛ) как критерия комплексности. Не разработаны критерии и показания к комплексному лечению сочетанных травм, частота которых достигает 80%.

Цель. Разработка рационального МСХЛ сочетанных травм с учетом тяжести повреждения и нарушенных функций организма пострадавших с травмой средней зоны лица (СЗЛ).

Материалы и методы. Обследовано 132 пострадавших, среди них мужчины составили 84,8% (112 пострадавших), женщины — 15,2% (20 пострадавших). По возрасту пострадавшие распределены следующим образом: мужчины в возрасте 20–39 лет — 44,7% (59 пациентов), в возрасте 40–59 лет — 40,1% (53 пациента); женщины в возрасте 20–39 лет — 1,5% (2 пациентки), в возрасте 40–59 лет — 14% (18 пациенток). Все пострадавшие были разделены на 3 группы: группа 1 — 40 пациентов (30 мужчин; 10 женщин) с компенсированным вариантом течения (I вариант течения травматической болезни (ТБ)); группа 2 — 44 пациента (38 мужчин; 6 женщин) — субкомпенсированный вариант (II вариант течения ТБ); группа 3 — 48 пациентов (44 мужчины; 4 женщины) — декомпенсированный вариант (III вариант течения ТБ). Результаты исследования оценивали по показателям тяжести повреждений (с использованием шкалы шокогенности травмы Ю.Н. Цыбина, ВПХ-П, AIS) и нарушенных функций организма (ВПХ-СП, ВПХ-СГ, ВПХ-СС). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программного обеспечения Statistica 10. Вычисляли стандартные описательные статистики (среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), медиану (M_0), нижний (Q_1) и верхний (Q_3) квартили). Проверка гипотезы о равенстве средних значений оценена с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты. Изучение результатов статистического анализа характера повреждений и нарушенных жизненно важных функций организма позволило разработать методику МСХЛ. Ее использование позволило адекватно применять специализированную реаниматологическую помощь в 90% случаев и многопрофильную хирургическую помощь. Больным 1-й группы оказывалось МСХЛ в основном в «сокращенном» варианте, без применения трахеостомии и гастростомии, а в дальнейшем выполнялось оперативное вмешательство в полном объеме в первом периоде травматической болезни. Лечение пострадавших 2-й и 3-й групп начиналось в противошоковой операционной (ПШО) или в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Выводы. При первом варианте ТБ — изолированной травме (компенсированное течение) челюстно-лицевой области — принципы и алгоритмы лечебно-тактической концепции ТБ неприемлемы, и можно выполнять весь объем хирургических вмешательств в первом периоде ТБ. При втором и третьем вариантах ТБ выполняется весь объем МСХЛ.

Ключевые слова: сочетанная травма; шкалы Военно-полевая хирургия — повреждение; Военно-полевая хирургия — состояние при поступлении; Военно-полевая хирургия — состояние госпитальное; многостадийное хирургическое лечение

Для цитирования: Щербук Ю.А., Мадай О.Д., Мадай Д.Ю., Щербук А.Ю. Многостадийное хирургическое лечение пострадавших с сочетанными черепно-лицевыми повреждениями головы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):123–133. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-375>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением требований и норм Хельсинкской декларации. Проведение клинического исследования одобрено независимым этическим комитетом Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (протокол № 925 от 14.03.2024). Все пациенты и/или их родственники подписали информированное согласие на лечение и использование обезличенных медицинских данных и фотографий.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Мадай Дмитрий Юрьевич wpxmdy@mail.ru

Статья поступила: 13.08.2025 **После доработки:** 20.10.2025 **Принята к публикации:** 07.11.2025 **Online first:** 27.12.2025

MULTISTAGE SURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COMBINED CRANIOFACIAL INJURIES

Yurii A. Shcherbuk¹, Olga D. Madai², Dmitrii Yu. Madai^{2,3✉}, Alexandr Yu. Shcherbuk⁴¹ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia³ St. Petersburg Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

© Ю.А. Щербук, О.Д. Мадай, Д.Ю. Мадай, А.Ю. Щербук, 2025

Introduction. Recent observations indicate that craniofacial injuries can present as isolated, multiple, or combined trauma. Currently, there is a lack of objective criteria for determining impairments of vital functions that necessitate specialized, multidisciplinary medical care at Level I trauma centers, including multistage surgical treatment (MST) as a criterion for comprehensive management. Furthermore, criteria and indications for the comprehensive treatment of combined injuries, which account for up to 80% of cases, have not been developed in sufficient detail.

Objective. Development of a rational MST protocol for combined trauma that takes into account injury severity and impaired body functions in patients with midface injuries.

Materials and methods. A total of 132 patients were examined, with males comprising 84.8% ($n = 112$) and females comprising 15.2% ($n = 20$). The age distribution of the patients was as follows: males aged 20–39 years — 44.7% ($n = 59$), males aged 40–59 years — 40.1% ($n = 53$); females aged 20–39 years — 1.5% ($n = 2$), females aged 40–59 years — 13.6% ($n = 18$). All patients were divided into three groups: Group 1 — 40 patients (30 males; 10 females) with a compensated course (trauma disease (TD) Type I); Group 2 — 44 patients (38 males; 6 females) with a subcompensated course (TD Type II); Group 3 — 48 patients (44 males; 4 females) with a decompensated course (TD Type III). The study outcomes were assessed based on injury severity and impaired body functions. Injury severity was evaluated using the Trauma Shock Potential Scale (Tsibin), the Military Field Surgery — Injury Scale (MFS-I), and the Abbreviated Injury Scale (AIS). Impaired body functions were evaluated using MFS-SE (State Upon Entry), MFS-SA (State After Admission), and MFS-SS (Specialized State) scales. Statistical data processing was performed using the Statistica 10 software package. Standard descriptive statistics were calculated (mean [M], standard deviation [SD], median [M_e], lower [Q_1] and upper [Q_3] quartiles). Hypothesis testing for the equality of means was assessed using Student's t -test.

Results. The conducted analysis of statistical data on the nature of injuries and impaired vital body functions allowed an MST methodology to be developed. Its application enabled adequate administration of specialized resuscitative care in 90% of cases, as well as multidisciplinary surgical care. For Group 1 patients, MST was primarily provided on an abbreviated basis, without performing a tracheostomy or gastrostomy, followed by a full-scale surgical intervention during the first period of TD. Treatment for patients in Groups 2 and 3 was initiated in a shock room or an intensive care unit (ICU).

Conclusions. In cases of TD Type I, i.e., isolated maxillofacial injury with a compensated course, the principles and algorithms of the general therapeutic and tactical approach to TD management are not applicable, and the full scope of surgical interventions can be performed during the first period of TD. In cases of TD Types II and III, the full scope of MST should be implemented.

Keywords: combined trauma; “Military Field Surgery — Injury” scale; “Military Field Surgery — State Upon Entry” scale; “Military Field Surgery — State After Admission” scale; multistage surgical treatment

For citation: Shcherbuk Yu.A., Madai O.D., Madai D.Yu., Shcherbuk A.Yu. Multistage surgical management of patients with combined craniofacial injuries. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):123–133. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-375>

Funding: the study was conducted without external funding.

Compliance with ethical principles: the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The clinical study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the St. Petersburg Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine (Minutes No. 925 of 14.03.2024). All patients and/or their legal representatives provided written informed consent for treatment and the use of anonymized medical data and photographs.

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

✉ Dmitrii Yu. Madai wpxmdy@mail.ru

Received: 13 Aug. 2025 **Revised:** 20 Oct. 2025 **Accepted:** 7 Nov. 2025 **Online first:** 27 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Многостадийное хирургическое лечение (МСХЛ) — основа лечебных мероприятий больных с повреждениями средней зоны лица (СЗЛ). Основой данного подхода является определение тяжести общего состояния, а также учет уровня оценки компенсации нарушенных функций организма. Многоэтапное хирургическое лечение пострадавших включает 3 параметра: первичную неотложную операцию в сокращенном объеме; интенсивную терапию до стабилизации жизненно важных функций организма; повторное оперативное вмешательство по коррекции всех повреждений. В настоящее время не существует адекватных алгоритмов МСХЛ [1–3].

Совершенствование МСХЛ пострадавших с сочетанной черепно-лицевой травмой — важная проблема хирургии повреждений. Актуальность связана с тем, что у пострадавших отмечается высокий уровень летальных исходов. В конце XX столетия была предложена система немедленной тотальной помощи ETS (early

total care), которая предполагает лечение всех повреждений в первые 24 часа. Но система ETS не является универсальной, а ее использование не приводило к снижению летальности [4–7].

В последнее время созданы новые подходы лечения тяжелых механических травм, основанные на тактике контроля повреждений «damage control» [7, 8], имеющей три типа:

- тактика «damage control»¹, которая предусматривает оценку тяжести исходной травмы, биологическую конституцию пациента (возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, число необходимых операций, их продолжительность и травматичность);
- тактика повторного осмотра «second look operation», направленная на повторную оценку состояния поврежденного органа или патологического очага после первичной операции с целью выявления ранних рецидивов при наличии или оценке эффекта терапии, которая не была завершена во время первой операции;

¹ Мадай ДЮ. Выбор хирургической тактики лечения пострадавших с сочетанными травмами в зависимости от тяжести повреждения. Лекция. СПб.: Издательство СПбГУ; 2010.

- запрограммированная релапаротомия — повторный хирургический доступ через разрез в брюшной полости, выполняемый после первичной операции для лечения осложнений, при прогрессировании заболевания или для проведения санации, как при разлитом перитоните. Она может быть экстренной («по требованию»), когда возникает внезапное ухудшение состояния, или плановой («по программе»), когда повторное вмешательство заранее запланировано [1].

По мнению В.А. Соколова, «иммунологические исследования подтвердили постулат, что повреждение вызывает местный воспалительный ответ (МВО) с повышением концентраций противовоспалительных цитокинов. Данный каскад изменений приводит к развитию состояния, которое в западном научном сообществе носит название синдром множественной дисфункции (MODS), а в отечественной литературе — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)»².

Многостадийное хирургическое лечение применяют, когда возможно оценить тяжесть травмы, общее состояние организма, количество операций и их исход [1, 7–10]. Данное многостадийное хирургическое лечение — тактика лечения критических состояний, при которой применяют только методы, которые не ухудшают самочувствие пострадавших с разной тяжестью общего состояния, оцененной по объективным показателям.

Основу специализированной многопрофильной медицинской помощи при лечении тяжелых сочетанных травм черепно-лицевой области составляют реаниматологические мероприятия и многостадийная хирургическая помощь. Этот интегрированный подход позволяет создать лечебно-тактическую схему для комплексного лечения от момента поступления в противошоковую операционную до периода реабилитации.

Преимущество данного подхода в отличие от стратегии «damage control» заключается в том, что МСХЛ основано как на контроле повреждений в ходе выполнения 1-й и 2-й стадий, так и на выполнении восстановительных оперативных вмешательств в периоде реабилитации.

В начале XXI века возникли две проблемы: первая — реализация новой системы отечественного здравоохранения, вторая — внедрение в региональное здравоохранение системы экстренной специализированной многопрофильной медицинской помощи. В новой системе объединены догоспитальная специализированная помощь и региональные травмоцентры I и II уровней для оказания экстренной специализированной многопрофильной медицинской помощи. Данная схема позволяет выполнять отдельные элементы МСХЛ в травмоцентрах II уровня (временная остановка продолжающегося наружного кровотечения, борьба с асфиксией: коникотомия, трахеостомия).

Особенностью тяжелых сочетанных травм является нуждаемость пострадавших в экстренной специализированной многопрофильной медицинской помощи. Она состоит из специализированной

реаниматологической помощи в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и экстренной многопрофильной специализированной хирургической помощи (МСХЛ) в операционных.

Специализированная реаниматологическая помощь включает решение нескольких задач: 1) восполнение объема циркулирующей крови, 2) поддержание должного уровня кровообращения, 3) респираторная терапия.

Экстренное МСХЛ в противошоковых операционных (ПШО) осуществляется в полном объеме. Одна треть операций выполняется по неотложным отсроченным показаниям, одна пятая — срочные операции [1].

Важная особенность лечения тяжелых сочетанных травм — полный объем экстренной многопрофильной специализированной хирургической помощи в виде МСХЛ.

В ОРИТ используют шкалу ВПХ-СГ (шкала Военно-полевая хирургия — состояние после госпитализации) для динамической оценки тяжести нарушений физиологических функций (тяжесть состояния), а впоследствии применяют шкалу ВПХ-СС (шкала Военно-полевая хирургия — состояние специализированное). Она позволяет диагностировать эндотоксикоз, полиорганную недостаточность, синдром острого повреждения легких и синдром системного воспалительного ответа.

Цель исследования — разработка рационального метода многостадийного хирургического лечения (МСХЛ) сочетанных травм средней зоны лица с учетом тяжести повреждения и нарушенных функций организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 132 пострадавших, среди них мужчины составили 84,8% (112 пострадавших), женщины — 15,2% (20 пострадавших). По возрасту пострадавшие распределены следующим образом: мужчины в возрасте 20–39 лет — 44,7% (59 пациентов), в возрасте 40–59 лет — 40,1% (53 пациента); женщины в возрасте 20–39 лет — 1,5% (2 пациентки), в возрасте 40–59 лет — 14% (18 пациенток) из отделений сочетанной травмы травмоцентра 1-го уровня: Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Александровской больницы и кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Критерии тяжести повреждений оценивались по шкалам:

- ВПХ-П (шкала Военно-полевая хирургия — повреждение) — для количественной оценки тяжести повреждений, разработанные на кафедре военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии;
- AIS (Abbreviated Injury Scale) — сокращенная шкала повреждений, базирующаяся на оценке отдельных анатомических повреждений при изолированной травме с учетом вида травмы и локализации повреждения (в баллах) и нарушений общих функций организма (ВПХ-СП — шкала Военно-полевая хирургия — состояние при поступлении; ВПХ-СГ — шкала Военно-полевая хирургия — состояние

² Соколов В.А. «Damage control» — современная концепция лечения пострадавших с критической политравмой. Лекция. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2005.

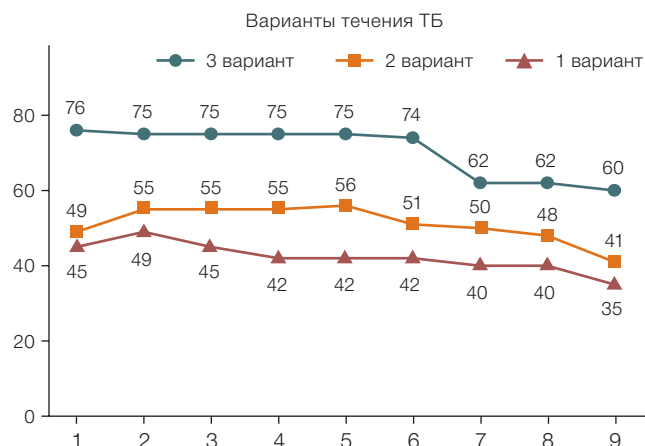


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Суточная балльная динамика общего состояния пострадавших в группах исследования по шкале ВПХ-СС (шкала Военно-полевая хирургия — состояние специализированное): ось x — сутки наблюдения; ось y — баллы тяжести состояния по шкале ВПХ-СС

после госпитализации; ВПХ-СС — шкала Военно-полевая хирургия — состояние специализированное) [1, 7].

Все пострадавшие были разделены на 3 группы:

- группа 1 — 40 пациентов (30 мужчин; 10 женщин) с компенсированным вариантом течения (I вариант течения травматической болезни (ТБ));
- группа 2 — 44 пациента (38 мужчин; 6 женщин) — субкомпенсированный вариант (II вариант течения ТБ);
- группа 3 — 48 пациентов (44 мужчины; 4 женщины) — декомпенсированный вариант (III вариант течения ТБ).

Больные были сопоставимы по полу, возрасту, характеру травматического повреждения, структуре сочетанных повреждений и тяжести кровопотери.

Результаты исследования оценивали по показателям тяжести повреждений (с использованием шкалы шокогенности травмы Ю.Н. Цыбина, ВПХ-П, AIS) и нарушенных функций организма (ВПХ-СП, ВПХ-СГ, ВПХ-СС).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программного обеспечения Statistica 10. Вычисляли стандартные описательные статистики (среднее значение (M), стандартную ошибку среднего значения (m), медиану (M_0), нижний (Q_1) и верхний (Q_3) квартили). Значимость различий количественных признаков в независимых группах определяли с использованием t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у 40 пострадавших с I вариантом течения ТБ (группа 1) после поступления оценивали тяжесть повреждений по шкалам ВПХ-П (МТ)

в 1,0–2,0 балла, а степень нарушенных функций — в $18,8 \pm 0,9$ балла по шкале ВПХ-СП, после выполнения им неотложных и срочных оперативных вмешательств отмечали быстрое уменьшение индекса тяжести состояния, рассчитанного по методике ВПХ-СС.

В то же время у 44 пострадавших (группа 2) со II вариантом течения ТБ второй период травматической болезни отчетливо манифестировал на 2 сут после травмы, что сопровождалось минимальным значением индекса тяжести состояния в течение 10 сут (ВПХ-СС — $47,5 \pm 0,3$ балла).

У 48 пострадавших с III вариантом течения ТБ было наиболее тяжелым (сложные виды травм с нарушением жизненных функций — политравмы). Тяжесть полученных повреждений у пострадавших данной подгруппы варьировала в диапазоне 19,0–45,5 балла по шкале ВПХ-П (в среднем $26,2 \pm 0,8$ балла), минимальная тяжесть состояния при поступлении составляла 32,0 балла по шкале ВПХ-СП, максимальная — 75,0 балла (рис. 1).

Алгоритм диагностики и лечения сочетанных повреждений черепно-лицевой области проводился с учетом стандартного неперемещаемого показателя (тяжесть повреждений) и переменного показателя (тяжесть нарушенных функций организма). Четкие клинические критерии распределения пострадавших приведены в таблицах 1, 2.

В таблице 1 представлены критерии госпитализации пострадавших на основании оценки тяжести общего состояния по шкалам ВПХ-СП и ВПХ-СГ.

В таблице 2 представлена балльная оценка повреждений у пострадавших.

Учитывая требования к МСХЛ, мы выполняли следующие мероприятия при лечении пострадавших [8, 9]:

- создание проходимости верхних дыхательных путей (устранение дислокационной, обтурационной, стенотической, клапанной и аспирационной асфиксий);
- остановка кровотечения, включая перевязку сосудов «на протяжении» и тампонаду полости рта, рото- и носоглотки, после превентивной трахеотомии и введения желудочного зонда;
- временная фиксация переломов (рис. 2);
- продленная ИВЛ при субкомпенсированном и декомпенсированном варианте течения ТБ;
- реконструктивные и восстановительные оперативные вмешательства.

На фотографии представлены дефекты (область глаз, носа, челюстно-лицевая область), которые требуют полного объема пластических и реконструктивных оперативных вмешательств по устранению последствий травмы в периоде реабилитации.

Комплексное хирургическое лечение сочетанных травм черепно-лицевой области проводилось по методике, основанной на клинко-патогенетических проявлениях ТБ и стадиях ее течения [8, 9].

В ходе работы для реализации нашего подхода к МСХЛ по уровню компенсации нарушенных функций организма использовали шкалу ВПХ-СС и схему кафедры ВПХ ВМА им. С.М. Кирова, согласно которым было предусмотрено проведение всего алгоритма МСХЛ³.

³ Иванов АГ. Содержание и организация хирургической помощи раненым в челюстно-лицевую область на СВО. Учебно-методическое пособие. СПб.: Издательство СПбГУ.

Таблица 1. Качественные и количественные показатели травм

Традиционная классификация степени тяжести нарушенных функций	Шкалы	Балльная характеристика тяжести нарушенных функций	Летальность (%)	Частота развития осложнений (%)
Легкая	ВПХ-СП ВПХ-СГ ВПХ-СС	12 16–22 27–32	0 0 0	0 0 0
Средней тяжести	ВПХ-СП ВПХ-СГ ВПХ-СС	13–20 23–32 33–49	<3,5 <3,5 <7,5	34,0 <34,0 <27,5
Тяжелое	ВПХ-СП ВПХ-СГ ВПХ-СС	21–31 33–40 50–69	<38,0 <38,0 <32,0	<66,0 <66,0 <62,7
Крайне тяжелое	ВПХ-СП ВПХ-СГ ВПХ-СС	32–45 41–50 70–98	<84,0 <84,0 <75,0	<90,0 <90,0 <86,3
Критическое	ВПХ-СП ВПХ-СГ ВПХ-СС	>45 >50 >99	100 100 100	– – –

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ВПХ-СП — шкала Военно-полевая хирургия — состояние при поступлении; ВПХ-СГ — шкала Военно-полевая хирургия — состояние госпитальное; ВПХ-СС — шкала Военно-полевая хирургия — состояние специализированное.

Таблица 2. Балльная оценка повреждений у пострадавших

Вид повреждений	ШКАЛЫ		
	AIS	Цыбина	ВПХ-П
Раны мягких тканей головы	1	-	0,05
Закрытый перелом костей носа	1	1,5	0,2
Сотрясение головного мозга	1	0,1	0,2
Переломы челюстей	2	1,5	0,3
Ушиб головного мозга легкой степени	2	0,1	0,3
Ушиб головного мозга средней степени тяжести с переломами свода черепа	2	0,5	0,5
Ушиб головного мозга средней степени тяжести с закрытыми переломами свода и основания черепа	3	6	0,6
Переломы свода и основания черепа (открытая форма), ОЧМТ, ушиб головного мозга	4	6	2
Сдавление головного мозга на фоне нетяжелых ушибов	5	1	7
Тяжелый ушиб головного мозга с повреждением верхних отделов ствола	5	4	12
Сдавление головного мозга на фоне тяжелых ушибов	5	-	18
Тяжелый ушиб головного мозга с повреждением нижних отделов ствола	5	2	19

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: AIS (Abbreviated Injury Scale) — сокращенная шкала повреждений; ВПХ-П — шкала Военно-полевая хирургия — повреждение.

Таблица 3. Варианты компенсации нарушенных функций по ВПХ (шкала Военно-полевая хирургия)

Признак	Компенсированный вариант течения ТБ I вариант	Субкомпенсированный вариант течения ТБ II вариант	Декомпенсированный вариант течения ТБ III вариант
Инотропная поддержка	Не проводится	Не проводится	Проводится
Сист. АД (мм рт. ст.)	100	81–100	≤80
ЧСС (уд./мин)	60–90	91–140	Менее 60 или более 140
Гематокрит (%)	31	26–31	20–25
Гемоглобин (г/л)	99	85–99	60–84
Эритроциты (10 ¹² /л)	2,9	2,6–2,9	2,5
ВПХ-СС, баллы	50	50–69	70–98

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ТБ — травматическая болезнь.

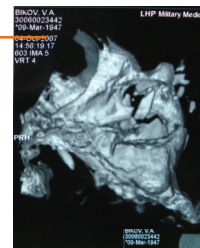
На первом этапе ведения пациентов с сочетанными травмами СЗЛ проводили оценку уровня компенсации нарушенных функций, при выявлении признаков суб- или декомпенсации выполняли МСХЛ по неотложному варианту, который предусматривал оказание экстренной помощи в противошоковой палате, а после стабилизации общего состояния — перевод в профильное отделение для продолжения лечения. При поступлении важно оценивать характер нарушенных функций [13–15]. При декомпенсированном варианте течения заболевания необходимо выполнение всего объема 1-й стадии МСХЛ. При субкомпенсированном течении ТБ требуется выполнение мероприятий в полном объеме 2-й стадии МСХЛ. При компенсированном течении ТБ сразу при поступлении можно выполнять операции согласно 3-й стадии МСХЛ. В таблице 4 представлены варианты течения ТБ.

При анализе тяжести повреждений (шкала ВПХ-П) и общего состояния (шкала ВПХ-СП) установлено, что различия между I вариантом течения ТБ и II, III вариантами течения ТБ статистически значимы, это позволило отказаться от выполнения МСХЛ в «сокращенном варианте» и приступить к выполнению хирургического вмешательства в полном объеме у пациентов 1-й группы.

У 40 пострадавших первой группы после выполнения им неотложных и срочных оперативных вмешательств отмечали быстрое уменьшение индекса тяжести состояния, рассчитанного по методике ВПХ-СС. Уже через 12 ч после поступления в стационар значения последнего не превышали 49 баллов (состояние средней тяжести), составляя в среднем $45,8 \pm 0,3$ балла. Следует отметить, что у части пострадавших (19 (38,0%) пациентов) анализируемой подгруппы индекс ВПХ-СС был ниже 49 баллов уже через 6 ч после

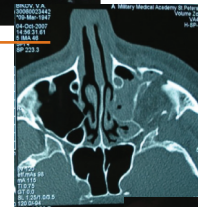
Офтальмология:

частичная и полная потеря зрения, диплопия, энофтальм, глазодвигательные расстройства



Оториноларингология:

гемосинус, развитие хронического синусита



Челюстно-лицевая хирургия:

косметические дефекты, чувствительные и двигательные нарушения покровных тканей лица, ограничение движения челюстей



Фотографии подготовлены авторами по собственным данным

Рис. 2. Анатомия повреждений средней зоны лица, требующих МСХЛ (многостадийное хирургическое лечение) в периоде реабилитации

Таблица 4. Варианты течения травматической болезни у пациентов

Показатели	I вариант течения ТБ (Компенсированный)	II вариант течения ТБ (Субкомпенсированный)	III вариант течения ТБ (Декомпенсированный)
Абсолютное число пострадавших	40 (30,3%)	44 (33,3%)	48 (36,4%)
Тяжесть повреждений по ВПХ-П, баллы	2,8 ± 0,4	11,2 ± 1,0*	17,9 ± 1,3*
Тяжесть состояния при поступлении по ВПХ-СП, баллы	18,8 ± 0,9	26,2 ± 0,8*	42,2 ± 3,3*
Частота развития сепсиса, абс. зн. (%)	–	8 (18,2%)	10 (20,8%)
Частота септического шока, абс. зн. (%)	–	1 (2,5%)	5 (10,4%)
Частота синдрома острого повреждения легких, абс. зн. (%)	4 (10%)	5 (10,4%)	10 (20,8%)
Частота острого респираторного дистресс-синдрома, абс. зн. (%)	–	4 (9,09%)	10 (20,8%)
Частота других жизнеугрожающих осложнений (ТЭЛА, синдром жировой эмболии, генерализованный фибринолиз), абс. зн. (%)	–	6 (13,6%)	7 (14,6%)
Летальность абс. зн. (%)	–	–	7 (14,6%)

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ВПХ-П — шкала Военно-полевая хирургия — повреждение; ВПХ-СП — шкала Военно-полевая хирургия — состояние при поступлении; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТБ — травматическая болезнь; * — различия статистически значимы, $p < 0,05$.

госпитализации. Начиная с 3 сут показатели состояния систем свидетельствовали о сохранении субкомпенсации. В описываемой подгруппе пострадавших в третьем периоде травматической болезни развивались относительно «нежизнеугрожающие» осложнения: пневмония, эндобронхит, дисбактериоз, синдром общего поражения легких (СОПЛ). В среднем к 5 сут индекс ВПХ-СС у этих пациентов не превышал 46 баллов, а основные жизнеобеспечивающие системы находились в состоянии компенсации. Летальных исходов в описываемой подгруппе пострадавших не было. Особенностью третьего периода травматической болезни было сохранение достигнутого во втором периоде состояния субкомпенсации основных жизнеобеспечивающих систем.

У 44 пострадавших второй группы со II вариантом ТБ течение болезни несколько отличалось от вышеописанного I варианта. Второй период травматической болезни у пациентов группы 2 также отчетливо манифестировал на 2 сут после травмы, что сопровождалось сохранением минимального в течение 10 сут значения индекса ВПХ-СС — $47,5 \pm 0,3$ балла. У пострадавших описываемой подгруппы в этом периоде травматической болезни в различных сочетаниях чаще всего оставались декомпенсированными системы газообмена, гемодинамики и системы крови,

также сохранялась декомпенсация функции печени, желудочно-кишечного тракта или имел место выраженный эндотоксикоз. Последующий третий период травматической болезни у пациентов данной подгруппы характеризовался не только стойким и длительным увеличением тяжести состояния, но и развитием жизнеугрожающих осложнений, таких как тяжелый сепсис (18,5%), септический шок (3,0%), острый респираторный дистресс-синдром легких, генерализованный фибринолиз (5,5%), синдром жировой эмболии (1,8%), тромбоэмболия легочной артерии (3,7%). Тяжесть повреждения у пострадавших описываемой подгруппы варьировала от 3,6 до 14,2 балла по шкале ВПХ-П (в среднем $10,3 \pm 0,3$ балла), тяжесть состояния при поступлении составляла 24,0–31,0 балла по шкале ВПХ-СП (в среднем $27,6 \pm 0,4$ балла) (табл. 1).

У 48 пострадавших (III вариант, рис. 1) течение травматической болезни было наиболее тяжелым. В соответствии с современными представлениями повреждения, полученные всеми этими пострадавшими, укладывались в понятие «политравма», т.е. были наиболее тяжелыми и сложными видами травм с нарушением жизненных функций. Тяжесть полученных повреждений у пострадавших данной подгруппы варьировала в пределах 15,0–45,5 балла по ВПХ-П (в среднем $18,5 \pm 1,6$ балла), минимальная тяжесть состояния при поступлении

определялась 32 баллами по шкале ВПХ-СП, а максимальная — 75 баллами (в среднем $43,4 \pm 2,9$ балла) (табл. 1). Основной особенностью первого периода травматической болезни в данной подгруппе пострадавших была высокая летальность. В этом периоде травматической болезни летальный исход имел место у 14,6% пострадавших. Второй период травматической болезни в подгруппе пациентов с политравмой был стертым; индекс ВПХ-СС составлял $72,6 \pm 4,3$ балла, при этом выраженная коагулопатия определяла тяжесть общего состояния, и основные жизнеобеспечивающие системы оставались декомпенсированными, за исключением компенсированного метаболического ацидоза. Третий период в данной подгруппе характеризовался развитием таких жизнеугрожающих осложнений, как тяжелый сепсис (20,8%), острый респираторный дистресс-синдром (20,8%) [14].

Разработанная нами методология МСХЛ (рис. 3) предложена после изучения клинико-лабораторных показателей пострадавших, участвовавших в исследовании. Методика МСХЛ основана на принципах временного течения ТБ, а виды травматической болезни зависят от тяжести нарушенных функций организма. МСХЛ начинается в приемно-сортировочном отделении (ПСО) и завершается по выписке пострадавшего.

Вид и характер МСХЛ зависит от состояния нарушенных жизненно важных функций организма и от тяжести повреждений.

Хирургам и реаниматологам приходится решать вопрос о необходимости проведения трахеостомии, гастростомии для благоприятного ведения больных с переломами челюстей.

Для дискуссии предложим такое определение, как «сокращенный вариант» МСХЛ без выполнения трахеостомии и гастростомии.

В ПСО при тяжести повреждения 1,0–2,0 балла проводится МСХЛ в «сокращенном варианте» без трахеостомии, а далее пострадавшего переводят в специализированное общее отделение. После проведенных операций (по неотложным и срочным программам) проводили оценку тяжести общего состояния по шкале ВПХ-СС.

В конце первого периода ТБ у пострадавших первой группы отмечалось улучшение общего состояния до $46,00 \pm 0,48$ балла [15].

При тяжести повреждения 2–12 баллов при декомпенсации общего состояния выполняют 1-ю стадию МСХЛ в полном объеме, в других вариантах выполняют «упрощенный вариант» МСХЛ без проведения трахеостомии и гастростомии.

При тяжести повреждений более 12 баллов (в среднем $18,8 \pm 1,0$ балла) выполняют МСХЛ в полном объеме (рис. 3).

Наши клинико-биометрические исследования позволили разработать МСХЛ с учетом тяжести повреждений и уровня компенсации нарушенных функций. Алгоритм разработанного МСХЛ представлен на рисунке 3.

1-я стадия многостадийного хирургического лечения (МСХЛ)

При тяжести повреждения 1,0–2,0 балла и нарушенных функциях организма (показатель шкалы ВПХ-СП —

$18,8 \pm 0,9$ балла) осуществляется МСХЛ по неотложным показаниям в «сокращенном варианте» без проведения трахеостомии, впоследствии пациенты переводятся в специализированное отделение, где проводят консервативное лечение изменений нарушенных функций во 2-м и 3-м периодах ТБ. После полной стабилизации состояния (ВПХ-СС менее 50 баллов) выполняется плановая операция по устранению анатомических изменений.

Проводят неотложные операции на груди, животе, крупных сосудах, тазу, конечностях.

При тяжести повреждения 2,0–12,0 балла при декомпенсации общего состояния (показатель шкалы ВПХ-СП более $26,2 \pm 0,8$ балла) выполняют экстренную операцию в противошоковой операционной, далее пациентов переводят в ОРИТ.

При тяжести повреждений более 12,0 балла и нарушенных функциях организма (показатель шкалы ВПХ-СП — $42,2 \pm 3,3$ балла) выполняют 1-ю стадию МСХЛ в полном объеме: устранение жизнеугрожающих последствий травмы, в том числе устранение асфиксии и проведение трахеостомии, создавая при этом условия для проведения интенсивной терапии, остановки кровотечения, устранения компрессии головного мозга (ГМ); временная фиксации отломков ортопедическим методом с целью остановки кровотечения и выполнение элементов первичной пластики мягких тканей. Данные мероприятия выполняются в противошоковой операционной синхронно со сходными действиями специалистов других профилей. Далее пациентов переводят в ОРИТ.

Выполняют срочные операции на голове и ГМ, груди, животе, тазовых органах, крупных сосудах. Также проводят отсроченные операции на костях таза, позвончнике, спинном мозге, длинных трубчатых костях.

2-я стадия многостадийного хирургического лечения (МСХЛ)

Стадия соответствует 2-му, 3-му периодам ТБ и длится со 2 по 10 сут. Больные находятся на продленной ИВЛ, им проводят комплексную инфузионно-трансфузионную и антибактериальную терапии (с 5 сут осуществляют коррекцию по результатам микробиологического мониторинга).

С 3 сут осуществляют прогноз развития тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения болезни (по данным шкалы ВПХ-СС 50–69 баллов — тяжелая форма течения ТБ, по данным шкалы ВПХ-СС 70–98 баллов — крайне тяжелая форма течения ТБ).

При тяжелой форме течения ТБ с благоприятным исходом и отрицательным прогнозом развития инфекционных осложнений выполняется МСХЛ в упрощенном варианте. С 4–10 сут проводится направленная АБ-терапия с учетом результатов посевов, малоинвазивные операции (санация потенциальных источников инфекционных осложнений). В определенных случаях осуществляется этапная фиксация отломков с использованием малоинвазивного внеочагового остеосинтеза.

При крайне тяжелой форме течения ТБ с неблагоприятным исходом или с благоприятным исходом и положительным прогнозом развития инфекционных

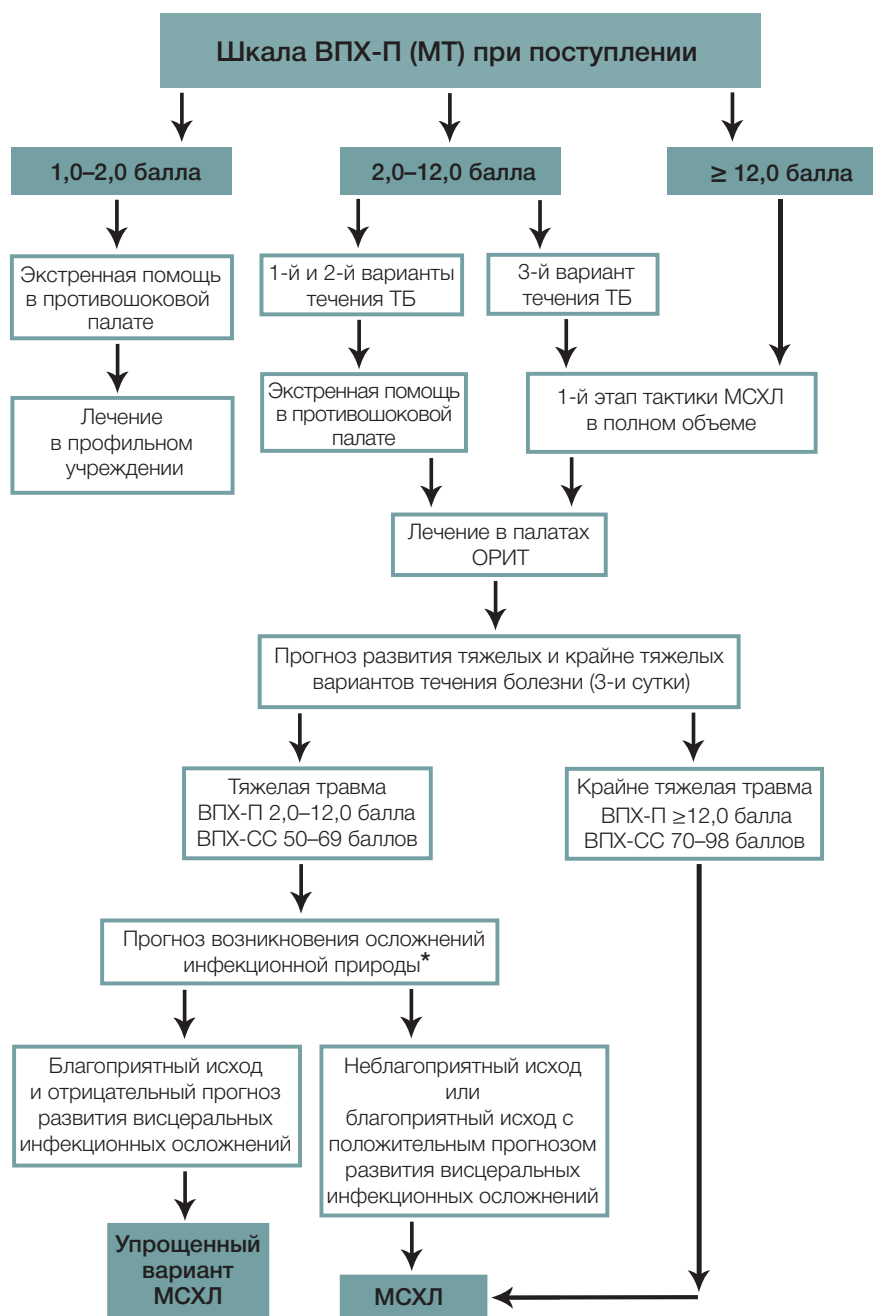


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Алгоритм многостадийного хирургического лечения (МСХЛ): ВПХ-П — шкала Военно-полевая хирургия — повреждение; ВПХ-П (МТ) — шкала Военно-полевая хирургия — повреждение (механическая травма); ВПХ-СС — шкала Военно-полевая хирургия — состояние специализированное; ТБ — травматическая болезнь; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Примечание: * — вычисление линейной дискриминантной функции (ЛДФ) по формулам: $ЛДФ_1 = 7,01X_1 + 1,34X_2 + 0,31X_3 - 10,42$ и $ЛДФ_2 = 9,09X_1 + 1,07X_2 + 0,17X_3 - 10,24$, где X_1 — абсолютное число лимфоцитов на 3 сут, X_2 — лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) на 3 сут, X_3 — тяжесть повреждений по шкале ВПХ-П (МТ); при $ЛДФ_1 > ЛДФ_2$ — прогноз развития гнойных осложнений положительный; при $ЛДФ_1 < ЛДФ_2$ — прогноз развития гнойных осложнений отрицательный.

осложнений по вычислению линейной дискриминантной функции (ЛДФ) по двум формулам (прим. к рис. 3) проводят МСХЛ в полном объеме. На этом этапе также проводится исчерпывающая диагностика поврежденных структур с использованием КТ. Компонентом комплексного лечения является создание функционального покоя поврежденных структур, в том числе с использованием энтеральных зондов

через грушевидное отверстие или постановкой гастростомы. Второй период заканчивается при ликвидации осложнений у пациента, нормализации общего состояния до уровня компенсации: менее 50 баллов по шкале ВПХ-СС.

Применяют бактериологический мониторинг, антибактериальную терапию, иммунотерапию и иммунотерапию, хирургическое лечение осложнений.

3-я стадия многостадийного хирургического лечения (МСХЛ)

Эта реконструктивно-восстановительная стадия соответствует 4-му периоду ТБ. К 3-му этапу можно приступить после окончательной стабилизации общего состояния пострадавшего. Оперативные вмешательства выполняются в полном объеме в специализированных отделениях травмоцентра I уровня (нейрохирургическое, челюстно-лицевое, травматологическое и другие отделения).

При сравнении данных исследования мы обнаружили, что наши данные практически сравнимы с данными кафедры ВПХ ВМедА им. С.М. Кирова [1].

ВЫВОДЫ

В ходе нашего исследования достигнута поставленная цель: разработано рациональное многостадийное хирургическое лечение (МСХЛ) сочетанных травм средней зоны лица с учетом тяжести повреждения и нарушенных функций организма.

Тактика МСХЛ пострадавших с сочетанной травмой средней зоны лица — комплекс хирургических вмешательств, которые используются с первого дня поступления пострадавших и завершаются проведением реконструктивно-восстановительных операций.

В зависимости от тяжести повреждений и характера течения ТБ перечень оперативных вмешательств, проводимых в рамках МСХЛ, должен быть дифференцированным. При тяжелом ТБ оценивают вероятность ближайших исходов возможности развития висцеральных инфекционных осложнений. Если ближайший

исход благоприятный, а прогноз развития висцеральных инфекционных осложнений отрицательный, то проводят МСХЛ по упрощенному варианту. При неблагоприятном прогнозе ближайших исходов, а также при благоприятном прогнозе ближайших исходов на фоне вероятности развития висцеральных инфекционных осложнений МСХЛ осуществляется в полном объеме.

При изучении данной проблемы хирургии повреждений удалось определить характер течения ТБ у больных с черепно-лицевой травмой:

- 1-й вариант — развитие нежизнеугрожающих осложнений и манифестация 2-го периода — относительная стабилизация нарушенных функций;
- 2-й вариант — развитие жизнеугрожающих осложнений и отсутствие манифестации 2-го периода;
- 3-й вариант — тяжелая травма (политравма).

При лечении 20 пострадавших с крайне тяжелыми сочетанными черепно-лицевыми травмами по традиционной схеме в 77,8% случаев развивались инфекционные осложнения, летальность отмечена в 44,4% случаев.

Использование МСХЛ позволило снизить на 47,7% частоту инфекционных осложнений, а летальность — на 43,7% (у 22 пострадавших с аналогичной травмой инфекционные осложнения отмечены у 41,6% (9 пациентов; $p < 0,05$), а летальность — 25% (5 пациентов; $p < 0,001$)).

Преимуществом тактики МСХЛ является реализация оптимального объема диагностических и лечебных мероприятий в динамике развития патологического процесса на фоне разработки и внедрения современных технологий.

Литература / References

1. Гуманенко ЕК, Завражнов АА, Супрун АЮ, Хромов АА. Тяжелая сочетанная травма и политравма: определение, классификация, клиническая характеристика, исходы лечения. *Политравма*. 2021;4:6–17. Gumanenko YeK, Zavrazhnov AA, Suprun AYU, Khromov AA. Severe combined trauma and polytrauma: definition, classification, clinical characteristics, treatment outcomes. *Polytrauma*. 2021;4:6–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-4-6-17>
2. Харитонов ДЮ, Дмитриев ВВ, Степанов ИВ, Подопригора АВ, Моисеева ВС, Гаршина МА. Зависимость тяжести повреждений головного мозга от локализации переломов костей лица у пострадавших с сочетанными черепно-лицевыми повреждениями. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;26(1):22–5. Kharitonov DYU, Dmitriev VV, Stepanov IV, Podoprigora AV, Moiseeva VS, Garshina MA. Dependence of the severity of brain damage on the localization of facial fractures in patients with combined craniofacial injuries. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;26(1):22–5 (In Russ.).
3. Фокас НН, Левенец АА, Горбач НА, Павлушкин АА, Метелев ИА, Кравцова ГН. Методология исследования черепно-челюстно-лицевого травматизма (на примере Красноярского края). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;10–5:826–9. Fokas NN, Levenetc AA, Gorbach NA, Pavlushkin AA, Metelev IA, Kravtsova GN. Research methodology traumatic injuries maxillofacial (for example Krasnoyarsk Region). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;10–5:826–9 (In Russ.). EDN: ULVDCR
4. Масляков ВВ, Барачевский ЮЕ, Павлова ОН, Прошин АГ, Поликарпов ДН, Пименов АВ и др. Анализ результатов лечения сочетанных и изолированных повреждений лицевого черепа, полученных в результате дорожно-транспортных происшествий в условиях региональных травмоцентров. *Политравма*. 2021;4:28–38. Maslyakov VV, Barachevsky YUE, Pavlova ON, Proshin AG, Polikarpov DN, Pimenov AV, et al. Analysis of the results of treatment of combined and isolated injuries of the facial skull resulting from traffic accidents in regional trauma centers. *Polytrauma*. 2021;4:28–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-4-28-37>
5. Бельский ИГ, Мануковский ВА, Тулупов АН, Демко АЕ, Кандыба ДВ, Сергеев ГД и др. Стратегия выполнения остеосинтеза: проблемы и перспективы. *Травматология и ортопедия в России*. 2022;28(2):79–90. Belen'kiy IG, Manukovskii VA, Tulupov AN, Demko AE, Kandyba DV, Sergeev GD, et al. Strategies of Osteosynthesis: Problems and Perspectives. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(2):79–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1693>
6. Гребнев ГА, Свириденко АД, Красиков АВ. Сравнительная характеристика классификаций повреждений средней зоны лица. *Российский стоматологический журнал*. 2021;25(4):307–13.

- Grebnev GA, Sviridenko AD, Krasikov AV. Comparative characteristics of classifications of injuries of the middle zone of the face. *Russian Journal of Dentistry*. 2021;25(4):307–13 (In Russ).
<https://doi.org/10.17816/1728-2802-2021-25-4-307-313>
7. Пфайфер Р, Калбас Я, Пейп Х-К. Концепция «Damage control» при политравме: каковы стандарты в 2021 году? *Политравма*. 2021;2:10–8.
Pfeifer R, Kalbas Y, Pape H-C. The concept of “Damage control” in polytrauma: what are standards in 2021? *Polytrauma*. 2021;2:10–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-2-10-18>
 8. Pfeifer R, Kalbas Y, Coimbra R, Leenen L, Komadina R, Hildebrand F, et al. Indications and interventions of damage control orthopedic surgeries: an expert opinion survey. *European Journal of Trauma Emergency Surgery*. 2020;47:2081–92.
<https://doi.org/10.1007/s00068-020-01386-1>
 9. Abu-Zidan FM, Jawas A, Idris K, Cevik AA. Surgical and Critical Care Management of Earthquake Musculoskeletal Injuries and Crush Syndrome: A Collective Review. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2024;24(2):67–79.
https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_11_24
 10. Arnaouti MKC, Cahill G, Baird MD, Mangurat L, Harris R, Edme LPP, et al. Medical Disaster Response: A Critical Analysis of the 2010 Haiti Earthquake. *Frontiers in Public Health*. 2022;1(10):9955–95.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.995595>
 11. Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, Ganesan A, Mende K, Blyth DM, et al. After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Military Medicine*. 2019;184:18–25.
<https://doi.org/10.1093/milmed/usz027>
 12. Stewart L, Li P, Blyth DM, Campbell WR, Petfield JL, Krauss M, et al. Antibiotic practice patterns for extremity wound infections among blast-injured subjects. *Military Medicine*. 2020;185:628–36.
<https://doi.org/10.1093/milmed/usz211>
 13. McDonald J, Liang SY, Li P, Stewart L, Tribble DR. DoD-VA trauma infection research collaboration. *Military Medicine*. 2022;187:17–24.
<https://doi.org/10.1093/milmed/usab508>
 14. Trajano AD, Pereira BM, Fraga GP. Epidemiology of in-hospital trauma deaths in a Brazilian university hospital. *BMC Emergency Medicine*. 2014;14:22.
<https://doi.org/10.1186/1471-227X-14-22>
 15. Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygun DA, Kirkpatrick AW, Ball CG, Faris PD, et al. Evidence for use of damage control surgery and damage control interventions in civilian trauma patients: a systematic review. *World Journal of Emergency Surgery*. 2021;16(1):10.
<https://doi.org/10.1186/s13017-021-00352-5>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.А. Щербук — надзор и руководство планированием и выполнением исследовательской деятельности, включая наставничество; О.Д. Мадай — визуализация представления данных, обработка материала, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Д.Ю. Мадай — автор идеи статьи, концепция и дизайн клинического примера, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, дооформление статьи, ответственность за управление и координацию планирования и осуществление научно-исследовательской деятельности; А.Ю. Щербук — редактирование текста.

ОБ АВТОРАХ

Щербук Юрий Александрович, д-р мед. наук, академик РАН, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-1945-6959>
9361661@gmail.com

Мадай Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент
<https://orcid.org/0000-0003-3000-7273>
madayolga@mail.ru

Мадай Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-6841-0730>
wpxmdy@mail.ru

Щербук Александр Юрьевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-3049-1552>
gkod@gmail.com

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-359>

УДК 579.832/833:615.47



ОПТИМИЗАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ РЕЖИМОВ ИНАКТИВАЦИИ СПОР *BACILLUS SUBTILIS* В СРЕДЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО CO₂: ЧИСТЫЙ ГАЗ, ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА, НАДУКСУСНАЯ КИСЛОТА

Р.Ш. Гветадзе, М.С. Галстян, Я.Н. Харах[✉], П.Ю. Колесников, Л.Г. Киракосян, М.С. Подпорин, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов

Российский университет медицины, Москва, Россия

Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), продолжают представлять существенную проблему для здравоохранения. Существующие методы стерилизации имеют ограничения по применимости к термочувствительным материалам и могут сопровождаться остаточной токсичностью или повреждением изделий. Стерилизация сверхкритическим диоксидом углерода, особенно в сочетании с окислительными добавками, представляется перспективной альтернативой, способной обеспечить требуемый уровень микробной безопасности при низких температурах и умеренных давлениях. Однако существующие данные демонстрируют значительную вариабельность результатов в зависимости от условий эксперимента, что указывает на необходимость оптимизации и валидации режимов обработки.

Цель. Оптимизация и валидация режимов стерилизации спор *Bacillus subtilis* в эксперименте с использованием сверхкритического диоксида углерода (scCO₂), включая чистый scCO₂, scCO₂ с перекисью водорода (H₂O₂) и scCO₂ с надуксусной кислотой (PAA).

Материалы и методы. Эксперименты проводили с использованием прототипа испытательного стенда для исследования режимов стерилизации. В качестве биологического индикатора использовали *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC 6633 NCTC 10400. Исследование включало контаминацию титановых дисков спорами; обработку тремя режимами (чистый scCO₂, scCO₂ + H₂O₂, scCO₂ + PAA); микробиологический анализ с подсчетом выживших спор; статистическую обработку результатов. Для каждого режима были реализованы центральные композиционные планы экспериментов с варьированием температуры, давления и времени экспозиции. Эффективность оценивали по показателю log-reduction жизнеспособных спор, валидационные серии включали по 10 независимых повторов.

Результаты. Газодинамическая обработка чистым scCO₂ в диапазоне 35–60 °C, 70–120 атм, 60–120 мин оказалась неэффективной (максимальный log-reduction ≤ 0,8). Добавление окислителей существенно увеличивало степень инактивации: для режима scCO₂ + H₂O₂ (200 ppm) оптимальные параметры составили 37,9 °C, 120 атм, 30 мин (log-reduction 4,4 ± 0,3; CV = 7,3%); для scCO₂ + PAA (50 ppm) — 45 °C, 94 атм, 10 мин (log-reduction 6,0 ± 0,3; CV = 4,9%), что соответствует требованиям уровня гарантии стерильности (SAL) для медицинских изделий. Режим с PAA обеспечил статистически значимо более высокую эффективность по сравнению с H₂O₂ (t-тест, p < 0,001).

Выводы. Методика стерилизации на основе сверхкритического диоксида углерода с добавлением перекиси водорода или надуксусной кислоты обеспечивает эффективную инактивацию спор *Bacillus subtilis* при параметрах, соответствующих низкотемпературной обработке термочувствительных медицинских материалов, и удовлетворяет современным требованиям к стерильности медицинских изделий.

Ключевые слова: *Bacillus subtilis*; стерилизация термочувствительных медицинских изделий; стерилизация диоксидом углерода; стерилизация надуксусной кислотой; стерилизация перекисью водорода; стерилизация; газовая стерилизация

Для цитирования: Гветадзе Р.Ш., Галстян М.С., Харах Я.Н., Колесников П.Ю., Киракосян Л.Г., Подпорин М.С., Царев В.Н., Арутюнов С.Д. Оптимизация и валидация режимов инактивации спор *Bacillus subtilis* в среде сверхкритического CO₂: чистый газ, перекись водорода, надуксусная кислота. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):134–145. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-359>

Финансирование: исследование выполнено в рамках программы поддержки научных исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (НПО-0014-Н).

Соответствие принципам этики: одобрение биоэтического комитета не требовалось, поскольку исследование выполнено *in vitro* без участия людей, животных, клинических образцов и использования персональных данных.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Харах Ясер Насерович c.kharakh@gmail.com

Статья поступила: 22.07.2025 **После доработки:** 22.09.2025 **Принята к публикации:** 16.10.2025 **Online first:** 30.10.2025

OPTIMIZATION AND VALIDATION OF *BACILLUS SUBTILIS* SPORE INACTIVATION REGIMES IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: PURE GAS, HYDROGEN PEROXIDE, PERACETIC ACID

Ramaz Sh. Gvetadze, Mariam S. Galstyan, Yaser N. Kharakh[✉], Petr Yu. Kolesnikov, Levon G. Kirakosyan, Mikhail S. Podporin, Viktor N. Tsarev, Sergey D. Arutyunov

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Introduction. Healthcare-associated infections (HAIs) continue to pose a significant challenge to public health. The existing sterilization methods possess a number of limitations regarding their applicability to heat-sensitive materials and the possibility of residual toxicity or material damage. Sterilization using supercritical carbon dioxide, particularly in combination with oxidative additives, appears to be a promising alternative capable of providing the required level of microbial safety at low temperatures and moderate pressures. However, the available data show significant variability depending on experimental conditions, indicating the need for optimization and validation of processing regimes.

© Р.Ш. Гветадзе, М.С. Галстян, Я.Н. Харах, П.Ю. Колесников, Л.Г. Киракосян, М.С. Подпорин, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов, 2025

Objective. Optimization and validation of *Bacillus subtilis* spore sterilization regimes in an experiment using supercritical carbon dioxide (scCO₂), including pure scCO₂, scCO₂ with hydrogen peroxide (H₂O₂), and scCO₂ with peracetic acid (PAA).

Materials and methods. Experiments were conducted using a prototype test bench for investigating sterilization regimes. *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC 6633 NCTC 10400 was used as the biological indicator. The study involved the contamination of titanium discs with spores followed by their treatment under the three regimes (pure scCO₂, scCO₂ + H₂O₂, scCO₂ + PAA). Further, microbiological analysis with enumeration of surviving spores and statistical processing of the results were carried out. For each regime, central composite experimental designs were implemented, varying temperature, pressure, and exposure duration. Efficacy was assessed based on the log-reduction of viable spores. Validation series included 10 independent replicates each.

Results. Gas-dynamic treatment with pure scCO₂ in the range of 35–60°C, 70–120 atm, and 60–120 min proved ineffective (maximum log-reduction ≤ 0.8). The addition of oxidizing agents significantly increased the degree of inactivation: for the scCO₂ + H₂O₂ (200 ppm) regime, the optimal parameters were 37.9°C, 120 atm, 30 min (log-reduction 4.4 ± 0.3; CV = 7.3%); for scCO₂ + PAA (50 ppm) — 45°C, 94 atm, 10 min (log-reduction 6.0 ± 0.3; CV = 4.9%), which meets the requirements for the sterility assurance level (SAL) for medical devices. The PAA regime provided a statistically significant higher efficacy compared to H₂O₂ (*t*-test, *p* < 0.001).

Conclusions. The sterilization methodology based on supercritical carbon dioxide with the addition of hydrogen peroxide or peracetic acid ensures effective inactivation of *Bacillus subtilis* spores under parameters compatible with the low-temperature processing of heat-sensitive medical materials, thus meeting modern sterility requirements for medical devices.

Keywords: *Bacillus subtilis*; sterilization of thermolabile medical devices; carbon dioxide sterilization; peracetic acid sterilization; hydrogen peroxide sterilization; sterilization; gas sterilization

For citation: Gvetadze R.Sh., Galstyan M.S., Kharakh Ya.N., Kolesnikov P.Yu., Kirakosyan L.G., Podporin M.S., Tsarev V.N., Arutyunov S.D. Optimization and validation of *Bacillus subtilis* spore inactivation regimes in supercritical carbon dioxide: Pure gas, hydrogen peroxide, peracetic acid. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):134–145. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-359>

Funding: the study was carried out within the framework of the scientific research support program of the Russian University of Medicine (Ministry of Health of Russia) (NPO-0014-N).

Compliance with the ethical principles: an Ethics Committee approval was not required since the study was conducted *in vitro* without involving humans, animals, clinical specimens, or personal data.

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

✉ Yaser N. Kharakh c.kharakh@gmail.com

Received: 22 July 2025 **Revised:** 22 Sep. 2025 **Accepted:** 16 Oct. 2025 **Online first:** 30 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), продолжают представлять существенную проблему для здравоохранения. По данным ряда публикаций, поверхности медицинских изделий могут способствовать формированию биопленок и распространению устойчивых патогенов, что осложняет профилактику и лечение ИСМП [1–3]. В ряде работ отмечается, что современные требования к безопасности и биосовместимости изделий способствуют внедрению новых материалов и усложнению конструкции, что может ограничивать применение некоторых традиционных методов стерилизации из-за потенциального риска деградации или остаточной токсичности [2, 4]. Хорошо известные методы стерилизации, такие как автоклавирование, радиационное и газовое воздействие (например, оксидом этилена), имеют ограничения по применимости к термочувствительным материалам и могут приводить к остаточной токсичности или структурным изменениям изделий [4]. В связи с этим стерилизация с использованием сверхкритического диоксида углерода (scCO₂) рассматривается как перспективная альтернатива благодаря сочетанию эффективности, безопасности и совместимости с современными материалами.

Для снижения риска контаминации изделий важно обеспечивать инактивацию как вегетативных, так и спорообразующих форм бактерий, включая *Bacillus subtilis*, который традиционно используется в качестве модельного тест-организма в исследованиях стерилизации [5–7]. В условиях расширяю-

щихся ограничений по материалам и конструкциям устройств растет интерес к новым низкотемпературным методам, позволяющим совместить эффективность и сохранность функциональных свойств материалов. Как известно, спорообразующие бациллы, особенно *B. subtilis* и *B. Stearothermophilus*, являются наиболее устойчивыми к эрадикации представителями микромира благодаря протективным структурным особенностям их спор, поэтому являются своего рода эталонными маркерами эффективности стерилизации [5, 7].

В ряде экспериментальных работ показано, что использование scCO₂, а также его комбинаций с различными окислителями позволяет эффективно инактивировать споры *B. subtilis* при различных параметрах обработки [5–9]. Авторы большинства публикаций подчеркивают, что предлагаемые режимы стерилизации пока не являются универсальным решением, а существующие данные демонстрируют значительную вариабельность результатов в зависимости от условий эксперимента и используемых протоколов [5–7, 10]. В связи с этим диапазоны поиска параметров для нашего исследования были выбраны на основании анализа литературы и технических ограничений лабораторной установки (максимальное давление 120 атм).

Цель работы — оптимизация и валидация режимов стерилизации спор *Bacillus subtilis* в эксперименте с использованием сверхкритического диоксида углерода (scCO₂), включая чистый scCO₂, scCO₂ с перекисью водорода и scCO₂ с надуксусной кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная установка

Эксперименты проводили с использованием прототипа испытательного стенда для исследования режимов стерилизации (изготовлено в «Сколковском институте науки и технологий», Россия). Установка включала рабочую камеру объемом 1 л из нержавеющей стали AISI 316 с контролем температуры от комнатной до 100 °C и максимальным рабочим давлением 120 атм. Система была оснащена программируемым логическим контроллером (ПЛК) для автоматического управления циклом, дублированным контролем давления (аналоговые манометры и цифровые датчики), а также ПИД-регулятором температуры (TPM210). В качестве стерилизующего агента использовали медицинский CO₂. Общая схема установки представлена на рисунке 1.

Биологический индикатор

В качестве биологического индикатора использовали *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC 6633 NCTC 10400.

Подготовка культуры и контаминация образцов

Для культивирования использовали питательный агар ГРМ среда № 1 следующего состава: гидролизат казеина (5,00 г/л); дрожжевой экстракт (2,50 г/л); глюкоза (1,00 г/л); агар-агар (9,00 г/л). Посевы инкубировали при температуре 37,1 °C в течение 24 ч.

Инокулюм готовили из суточной агаровой культуры, отбирая четко изолированные колонии и перенося их в стерильный 0,9% раствор натрия хлорида (NaCl) до концентрации, соответствующей 0,5 единицы стандарта мутности по Мак-Фарланду [11]. Контроль плотности взвеси проводили с помощью денситометра DEN-1 (Biosan, Латвия). Инокулюм использовали в течение 15 мин после приготовления.

На поверхность титановых дисков с помощью автоматической микропипетки наносили 100 мкл инокулюма и высушивали до полного высыхания при температуре 20 ± 2 °C в стерильных условиях. Контаминированные диски упаковывали в индивидуальные крафт-пакеты перед газодинамической обработкой (рис. 2А).

Микробиологический анализ

После стерилизации образцы извлекали из крафт-пакетов и помещали в стерильные контейнеры с 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида (NaCl). Смыв проводили встряхиванием в течение 1,5 мин при 1000 об/мин с использованием вортекса V-3.

Смывную жидкость высевали в объеме 200 мкл (для скрининговых экспериментов) или 1000 мкл (для валидации экспериментов с расчетом SAL) на поверхность мясопептонного агара в чашки Петри диаметром 90 мм. Различный объем посева обусловлен методическими требованиями: для скрининговых экспериментов объем 200 мкл обеспечивал достаточную чувствительность при снижении нагрузки на автоматическую систему подсчета Scan 500; для валидационных экспериментов объем 1000 мкл максимизировал чувствительность анализа согласно ГОСТ Р ИСО¹. Жидкость равномерно распределяли по поверхности среды стерильным шпателем Дригальского. Посевы инкубировали при 37 °C в течение 24 ч.

Учет результатов проводили визуально и с использованием автоматической системы подсчета колоний Scan 500 (Interscience, Франция). Для чашек, на которых получен обильный рост, учет выполняли автоматически на системе Scan 500 по методу выделенного поля: задавали область подсчета, после чего система рассчитывала плотность колоний и автоматически пересчитывала результат на всю площадь чашки с приведением к КОЕ/мл с учетом внесенного объема посева. В качестве контроля использовали образцы,

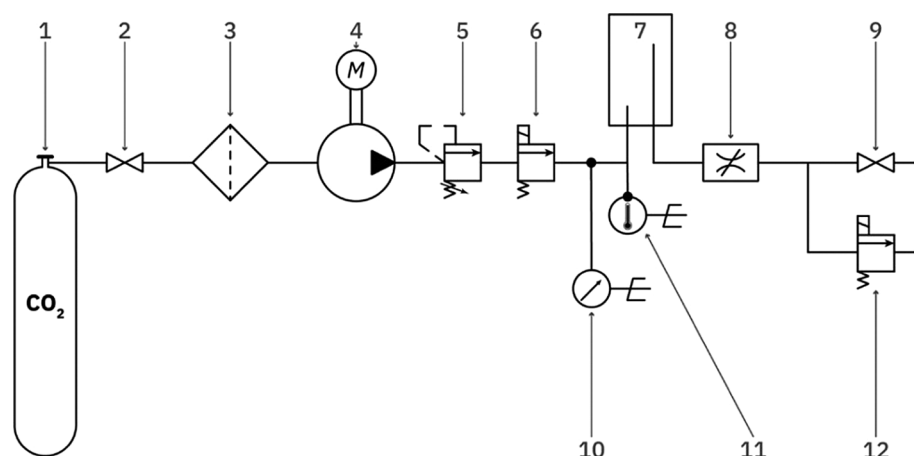


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Пневматическая схема прототипа испытательного стенда для исследования режимов стерилизации: 1 — баллон с газовой смесью; 2 — первый кран; 3 — фильтр; 4 — насос; 5 — клапан предохранительный; 6 — первый клапан; 7 — рабочая камера; 8 — дроссель; 9 — второй кран; 10 — электронный манометр; 11 — датчик температуры; 12 — второй клапан

¹ ГОСТ Р ИСО 14937-2012 (ISO 14937:2009). Стерилизация медицинской продукции. Общие требования к определению характеристик стерилизующего агента и к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий. М.: Стандартинформ; 2013.

не подвергавшиеся стерилизации, с которых сразу после контаминации проводили смыв аналогичным способом. Минимально детектируемое число жизнеспособных микроорганизмов (предел обнаружения методики, LOD) составляло 1 КОЕ/мл.

Подготовка химических добавок

Растворы пероксида водорода (H_2O_2) и надуксусной кислоты ($C_2H_4O_3$) готовили в рамках научного сотрудничества с РХТУ им. Д.И. Менделеева в контролируемых условиях. Растворы готовили с использованием сверхчистой воды I типа, полученной путем двойного обратного осмоса и УФ-обработки. Все процедуры приготовления и расфасовки проводили в боксе с инертной атмосферой.

Рабочие концентрации составляли 200 ppm (0,02%) для пероксида водорода и 50 ppm (0,005%) для надуксусной кислоты.

Растворы готовили партиями с учетом срока хранения до 1 недели в условиях, рекомендованных РХТУ (при пониженной температуре без доступа света). Входной контроль исходных растворов проводили редоксиметрическими методами для уточнения концентрации.

Планирование эксперимента

С помощью статистического программного обеспечения Minitab 17.1 были сгенерированы три отдельных центральных композиционных плана (ЦКП), по одному для каждой группы обработки: CD (чистый диоксид углерода), CDHP (диоксид углерода + пероксид водорода) и CDPAA (диоксид углерода + надуксусная кислота). Для группы CD варьировали температуру в диапазоне 35–60 °C, давление 70–120 атм и время экспозиции 60–120 мин в рамках одного блока согласно данным литературы [5, 7, 8] с учетом технических ограничений оборудования ($P_{max} = 120$ атм). Группы

CDHP и CDPAA исследовали при температурах 30–45 °C, давлении 90–110 атм и времени экспозиции 10–30 мин согласно данным [9, 12], с организацией экспериментов в 3 блока.

Каждый ЦКП включал 20 экспериментальных точек: 8 точек куба, 6 аксиальных точек и центральные точки с $\alpha = 1$. Все операции с оборудованием выполнял один оператор, в то же время микробиологические процедуры проводил один специалист-микробиолог для обеспечения гомогенности получаемых данных.

Валидация оптимальных режимов стерилизации предполагала проведение серии из 10 независимых повторов для каждого режима с последующим расчетом log-reduction относительно контроля (N_0). При наличии более двух моделей и соответствующих оптимальных режимов планировался сравнительный анализ значений log-reduction между группами для статистической оценки различий в эффективности стерилизации.

Экспериментальные точки выполняли согласно матрице ЦКП с контролем отклонений параметров процесса в пределах ± 2 °C по температуре, ± 5 атм по давлению и ± 2 мин по времени экспозиции.

Экспериментальная процедура

Каждый эксперимент включал подготовку двух образцов (на матрице в виде титановых дисков размерами 8×1 мм): контрольного и тестового (экспериментального). Тест-образцы для исследования режима CD упаковывались в крафт-бумагу (рис. 2А), а для режимов CDHP и CDPAA дополнительно полностью погружались в 15 мл соответствующего раствора добавки в открытых пробирках, размещаемых в реакционной камере (рис. 2Б).

Экспериментальная процедура включала подготовку образцов и их загрузку в рабочую камеру с последующей герметизацией и достижением заданных условий по температуре и давлению CO_2 . После



Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Подготовка титановых дисков для газодинамической обработки: А — индивидуальная упаковка контаминированного титанового диска в крафт-пакет; Б — размещение упакованного диска в пробирке с раствором окислителя для проведения обработки по режимам CDHP или CDPAA

поддержания целевых условий в течение заданного времени экспозиции проводили контролируемую декомпрессию (≤ 10 атм/мин для минимизации эффектов механической инактивации), извлечение образцов и микробиологический анализ.

Параметры процесса (температуру, давление, время) контролировали вручную с использованием дублированных аналоговых и цифровых датчиков. Эксперименты проводили при температуре 20–25 °C и относительной влажности $50 \pm 10\%$.

Статистический анализ

В качестве отклик-переменной используется логарифмическое снижение (log-reduction), рассчитываемое по формуле (1):

$$\log - \text{reduction} = \log_{10} \left(\frac{N_0}{N} \right), \quad (1)$$

где N_0 — количество жизнеспособных микроорганизмов в контрольном образце;
 N — после обработки.

Для выявления зависимости эффективности стерилизации от параметров процесса применяется методология поверхностей отклика с построением полноквадратичных моделей.

Для каждой экспериментальной группы предполагалась предварительная оценка распределения данных с использованием теста Андерсона – Дарлинга (AD). В зависимости от результата проверки нормальности для сравнения контрольных и обработанных образцов планировалось применение либо двухвыборочного t -теста (при отсутствии значимых отклонений), либо непараметрического критерия Манна – Уитни, с поправкой на совпадения (MW). Стерильность медицинских изделий считается обеспеченной при $\log\text{-reduction} \geq 6$, что соответствует уровню гарантии стерильности (SAL) $\leq 10^{-6}$ согласно требованиям ГОСТ².

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты для группы CD

Исходные данные и распределение отклика. В эксперименте по обработке спор *Bacillus subtilis* чистым CO_2 было проведено 20 опытов с варьированием температурных режимов (от 35 до 60 °C), давления (от 70 до 120 атм) и времени экспозиции (от 60 до 120 мин). Среднее значение $\log\text{-reduction}$ составило $0,52 \pm 0,35$ (AD: $p > 0,05$).

DOE-анализ: полноквадратичная модель. Анализ дисперсии (ANOVA) показал отсутствие статистической значимости модели ($F = 0,26$; $p = 0,972$; $R^2 = 19,1\%$, $\text{adj } R^2 = 0\%$), только 19% изменчивости объясняется факторами (температура, давление, время экспозиции), остальные 81% обусловлены случайной ошибкой. Ни один из коэффициентов, включая основные, квадратичные и взаимодействующие члены, не был статистически значим (все $p > 0,2$).

Для проверки устойчивости вывода о статистической незначимости полноквадратичной модели

дополнительно применяли поэтапную процедуру исключения переменных (методом обратного исключения) при $\alpha = [0,1; 0,3]$ (шаг = 0,1). Во всех случаях итоговая модель сводилась к константе, так как ни одна переменная не достигла статистической значимости (минимальное $p = 0,24$), а объясненная дисперсия не превышала 10%.

Статистический анализ различий между группами

В контрольной группе CD (N_0) медиана числа жизнеспособных спор составила $4,34 \times 10^3$ [2940; 5245] КОЕ/мл, в обработанной группе CD (N) — $1,57 \times 10^3$ [556; 2678] КОЕ/мл.

Проверка нормальности распределения данных показала отсутствие отклонений от нормального закона в обработанной группе (AD: $p > 0,05$), однако для контрольной группы выявлено статистически значимое отклонение (AD: $p < 0,05$). В связи с этим для сравнения между группами применен непараметрический критерий, который выявил статистически значимое различие (MW: $p < 0,001$). Таким образом, снижение числа жизнеспособных спор после обработки чистым CO_2 является статистически значимым.

Результаты для группы CDHP

Исходные данные и динамика расширения экспериментальной серии. В исходной серии экспериментов по обработке спор *Bacillus subtilis* смесью CO_2 и перекиси водорода (CDHP) было выполнено 20 опытов с варьированием температуры (30–45 °C), давления (90–110 атм) и времени экспозиции (10–30 мин). Анализ построенной регрессионной модели выявил низкое значение объясненной дисперсии ($R^2 = 45\%$; $\text{adj } R^2 = 0\%$), все коэффициенты, включая линейные, квадратичные и взаимодействующие эффекты, оказались статистически незначимыми ($p > 0,4$), а тест lack-of-fit показал высокое значение ($p = 0,94$), что свидетельствует о неспособности модели объяснять вариацию экспериментальных данных. Процедура пошагового исключения факторов (методом обратного исключения) не позволила отобрать ни одного предиктора, а итоговая модель включала только константу.

Структура исходного экспериментального плана была несбалансированной: основная часть повторов приходилась на центральную точку (7 повторов), в то время как на экстремальных значениях факторов (давление 90 и 110 атм; время экспозиции 10 и 30 мин) было выполнено лишь по 2 эксперимента, а по ряду сочетаний факторов отсутствовали независимые повторы.

В совокупности эти результаты указывали на недостаточную информативность исходного дизайна и обосновывали необходимость целевого расширения серии. В связи с этим были добавлены пять дополнительных точек, расположенных в центральной области и на границах варьироваемых факторов (табл. 3, № 21–25). В расширенной выборке ($n = 25$) отмечалось незначительное улучшение параметров модели ($R^2 = 40\%$; $\text{adj } R^2 = 4\%$), однако ключевые эффекты

² ГОСТ Р ИСО 14937-2012 (ISO 14937:2009). Стерилизация медицинской продукции. Общие требования к определению характеристик стерилизующего агента и к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий. М.: Стандартинформ; 2013.

по-прежнему оставались незначимыми ($p > 0,25$ для всех факторов; lack-of-fit: $p = 0,97$), и процедура пошагового исключения вновь не позволила выделить статистически значимые предикторы. Для дополнительной проверки влияния давления на эффективность стерилизации были добавлены еще шесть точек с экстремальными значениями давления (70 и 120 атм, при фиксированной температуре 38 °C). Медианное значение log-reduction для полной выборки ($n = 31$) составило 1,31 [0,50; 2,61] (AD: $p < 0,05$).

Итоговый анализ экспериментальной серии ($n = 31$): модель и статистические параметры

Для определения влияния факторов на эффективность инактивации спор была построена множественная регрессионная модель с применением процедуры пошагового обратного исключения факторов ($\alpha = 0,1$). В итоговую модель вошли линейные и квадратичные эффекты температуры и давления, а также линейный эффект времени экспозиции. Взаимодействия между факторами были исключены как незначимые. Регрессионное уравнение предсказанного значения log-reduction для группы CDHP (Y_{CDHP}) имеет вид:

$$Y_{CDHP} = 1,60 + 0,387 \times t_C - 0,1800 \times P_{atm} + 0,01542 \times T_{min} - 0,00511 \times t_C^2 + 0,000996 \times P_{atm}^2. \quad (2)$$

Объясняющая способность модели увеличилась до 58,5% ($R^2 = 58,5\%$; $adj R^2 = 50,2\%$; $pred R^2 = 38,5\%$; lack-of-fit: $p = 0,32$). Статистически значимыми оказались квадратичные члены температуры ($p < 0,05$) и давления ($p < 0,001$), а также линейный эффект давления ($p < 0,05$), тогда как все остальные переменные были исключены на этапе отбора из-за отсутствия значимости ($p > 0,1$).

Статистический анализ различий между группами

В контрольной группе CDHP (N_0 , $n = 31$) медиана числа жизнеспособных спор составила $3,1 \times 10^3$ [2950; 3680] КОЕ/мл, в обработанной группе (N , $n = 31$) — $1,9 \times 10^2$ [101; 474] КОЕ/мл. Проверка

нормальности распределения КОЕ/мл выявила статистически значимые отклонения от нормального закона в обеих группах (AD: $p < 0,005$). Учитывая это, для сравнения между группами был применен непараметрический критерий, результаты которого показали статистически значимое различие между группами (MW: $p < 0,0001$). Наглядная демонстрация эффекта обработки приведена в сопоставлении внешнего вида контрольного и обработанного образцов (рис. 3).

Поиск оптимальных условий обработки

Для определения оптимального режима стерилизации был проведен анализ полученной регрессионной модели (Y_{CDHP}). В качестве критерия оптимальности использовалось максимальное значение log-reduction в пределах диапазона исследованных факторов (рис. 4).

По результатам расчета определено, что максимальный эффект достигается при температуре 37,9 °C, давлении 120 атм и времени экспозиции 30 мин (рис. 5). При этих условиях предсказанное значение log-reduction составляет 2,14 (95% ДИ: [1,78; 2,50]; 95% ПИ (предсказательный интервал): [1,42; 2,87]), а интегральный критерий оптимальности (D) для найденного решения составил 0,78.

Диагностика модели

Диагностика финальной регрессионной модели ($n = 31$) осуществлена на основании визуального анализа распределения остатков. Нормальный вероятностный график (рис. 6А) показал наличие отклонения остатков от нормального закона, однако явных выбросов или структурных паттернов выявлено не было. Аналогично на графике остатков по предсказанным значениям (рис. 6Б) не выявлено систематических трендов или признаков гетероскедастичности.

Результаты для группы CDPAА

Исходные данные и распределение отклика. В эксперименте по обработке спор *B. subtilis* смесью CO_2

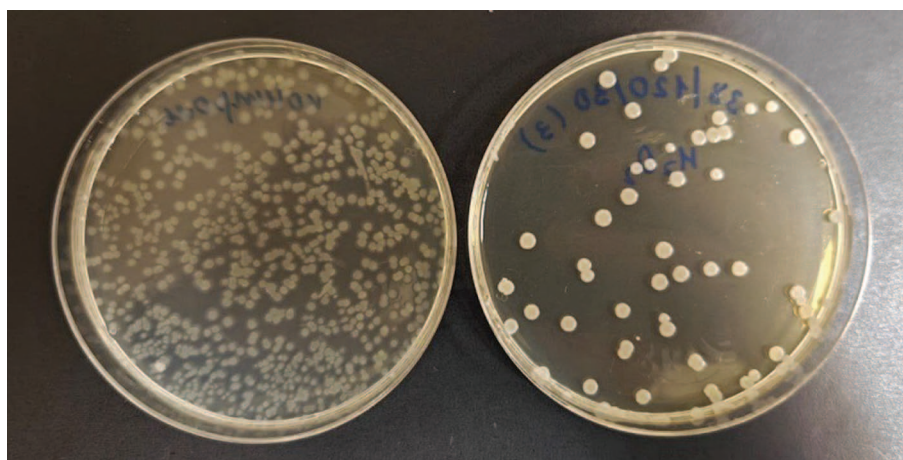


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Пример внешнего вида чашек Петри: контрольный образец (слева) и образец после обработки по одному из исследованных режимов CDHP (справа)

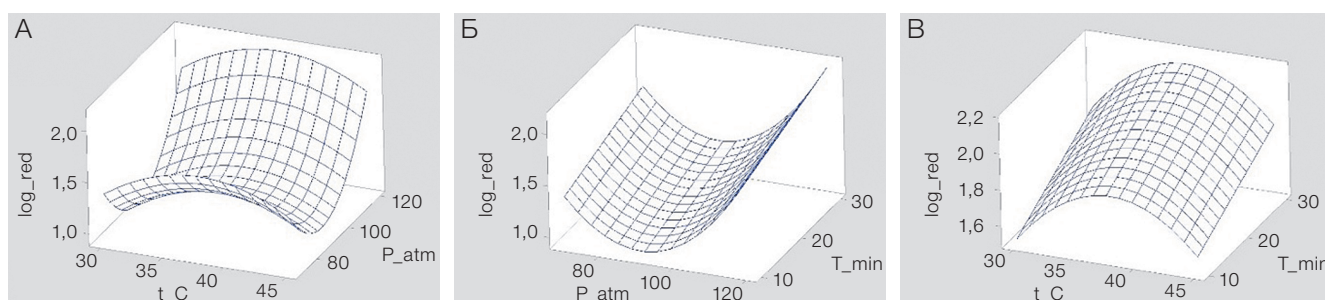


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Поверхности отклика показателя log-reduction по регрессионной модели для группы CDHP ($n = 31$): А — P_{atm} и t_C при фиксированном T (30 мин); Б — P_{atm} и T_{min} при фиксированном t (37,9 °C); В — t_C и T_{min} при фиксированном P (120 атм); t_C — температура; P_{atm} — давление, атм; T_{min} — время экспозиции, мин; log_red — отклик: log_{10} -снижение (log_{10} -ед)

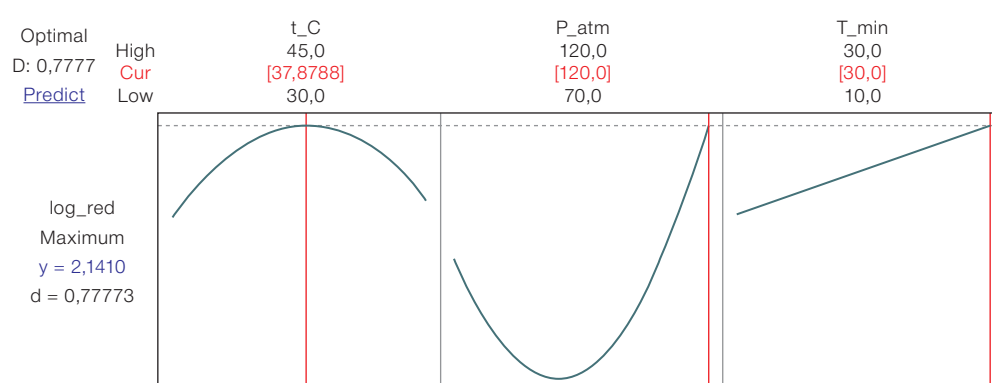


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. График поиска оптимальных условий обработки для группы CDHP: $n = 31$; t_C — температура, °C; P_{atm} — давление, атм; T_{min} — время экспозиции, мин; log_red — log_{10} -снижение; D — интегральная желательность; вертикальные линии — оптимальные уровни факторов

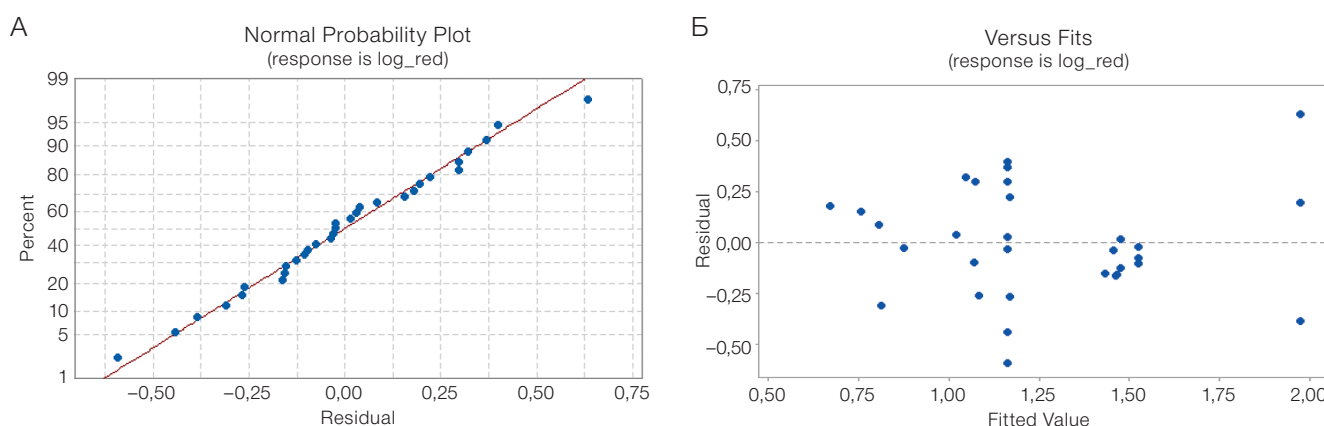


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 6. Диагностика остатков модели log-reduction (группа CDHP, $n = 31$): А — нормальный вероятностный график (ось X: остатки, log_{10} -ед; ось Y: процент, %); Б — график остатков по предсказанным значениям (ось X: предсказанные значения log_{10} -снижения, log_{10} -ед; ось Y: остатки, log_{10} -ед)

и надуксусной кислоты (CDPAA) было проведено 20 опытов с варьированием температуры (30–45 °C), давления (90–110 атм) и времени экспозиции (10–30 мин). Среднее значение log -reduction составило $2,10 \pm 0,90$ (AD: $p > 0,05$).

DOE-анализ: полноквадратичная модель

В отличие от предыдущих экспериментальных серий, для режима CDPAA было решено не упрощать полноквадратичную модель в связи с тем, что показатели

качества данной модели оказались удовлетворительными ($R^2 = 78,0\%$; $adj R^2 = 47,6\%$; lack-of-fit: $p = 0,08$). Регрессионное уравнение предсказанного значения log-reduction для группы CDPAA (Y_{CDPAA}) имеет вид:

$$Y_{CDPAA} = -19,80 + 0,163 \times t_C + 0,387 \times P_{atm} - 0,106 \times T_{min} - 0,00219 \times t_C^2 - 0,00263 \times P_{atm}^2 + 0,00027 \times t_C^2 + 0,00190 \times t_C \times P_{atm} - 0,00347 \times t_C \times T_{min} + 0,00207 \times P_{atm} \times T_{min}. \quad (3)$$

Из всех включенных в модель факторов только линейный эффект температуры оказался статистически значимым ($p < 0,05$), в то время как влияние давления ($p > 0,05$), времени экспозиции ($p > 0,05$), квадратичные и взаимодействующие члены не достигли статистической значимости (все $p > 0,22$).

Статистический анализ различий между группами

В контрольной группе CDPAA (N_0 , $n = 20$) медиана числа жизнеспособных спор составила $2,13 \times 10^3$ [1600; 3973] КОЕ/мл, в экспериментальной группе (N , $n = 20$) — $2,21 \times 10^1$ [12,5; 41,1] КОЕ/мл (AD: $p < 0,005$). Статистический анализ значимости различий определил достоверное снижение числа жизнеспособных

спор после обработки (MW: $p < 0,0001$). На рисунке 7 приведено сравнение внешнего вида контрольного и обработанного образцов.

Поиск оптимальных условий обработки

Для определения оптимального режима стерилизации по критерию максимизации log-reduction была использована полноквадратичная модель Y_{CDPAA} (рис. 8).

По результатам оптимизации наивысшее ожидаемое значение log-reduction соответствует 3,60 (95% ДИ: [2,37; 4,82]; 95% ПИ: [1,65; 5,54]) и достигается при температуре 45 °C, давлении 94 атм и времени экспозиции 10 мин. Для этих условий интегральный критерий оптимальности модели составляет 0,95 (D), что указывает на высокую степень соответствия выбранного режима заданным параметрам (рис. 9).

Диагностика модели

В результате оценки нормального вероятностного графика остатков (рис. 10А), а также графика остатков по предсказанным значениям (рис. 10Б) не выявлено отклонений от нормального распределения и признаков гетероскедастичности.

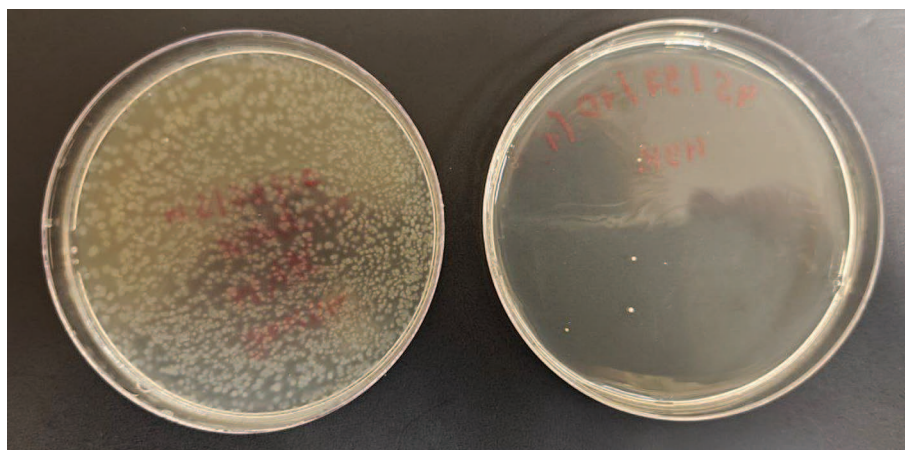


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 7. Пример внешнего вида чашек Петри: контрольный образец (слева) и образец после обработки по одному из исследованных режимов CDPAA (справа)

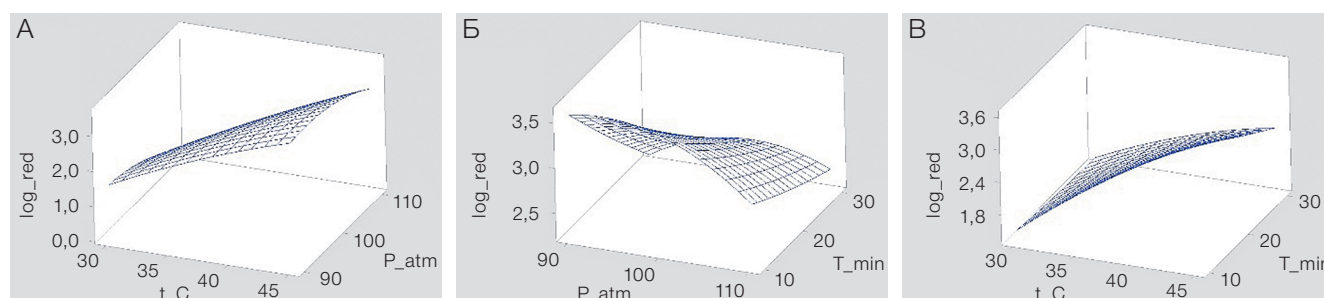


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 8. Поверхности отклика показателя log-reduction по регрессионной модели для группы CDPAA: А — P_{atm} и t_C при фиксированном T (10 мин); Б — P_{atm} и T_{min} при фиксированном t (45 °C); В — t_C и T_{min} при фиксированном P (94 атм); t_C — температура, °C; P_{atm} — давление, атм; T_{min} — время экспозиции, мин; log_red — отклик: $\log_{10}$ -снижение ($\log_{10}$ -ед)

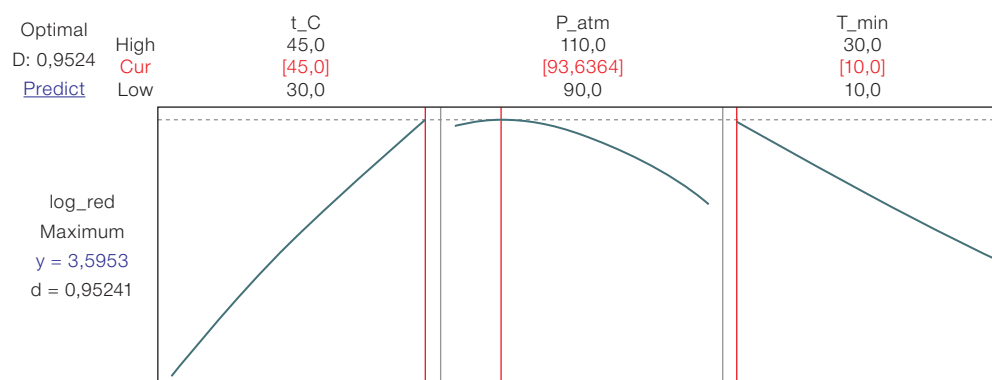


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 9. График поиска оптимальных условий обработки для группы CDPAА: $t_{\text{°C}}$ — температура, °C; P_{atm} — давление, атм; T_{min} — время экспозиции, мин; $\log_{\text{red}}$ — $\log_{10}$ -снижение; D — интегральная желательность; вертикальные линии — оптимальные уровни факторов

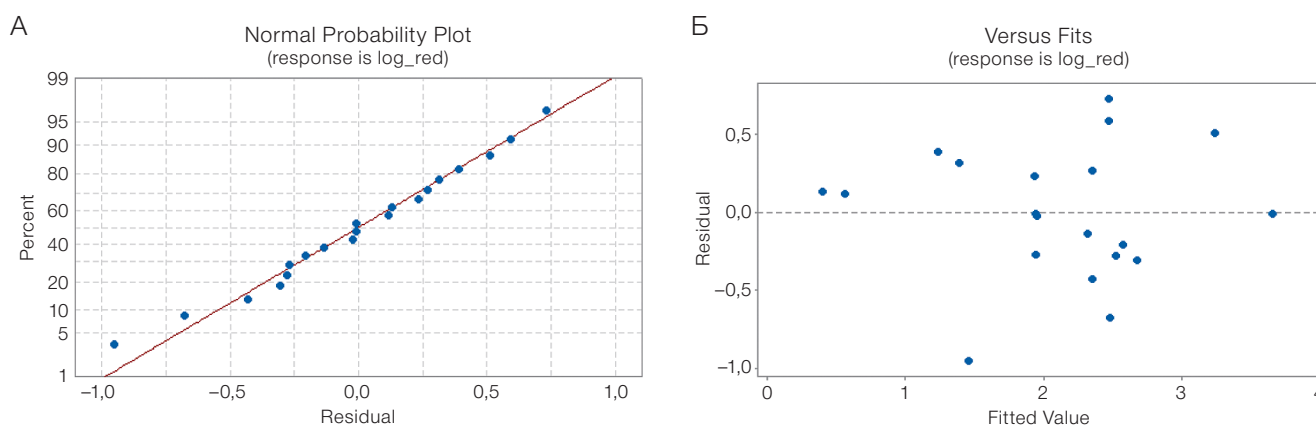


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 10. Диагностика остатков модели log-reduction (группа CDPAА): А — нормальный вероятностный график (ось X: остатки, $\log_{10}$ -ед.; ось Y: процент, %); Б — график остатков по предсказанным значениям (ось X: предсказанные значения $\log_{10}$ -снижения, $\log_{10}$ -ед.; ось Y: остатки, $\log_{10}$ -ед.)

Валидация оптимальных режимов стерилизации

Для подтверждения эффективности оптимальных условий стерилизации и оценки повторяемости метода были проведены валидационные эксперименты с десятью независимыми повторами для каждого режима. В режиме CDHP (37,9 °C, 120 атм, 30 мин, 200 ppm H_2O_2) среднее значение log-reduction составило $4,4 \pm 0,3$ при коэффициенте вариации 7,3%. Для режима CDPAА (45 °C, 94 атм, 10 мин, 50 ppm PAA) среднее значение log-reduction было $6,0 \pm 0,3$, а коэффициент вариации — 4,9%. Во всех экспериментах значения log-reduction превышали предел обнаружения методики (1 КОЕ/мл).

Распределение данных в обеих группах соответствовало нормальному закону (AD: $p > 0,05$), что позволило использовать t -тест для сравнения эффективности режимов. Было установлено, что режим CDPAА обеспечивает статистически значимо более высокую инактивацию спор по сравнению с CDHP (разность средних 1,60 (log-reduction); 95% ДИ: [1,31; 1,89]; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе сравнительной оценки стерилизующего действия сверхкритического CO_2 и его комбинаций с окислителями в отношении спор *B. subtilis* установлено, что применение только CO_2 (режим CD) не позволило добиться значимого снижения жизнеспособности: во всех протестированных сочетаниях параметров уровень инактивации не превышал 0,8 log-порядка. Введение окислителей — перекиси водорода (CDHP) и надуксусной кислоты (CDPAА) — обеспечило принципиально иной результат. По данным валидационных серий, для режима CDHP среднее снижение составило $4,42 \pm 0,32$ log-порядка ($\text{CV} = 7,30\%$) при 37,9 °C, 120 атм, 30 мин, а для CDPAА — $6,02 \pm 0,30$ log-порядка ($\text{CV} = 4,98\%$) при 45 °C, 94 атм, 10 мин.

Коэффициенты вариации рассчитаны по серии из десяти независимых повторов для режимов с окислителями; для режима CD отдельные валидационные эксперименты не проводились, поскольку оптимальных условий, обеспечивающих высокую степень инактивации, выявить не удалось.

Достигнутое в настоящем исследовании снижение числа жизнеспособных спор *B. subtilis* на четыре порядка и более при обработке с использованием scCO_2 и перекиси водорода указывает на потенциал этого подхода для решения задач высокоуровневой дезинфекции полукритических медицинских изделий [1, 13]. Такой уровень инактивации рассматривается в современных международных рекомендациях как приемлемый для обеспечения микробиологической безопасности изделий, для которых достижение абсолютной стерильности не требуется, однако необходима эффективная защита от большинства патогенов [13–15]. Следует подчеркнуть, что в данной работе оценивали в первую очередь инактивацию спор, поэтому для практического внедрения метода необходим дальнейший анализ антимикробной активности в отношении других клинически значимых микроорганизмов.

Низкая эффективность стерилизации спор *Bacillus subtilis* чистым CO_2 , наблюдаемая в изученном диапазоне температур (35–60 °C), давлении (70–120 атм) и времени экспозиции (1–2 ч), полностью согласуется с результатами ряда независимых исследований. В работе S. Spilimbergo и соавт. [5] при 36 °C, 80 атм и длительной экспозиции (до 48 ч) log-reduction для спор *B. subtilis* составлял 0,5–0,9, что сопоставимо с нашими значениями 0,4–0,8 при существенно более коротком времени обработки. A.K. Dillow и соавт. [16] показали, что при 205 бар (~200 атм), 34 °C и экспозиции 2 ч для спор *Bacillus cereus* показатель log-reduction не превышал 1–2 у.е.; только при 60 °C и увеличении времени до 4 ч удавалось достичь log-reduction 5–8 у.е., что выходит за рамки большинства применимых для медицинских изделий режимов. A. White и соавт. [17] подтвердили, что даже при 96–103 атм и 35–60 °C log-reduction спор *B. subtilis* и *B. stearothermophilus* оставался близким к нулю даже за 72 ч; значимая инактивация наблюдалась только при добавлении окислителей или воды.

Совокупность этих данных подтверждает, что стерилизация спор чистым CO_2 неэффективна при «мягких» и средних режимах, а переход к практическим уровням инактивации требует либо экстремального повышения температуры, либо значительного увеличения времени обработки, что зачастую невозможно или экономически неоправданно при работе с медицинскими материалами. Диапазон параметров был выбран исходя из ограничений экспериментальной установки и задач, связанных с применением метода к обработке медицинских изделий, что соответствует реальным условиям производства и перспективам последующего внедрения технологии.

Совпадение полученных нами значений log-reduction с диапазонами, опубликованными в ряде независимых исследований для спор *Bacillus spp.* при аналогичных условиях [5, 16, 17], может указывать на определенную воспроизводимость эффекта низкой эффективности чистого CO_2 в изученных режимах. Несмотря на различия в экспериментальных моделях, объектах и деталях протоколов, значимых расхождений в достигнутом уровне инактивации не отмечено. Тем не менее для окончательных выводов о воспроизводимости требуются специально спланированные межлабораторные исследования с контролем критичных параметров.

Следует отметить, что нам не удалось выявить в литературе другие публикации об использовании

штамма *B. subtilis* и сопоставимых условий обработки (200 ppm H_2O_2 , температура, давление), за исключением работы V. Warambourg и соавт. [6], на параметры которой мы ориентировались при планировании собственных экспериментов. В нашем исследовании оптимальные параметры процесса (120 бар, 37,9 °C, 30 мин, 200 ppm H_2O_2) отличались от условий, описанных у V. Warambourg и соавт. [6] (110 бар, 40 °C, 20 мин, 200 ppm H_2O_2), однако находились в близком диапазоне. Совпадение диапазонов оптимальных условий, определенных независимо, может рассматриваться как проявление частичной воспроизводимости «оптимального окна» стерилизации scCO_2 с H_2O_2 для *B. subtilis*. Вместе с тем достигнутые значения log-reduction существенно различаются (4,42 против 8,73), что указывает на ограничения количественной воспроизводимости между разными лабораториями и подчеркивает важность стандартизации экспериментальных методик и объектов.

В части применения CDPAA наиболее близкими по условиям к настоящему исследованию являются эксперименты B. Setlow и соавт., где для *B. subtilis* при 35–55 ppm PAA, 35 °C, 100 бар и времени экспозиции 25 мин наблюдали снижение жизнеспособности более чем на 6 log-порядков [12]. В нашем исследовании оптимальные параметры составили 45 °C, 94 бар, 10 мин, 50 ppm PAA. Таким образом, диапазоны концентраций, давления и температуры, при которых достигается выраженная инактивация, оказались близкими, однако различия во времени экспозиции и деталях протокола не позволяют говорить о воспроизводимости в строгом смысле и затрудняют прямое количественное сопоставление эффективности.

Несмотря на частичное совпадение ключевых параметров с опубликованными работами, корректное количественное сопоставление эффективности затруднено. Основные причины обусловлены различиями в используемых штаммах, геометрии и материале подложки, способе и объеме нанесения инокуляма, процедуре смыва, а также деталях экспериментальных протоколов. Такая вариабельность подчеркивает необходимость дальнейшей стандартизации и межлабораторного согласования ключевых параметров исследований по scCO_2 -стерилизации.

Доступные литературные данные по инактивации спор с использованием scCO_2 в сочетании с окислителями (перекись водорода, надуксусная кислота) чрезвычайно разнородны. В большинстве публикаций изучаются различные штаммы *Bacillus* (чаще всего *B. atrophaeus*, *B. pumilus*, *G. stearothermophilus*), применяются существенно отличные концентрации окислителей и различные экспериментальные протоколы [18]. Работ, в которых бы одновременно использовались низкие концентрации окислителей, условия, сопоставимые с настоящим исследованием по температуре и давлению, а также *B. subtilis* в качестве тест-организма, нам выявить не удалось. Такая разрозненность и отсутствие стандартизации затрудняют корректное количественное сравнение эффективности между результатами настоящей работы и большинством опубликованных данных. Необходимость дальнейших исследований с использованием идентичных биологических объектов и согласованных режимов подчеркивается в ряде современных обзоров [12, 18].

Анализ вклада отдельных факторов показал, что в режиме CDHP давление оказывало высокозначимое влияние как в линейном ($p < 0,05$), так и в квадратичном ($p < 0,001$) выражении, причем квадратичный эффект был наиболее выражен. В режиме CDPAA линейный эффект давления не достиг статистической значимости ($p > 0,226$), что, вероятно, связано не только с различиями в химических свойствах окислителей, но и с особенностями матрицы и локальной доступности стерилизующего агента [9]. Полученные нами данные частично согласуются с данными M.S. Hossain и соавт., где давление было определяющим фактором для инактивации бактерий в условиях обработки чистым scCO_2 , однако в этой работе изучались преимущественно вегетативные формы, а не споры [8]. По данным J. Zhang и соавт., давление усиливает растворимость и проникновение CO_2 через клеточные барьеры, но для спор эффективность этого процесса может существенно различаться [7, 9].

Температура продемонстрировала устойчивую значимость в обеих моделях: для CDHP — как линейный ($p < 0,01$) и квадратичный ($p < 0,05$) эффект, для CDPAA — как доминирующий линейный фактор ($p < 0,05$). Это подчеркивает ведущую роль температуры при добавлении окислителей для преодоления споровых барьеров. Значимость температурного фактора, выявленная в нашем исследовании для режима с надуксусной кислотой, согласуется с данными J. Zhang и соавт., согласно которым повышение температуры увеличивает диффузию CO_2 и текучесть клеточных структур [7].

Время экспозиции оказалось статистически значимым только для CDHP ($p < 0,05$), но не для CDPAA ($p > 0,407$), что также согласуется с литературными данными о сравнительно меньшем вкладе продолжительности воздействия по сравнению с давлением и температурой [7, 9]. Более быстрое действие надуксусной кислоты может объяснять снижение зависимости от времени экспозиции.

Взаимодействие давления и температуры было статистически значимым для обоих режимов (CDHP: $p < 0,05$; CDPAA: $p < 0,05$), что указывает на синергетический эффект параметров. По-видимому, на давлениях выше критического для CO_2 диффузия определяется именно давлением, а повышение температуры дополнительно увеличивает текучесть оболочек и активирует окислительные процессы [7, 8].

В настоящем исследовании резкая декомпрессия после обработки намеренно была исключена, чтобы минимизировать вклад механического повреждения спор и получить более объективную оценку химического действия scCO_2 и окислителей. Этот подход обоснован результатами ряда работ, в которых показано, что резкая декомпрессия может вносить существенный

вклад в инактивацию за счет физических эффектов, не связанных с действием самого агента [5, 7, 8]. По нашему мнению, такой подход позволяет получить более достоверные данные о механизмах инактивации.

Результаты валидационных экспериментов показали значения log-reduction, существенно превышающие верхние границы предсказательных интервалов, рассчитанных по основной серии при поисках оптимальных режимов. Это связано не только с применением оптимальных режимов, но и с тем, что в обеих сериях использовались разные микробиологические подходы: при построении модели исходная концентрация спор была ниже (для стабильной работы автоматического счетчика), тогда как валидация проводилась при нормативной нагрузке ($N_0 \geq 10^6$), необходимой для расчета SAL [14, 15].

Представленное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации и практическом использовании полученных данных. Работа выполнена на одной лабораторной установке с максимальным давлением 120 атм, что ограничивает диапазон исследованных режимов; эксперименты проведены только с одним модельным организмом (*Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC 6633) и на титановых дисках, поэтому эффективность метода для других микроорганизмов и материалов не оценивалась. Повторяемость результатов определялась только в условиях одной лаборатории, а межлабораторная воспроизводимость не изучалась. Влияние стерилизации на функциональные свойства и биосовместимость медицинских изделий также не исследовалось. Все эти ограничения следует учитывать при планировании дальнейших работ и переносе лабораторных результатов в практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментальных исследований с использованием сверхкритического диоксида углерода (scCO_2), включая чистый scCO_2 , scCO_2 с перекисью водорода (H_2O_2) и scCO_2 с надуксусной кислотой (PAA), были валидированы режимы инактивации спор *Bacillus subtilis* на титановых дисках. Экспериментально обоснованы оптимальные условия для низкотемпературной обработки термочувствительных медицинских материалов, соответствующие современным международным требованиям. Режим scCO_2 с надуксусной кислотой обеспечивает достижение уровня $\text{SAL} \leq 10^{-6}$, необходимого для стерилизации медицинских изделий. Режим scCO_2 с перекисью водорода обеспечивает превышение $\text{SAL} \leq 10^{-4}$, что соответствует высокоуровневой дезинфекции. Использование только чистого scCO_2 оказалось недостаточно эффективным (максимум 0,8 log-reduction).

Литература / References

- Rowan NJ, Kremer T, McDonnell G. A review of Spaulding's classification system for effective cleaning, disinfection and sterilization of reusable medical devices: viewed through a modern-day lens that will inform and enable future sustainability. *Science of the Total Environment*. 2023;878:162976. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162976>
- Spaulding AB, Watson D, Dreyfus J, Heaton P, Grapentine S, Bendel-Stenzel E, et al. Epidemiology of bloodstream infections in hospitalized children in the United States, 2009–2016. *Clinical Infect Diseases*. 2019;69(6):995–1002. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1030>
- Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, Dancer S, Haahr L, et al. Epidemiology of healthcare-associated infection reported from a hospital-wide incidence study: considerations for infection prevention and control planning. *Journal of Hospital Infection Society*. 2021;114:10–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.031>
- Арутюнов СД, Янушевич ОО, Корсунский АМ, Подпорин МС, Салимон АИ, Романенко ИИ и др. Сравнительный анализ эффективности современных

методов стерилизации инструментов и место газодинамической обработки диоксидом углерода. *Российская стоматология*. 2022;15(1):12–9.

- Arutyunov SD, Yanushevich OO, Korsunsky AM, Podporin MS, Salimon AI, Romanenko II, et al. Comparative analysis of the effectiveness of modern methods of sterilization of instruments and the place of gas-dynamic treatment with carbon dioxide. *Russian Journal of Stomatology*. 2022;15(1):12–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/roostomat20221501112>
5. Spilimbergo S, Bertuccio A, Lauro FM, Bertoloni G. Inactivation of *Bacillus subtilis* spores by supercritical CO₂ treatment. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2003;4(2):161–5. [https://doi.org/10.1016/S1466-8564\(02\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S1466-8564(02)00089-9)
6. Warambourg V, Mouahid A, Crampon C, Galinier A, Claeys-Bruno M, Badens E. Supercritical CO₂ sterilization under low temperature and pressure conditions. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2023;203:106084. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.106084>
7. Zhang J, Davis TA, Matthews MA, Drews MJ, LaBerge M, An YH. Sterilization using high-pressure carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2006;38(3):354–72. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2005.05.005>
8. Hossain MS, Nik Ab Rahman NN, Balakrishnan V, Alkarkhi AFM, Rajion ZA, Ab Kadir MO. Optimizing supercritical carbon dioxide in the inactivation of bacteria in clinical solid waste by using response surface methodology. *Waste Management*. 2015;43:402–9. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2015.01.003>
9. Qiu QQ, Leamy P, Brittingham J, Pomerleau J, Kabaria N, Connor J. Inactivation of bacterial spores and viruses in biological material using supercritical carbon dioxide with sterilant. *Journal of Biomedical Materials Research B Applied Biomaterials*. 2009;91B(2):572–8. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31431>
10. Salimon AI, Statnik ES, Kan Y, Yanushevich OO, Tsarev VN, Podporin MS, et al. Comparative study of biomaterial surface modification due to subcritical CO₂ and autoclave disinfection treatments. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2022;191:105789. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105789>
11. McFarland J. The nephelometer: an instrument for estimating the number of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *JAMA*. 1907;49(14):1176–8. <https://doi.org/10.1001/jama.1907.25320140022001f>
12. Setlow B, Korza G, Blatt KMS, Fey JP, Setlow P. Mechanism of *Bacillus subtilis* spore inactivation by and resistance to supercritical CO₂ plus peracetic acid. *Journal of Applied Microbiology*. 2016;120(1):57–69. <https://doi.org/10.1111/jam.12995>
13. von Woedtke T, Kramer A. The limits of sterility assurance. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2008;3(3):Doc19.
14. Rutala WA, Weber DJ. Sterilization, high-level disinfection, and environmental cleaning. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2011;25(1):45–76. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.009>
15. Shenoy ES, Weber DJ, McMullen K, Rubin Z, Sampathkumar P, Schaffzin JK, et al. Multisociety guidance for sterilization and high-level disinfection. *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2025. <https://doi.org/10.1017/ice.2025.41>
16. Dillow AK, Dehghani F, Hrkach JS, Foster NR, Langer R. Bacterial inactivation by using near- and supercritical carbon dioxide. *PNAS*. 1999;96(18):10344–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.18.10344>
17. White A, Burns D, Christensen TW. Effective terminal sterilization using supercritical carbon dioxide. *Journal of Biotechnology*. 2006;123(4):504–15. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2005.12.033>
18. Soares GC, Learmonth DA, Vallejo MC, Davila SP, González P, Sousa RA, et al. Supercritical CO₂ technology: The next standard sterilization technique? *Material Science and Engineering: C*. 2019;99:520–40. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.121>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.Ш. Гветадзе — административное руководство проектом, рецензирование и редактирование рукописи; М.С. Галстян — проведение экспериментов на установке, обработка первичных данных, написание первоначального варианта статьи, подготовка иллюстративного материала; Я.Н. Харах — разработка статистического дизайна исследования, статистический анализ и интерпретация результатов; П.Ю. Колесников — выполнение микробиологических исследований, культивирование микроорганизмов, проведение микробиологического анализа; Л.Г. Киракосян — техническое обеспечение экспериментов, проведение валидационных экспериментов, написание разделов методологии и результатов; М.С. Подпорин — планирование экспериментов по оптимизации режимов, научно-методическое сопровождение; В.Н. Царев — концепция микробиологической части исследования, предоставление лабораторных ресурсов, научное редактирование; С.Д. Арутюнов — концептуализация исследования, разработка методологии, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ОБ АВТОРАХ

Гветадзе Рамаз Шалвович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН
<https://orcid.org/0000-0003-0508-7072>
ramaz-gvetadze@yandex.ru

Галстян Мариам Сережевна
<https://orcid.org/0000-0002-3372-5775>
galstyan.mariam17@gmail.com

Харах Ясер Насерович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7181-8211>
c.kharakh@gmail.com

Колесников Петр Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0003-2947-726X>
petsr8@mail.ru

Киракосян Левон Гамлетович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-5380-1475>
dr.lkirakosyan@gmail.com

Подпорин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>
podporin.mikhail@yandex.ru

Царев Виктор Николаевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>
nikola777@rambler.ru

Арутюнов Сергей Дарчоевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0001-6512-8724>
sd.arutyunov@mail.ru

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-347>

УДК 615.45



МЕДОВЫЙ ГИДРОГЕЛЬ — ПЕРСПЕКТИВНОЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ПОКРЫТИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ?

Е.Н. Карпина¹, Е.В. Федотова^{1,2✉}, Ф.Ф. Зарипова¹, Д.В. Криворотов², А.С. Радилов²¹ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия

Введение. Разработка гидрогелевых покрытий — это перспективное направление для исследований в области терапии ожоговых повреждений. Гидрогели на основе меда обладают уникальными физико-химическими характеристиками: они прозрачны, хорошо впитывают экссудат и имеют низкие значения pH. Все это делает их идеальными кандидатами для применения не только в косметологии, но и в медицине для трансдермальной доставки различных лекарственных веществ.

Цель. Получение гидрогелей на основе полимеров и меда, сравнительный анализ их физико-химических характеристик и определение антибактериальной активности.

Материалы и методы. Использовали полученные гидрогели из хитозана и карбопола, содержащие в своем составе липовый мед в весовых концентрациях 25, 50 и 75%. Исследовали показатели: вязкость (на ротационном вискозиметре Brookfield); растекаемость (методом прессования); степень набухания образцов; стабильность (методом центрифугирования); высвобождение меда из образцов (в тесте высвобождения с помощью ERWEKA DT-820); анализ количественного содержания меда в буфере (методом спектрофотометрии). Исследование антибактериальных свойств *in vitro* проводили с использованием: *Candida albicans* ATCC 64550 — дрожжеподобный грибок; *Staphylococcus aureus* ATCC 25913 — грамположительная бактерия; *Escherichia coli* ATCC 25922 — грамотрицательная бактерия; *Acinetobacter baumannii* 897 — грамотрицательная бактерия; *Enterobacter cloacae* ATCC 13047 — грамотрицательная бактерия; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 19606 — грамотрицательная бактерия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения DeltaX 3.0.

Результаты. Наилучший образец по показателю вязкости — гидрогель на основе 1% карбопола 940 с концентрацией меда 25%. Наименьшей растекаемостью обладали образцы на основе 1% карбопола ETD 2020 с концентрацией меда 50%. Наилучшая сорбционная емкость через 1 ч после начала испытания и через 3 ч продемонстрирована у образца на основе 3,5% низковязкого хитозана с концентрацией меда 25%. Наилучший результат высвобождения меда показал образец на основе 10% низковязкого хитозана с концентрацией меда 50%.

Выводы. Наиболее перспективными для дальнейшего изучения образцами по результатам исследования физико-химических и антибактериальных свойств признаны гидрогели на основе хитозана. В результате сравнительного анализа было выявлено, что образцы гидрогелей с концентрацией меда 75% не проходят испытание на стабильность, что делает невозможным их применение в качестве терапевтической системы доставки. На основании исследования физико-химических показателей исследованных гидрогелей, а также их антибактериальных свойств можно рекомендовать провести испытания смешанного гидрогеля на основе карбопола 940 и 3,5% низковязкого хитозана.

Ключевые слова: регенеративная медицина; ожоги; мед; гидрогель; раневое покрытие

Для цитирования: Карпина Е.Н., Федотова Е.В., Зарипова Ф.Ф., Криворотов Д.В., Радилов А.С. Медовый гидрогель — перспективное антибактериальное покрытие нового поколения? *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):146–156. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-347>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требует одобрения этического комитета.

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

✉ Федотова Елена Викторовна arabka2008@mail.ru

Статья поступила: 09.07.2025 **После доработки:** 25.09.2025 **Принята к публикации:** 29.10.2025 **Online first:** 27.12.2025

HONEY-BASED HYDROGEL: A PROMISING NEW-GENERATION ANTIMICROBIAL COATING?

Ekaterina N. Karpina¹, Elena V. Fedotova^{1,2✉}, Faliya F. Zaripova¹, Denis V. Krivorotov², Andrey S. Radilov²¹ ITMO University, St. Petersburg, Russia² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovsky, Leningrad region, Russia

Introduction. The development of hydrogel coatings is a promising research direction in burn injury therapy. Honey-based hydrogels possess unique physicochemical characteristics due to being transparent, capable of effectively absorbing exudate, and exhibiting low pH values. All these properties make them ideal candidates for application not only in cosmetology but also in medicine for the transdermal delivery of various medicinal substances.

Objective. Synthesis of honey-based hydrogels and comparative analysis of their physicochemical characteristics and antibacterial activity.

Materials and methods. Hydrogels were synthesized based on chitosan and carbopol with addition of 25, 50, and 75 wt % of white honey. The following parameters were investigated: viscosity (using a Brookfield rotational viscometer); spreadability (by a compression method); degree of sample swelling; stability (by centrifugation); honey release from the sample (using an ERWEKA DT-820 tester); analysis of the quantitative honey content in the buffer (by spectrophotometry). The study of *in vitro* antibacterial properties was conducted using *Candida*

© Е.Н. Карпина, Е.В. Федотова, Ф.Ф. Зарипова, Д.В. Криворотов, А.С. Радилов, 2025

albicans ATCC 64550 (a yeast-like fungus), *Staphylococcus aureus* ATCC 25913 (a gram-positive bacterium), *Escherichia coli* ATCC 25922 (a gram-negative bacterium), *Acinetobacter baumannii* 897 (a gram-negative bacterium), *Enterobacter cloacae* ATCC 13047 (a gram-negative bacterium), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 19606 (a gram-negative bacterium). Statistical data processing was performed using the DeltaX 3.0 software.

Results. In terms of viscosity, the hydrogel based on 1% Carbopol 940 with a honey concentration of 25 wt % outperformed other gels. The samples based on 1% Carbopol ETD 2020 with a honey concentration of 50 wt % exhibited the lowest spreadability. The highest sorption capacity 1 h and 3 h after the onset of testing was demonstrated by the sample based on 3.5% low-viscosity chitosan with a honey concentration of 25 wt %. The highest honey release was shown by the sample based on 10% low-viscosity chitosan with a honey concentration of 50 wt %.

Conclusions. The conducted study of physicochemical and antibacterial properties render chitosan-based hydrogels promising for further investigation. Hydrogel samples with a 75% honey concentration failed the stability test, which make them unsuitable for use as a therapeutic delivery system. Based on the results obtained, a mixed hydrogel based on Carbopol 940 and 3.5% low-viscosity chitosan is recommended for further research.

Keywords: regenerative medicine; burns; honey; hydrogel; wound dressing

For citation: Karpina E.N., Fedotova E.V., Zaripova F.F., Krivorotov D.V., Radilov A.S. Honey-based hydrogel: A promising new-generation antimicrobial coating? *Extreme Medicine*. 2026;28(1):146–156. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-347>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require approval by an ethics committee.

Potential conflict of interest: Andrey S. Radilov is a member of the editorial board of *Extreme Medicine*. The other co-authors declare no conflict of interest.

✉ Elena V. Fedotova arabka2008@mail.ru

Received: 09 July 2025 **Revised:** 25 Sep. 2025 **Accepted:** 29 Oct. 2025 **Online first:** 27 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Ожоги — одна из наиболее распространенных травм как в быту, так и на производстве. В комбустиологии ожоги подразделяют на химические, термические, радиационные, комбинированные. Склонность к поражениям различными бактериями и необходимость к стимуляции регенерации кожи — объединяющий фактор всех этих групп. Гидрогели обладают рядом свойств, которые обуславливают преимущества их использования в комбустиологии: способность к абсорбции, биодеградируемость, сходство с внеклеточным матриксом, которое обеспечивает биосовместимость, отсутствие адгезии, возможность доставки противомикробных компонентов непосредственно в очаг поражения [1–3]. Данные свойства определяют возможную эффективность применения гидрогелей при лечении ожогов. Отдельной популярностью в настоящее время сейчас пользуются гидрогели на основе смарт-полимеров, способных реагировать на внешние стимулы: уровень pH, температуру, концентрацию активных форм кислорода (АФК) [3]. Одним из перспективных направлений является разработка синтетических гидрогелей с запрограммированным высвобождением биологически активных веществ, способных влиять на патогенез раневого процесса [4].

Способность к поглощению жидкостей поддерживает определенную влажность за счет набухания гидрогеля. Это позволит контролировать уровень экссудата, а также обеспечить необходимую солюбилизацию. Биосовместимость полимеров, входящих в состав гидрогеля, позволяет нивелировать риск возникновения иммунного ответа и отторжения организмом. Полимерные гидрогелевые покрытия хорошо связываются с различными биоактивными и лекарственными веществами, что позволяет доставлять антимикробные, противовоспалительные, обезболивающие и другие лекарственные вещества

в организм [5]. Некоторые гидрогели могут и сами проявлять антибактериальные свойства, например синтетический полимерный гидрогель на основе поли(2-гидроксиэтилметакрилата) [4]. О. Maikovych и соавт. также продемонстрировали антибактериальный эффект на *S. aureus* и *E. coli* гидрогелей на основе желатина, сшитого полиэтиленгликолем [6].

Как правило, гидрогели для комбустиологии получают на основе природных полимеров, таких как хитозан, альгинат натрия, коллаген, гиалуроновая кислота, целлюлоза, желатин и т.д. В этой области могут быть перспективными синтетические полимеры, такие как поливиниловый спирт, полиакриламид, полиэтиленгликоль, карбопол и др. В настоящее время наиболее популярны гибридные гидрогели. Их получают путем сочетания двух или более синтетических и природных полимеров. За счет физико-химических особенностей полимеров, входящих в состав таких гибридных гидрогелей, можно варьировать область их применения [7]. Одним из примеров таких сочетаний является гидрогель на основе карбоксиметилцеллюлозы и хитозана, полученный реакцией Шиффа. Гидрогель обладал превосходной адгезией к тканям и был рекомендован для заживления глубоких ожогов [8].

Антибактериальные свойства меда вызывают интерес исследователей очень давно. Была неоднократно научно доказана его эффективность в отношении патогенных и непатогенных микроорганизмов, среди которых бактерии, дрожжи, а также грибы. Известно, что его противомикробная активность связана с низкими значениями pH (кислая среда), содержанием пероксида водорода, сахаров и белка [9]. Высокое содержание сахаров обеспечивает создание защитного барьера, который препятствует развитию микроорганизмов. Уменьшение количества несвязанных молекул воды в меде ведет к снижению роста и развития микроорганизмов [10].

Противогрибковые свойства меда также связаны с его физико-химическими свойствами. Считается, что фенольные соединения, содержащиеся в меде, способствуют денатурации белковых молекул, что значительно снижает стабильность клеточных мембран и впоследствии приводит к их разрушению у грибов [11, 12].

Не менее интересны для комбустиологии и противовоспалительные свойства меда. Воспаление — это процесс, обусловленный реакцией иммунной системы организма на различные повреждения или на проникновение чужеродных патогенных микроорганизмов. Считается, что эффективность меда в купировании воспалительного процесса связана с фенольными соединениями, входящими в его состав. Галангин (один из флавоноидов меда) ингибирует активность циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы-2, снижая экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), и ограничивает действие полигалактуроназы [13]. Некоторые авторы описывают действие меда на молекулярные механизмы иммунного ответа за счет индукции выработки NF-κB (транскрипционный фактор), TNF-α (фактор некроза опухоли альфа), провоспалительных цитокинов IL-6 (интерлейкин-6), IL-1β (интерлейкин-1β) [14].

Помимо противомикробных свойств, в исследованиях отмечается также ранозаживляющая способность меда. Активность может быть как бактериостатической, так и бактерицидной, в зависимости от разновидности меда. При контакте меда с раной происходит снижение активности протеаз в области повреждения, увеличивается выделение кислорода из гемоглобина и стимулируются фибробласты и макрофаги, а выработка перекиси водорода стимулирует фактор роста эндотелия сосудов и стерилизует рану. Таким образом, мед можно использовать как компонент, входящий в состав перевязочного материала [15].

Для предотвращения развития патогенных микроорганизмов при заживлении ожогов необходимо поддерживать оптимальный уровень выделяемого экссудата. Мед обладает существенным осмотическим

потенциалом, что способствует выделению лимфатической жидкости, которая, в свою очередь, промывает и обеззараживает рану, а также способствует удалению инородных частиц из раневого ложа. Благодаря осмотическому потенциалу использование меда в качестве раневой повязки значительно снижает риск набухания и сморщивания кожи, так как мед впитывает влагу и защищает рану от гипергидратации [16, 17].

Цель данного исследования — получение гидрогелей на основе полимеров и меда, сравнительный анализ их физико-химических характеристик и определение антибактериальной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использовали мед липовый дальневосточный, приобретенный в магазине «Мед и Конфитюр» (сбор 2023 г., артикул: 00000001221 с сертификатом качества от поставщика), хитозан выскоковязкий (3,5%, Sigma aldrich), хитозан низковязкий (3,5%, Sigma aldrich), карбопол 940 (1%, Lubrizol), карбопол ETD 2020 (1%, Acros Organics).

Приготовление гидрогелей из хитозана и карбопола

Гидрогели готовили по стандартной методике: навеску хитозана растворяли в слабokonцентрированном растворе уксусной кислоты при помощи гомогенизатора Heidolph Silent Crusher M (Германия) при скорости 9000 об/мин (рис. 1). Навеску карбопола растворяли в воде при помощи гомогенизатора при скорости 9000 об/мин. Полученные растворы полимеров при непрерывном перемешивании довели триэтаноламином (ТЭА) до нейтрального значения pH (pH = 6,0–7,0). Контроль pH осуществляли при помощи pH-метра (pH-150МИ, Россия). В качестве сшивающего агента и консерванта использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ). Полученные растворы полимеров оставили на сутки в холодильнике для стабилизации и набухания.

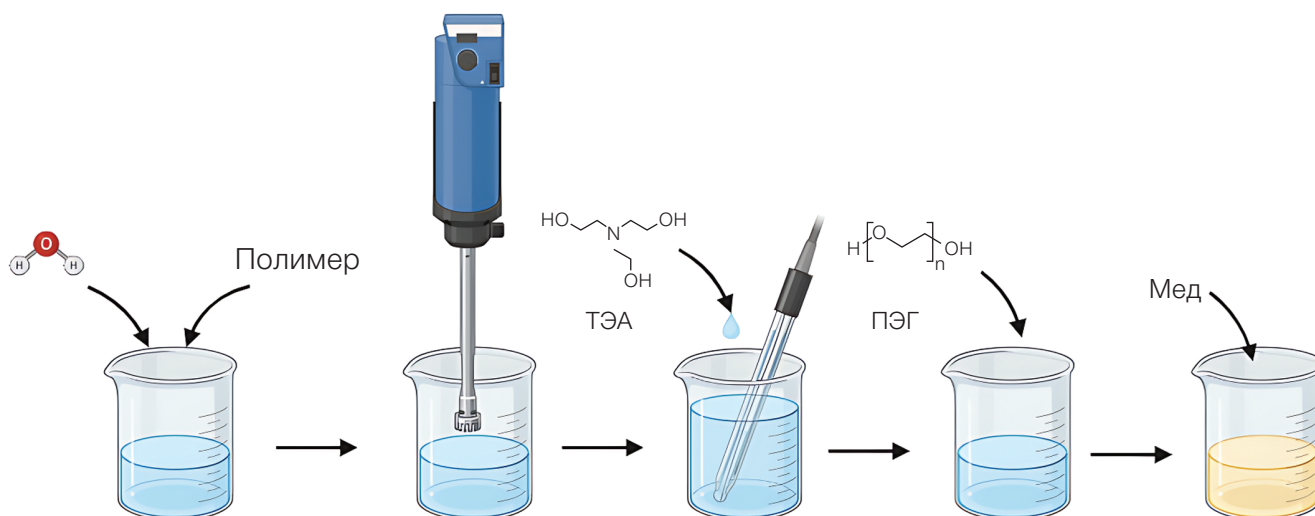


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Методика приготовления образцов гидрогеля с медом

Приготовление гидрогелей с медом

Липовый мед растапливали в сушильном шкафу при температуре 45 °С и добавляли в гидрогели при постоянном перемешивании (рис. 1). Для каждого раствора полимера были выбраны следующие концентрации меда по массе: 25, 50 и 75%. Полученные гидрогели хранили в холодильнике в течение суток для стабилизации и лучшего распределения меда.

Вискозиметрические исследования

Исследование вязкости гидрогелей проводили при помощи ротационного вискозиметра Brookfield LV-SSR Brinell Viscometer (Китай). Эксперимент для каждого образца повторялся трижды. Было рассчитано среднее значение вязкости.

Исследование сорбционной способности

Готовили фосфатный буфер pH = 5,5, соответствующий оптимальному значению pH кожи человека, следующим образом: навеску 13,61 г калия дигидрофосфата растворяли в воде в мерной колбе на 1000 мл. Навеску 3,58 г динатрия гидрофосфата растворяли в воде, доведя раствор до метки 100 мл. После чего смешали 964 мл раствора калия дигидрофосфата и 36 мл раствора динатрия гидрофосфата.

Сухие образцы заливали фосфатным буфером так, чтобы они были полностью погружены в жидкость. Образцы оставляли на час, затем сливали избыточную жидкость и взвешивали их. После этого образцы снова заливали буфером и производили взвешивание еще через два часа. Эксперимент для каждого образца повторялся трижды, было посчитано среднее значение для каждого образца.

Степень набухания определялась количеством жидкости, поглощенной 1 г сухого вещества, по формуле (1):

$$Q = \frac{m - m_0(1 - \gamma)}{m_0(1 - \gamma)}, \quad (1)$$

где Q — сорбционная емкость гидрогеля, г/г; m — масса набухшего образца, г; m_0 — исходная масса образца, г; γ — влагосодержание образца геля, массовая доля.

Содержание влаги было измерено после высушивания образца до постоянной массы по формуле (2):

$$W\% = \frac{m_0 - m_c}{m_0} \times 100\%, \quad (2)$$

где m_0 — исходная масса образца, г; m_c — масса высушенного до постоянной массы образца, г.

Исследование растекаемости образца

Растекаемость гидрогелей оценивали методом пресования (рис. 2) [18]. Навеску 0,5 г каждого образца помещали между двумя предметными стеклами. На верхнее стекло помещали нагрузку массой 5 г, по истечении 5 мин линейкой измеряли диаметры образовавшихся капель. Измерения проводились в трех направлениях, при этом эксперимент для каждого образца повторялся трижды, и было посчитано среднее значение диаметра для каждого образца.

Исследование стабильности гидрогелей

Исследование стабильности гидрогелей осуществляли методом центрифугирования (рис. 3). Каждый образец объемом 15 мл центрифугировали (центрифуга марки ZJMZYM Timing Medical Centrifuge, Китай) со скоростью 4000 об/мин на протяжении 10 мин. Затем проводили визуальную оценку образцов на наличие осадка или расслоения. Эксперимент для каждого образца повторяли трижды.

В соответствии с Государственной фармакопеей¹ в качестве модельной среды был выбран фосфатный буфер pH = 5,5. В ходе исследования был использован тестер растворимости марки ERWEKA DT-820 (Германия). Среду растворителя объемом 500 мл заливали в емкость, термостатируемую в водяной бане до температуры $32,0 \pm 0,5$ °С. Держатель с образцами погружали в емкость со средой растворения, после чего запускали установку с вращательным механизмом на протяжении четырех часов.

По прошествии каждого часа осуществляли отбор проб. Пробы отбирали из средней по высоте части среды растворения на расстоянии не ближе 10 мм от внутренней стенки сосуда. Эксперимент для каждого образца повторяли трижды и считали среднее значение высвободившегося вещества для каждого образца.

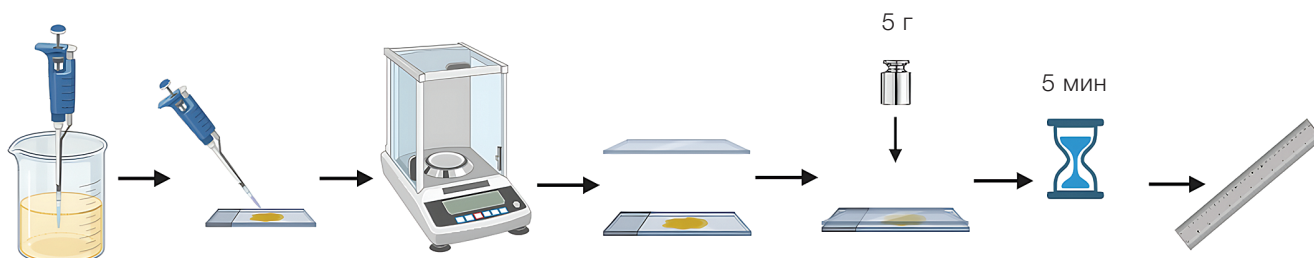


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Методика проведения исследования на растекаемость

¹ Общая фармакопейная статья «Буферные растворы». ОФС.1.3.0003. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 21.07.2025).

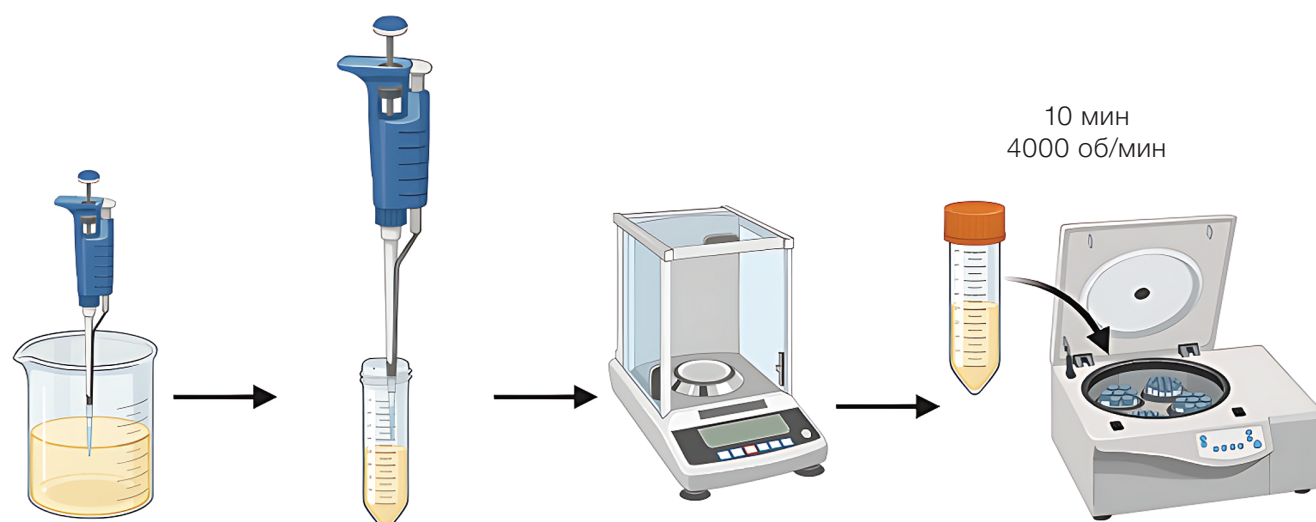


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Методика проведения исследования на стабильность. Тест на высвобождение меда из гидрогелей

Спектрофотометрическое исследование высвободившегося меда

Анализ на количественное содержание меда в буфере проводили на спектрофотометре Carry 100 UV Vis (Agilent Technologies, США). Поглощение выделившегося меда измеряли при λ_{max} 340 нм (пик флавоноидов).

На основании полученных значений коэффициентов поглощения по формуле (3) была рассчитана концентрация действующего вещества в каждой отобранной пробе:

$$c = \frac{A_x \times C_{\text{ст}}}{A_{\text{ст}}}, \quad (3)$$

где A_x , $A_{\text{ст}}$ — оптические плотности анализируемого и стандартного растворов соответственно; $C_{\text{ст}}$ — концентрация действующего вещества в стандартном растворе, г/мл.

Исследование антибактериальных свойств *in vitro*

Для исследования антибактериальных свойств полученных образцов были выбраны следующие микроорганизмы: *Candida albicans* ATCC 64550 — дрожжеподобный гриб; *Staphylococcus aureus* ATCC 25913 — грамположительная бактерия; *Escherichia coli* ATCC 25922 — граммотрицательная бактерия; *Acinetobacter baumannii* 897 — граммотрицательная бактерия; *Enterobacter cloacae* ATCC 13047 — граммотрицательная бактерия; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 19606 — граммотрицательная бактерия. В качестве питательной среды для культивирования микроорганизмов диско-диффузионным методом использовали агар Мюллера – Хинтона (предоставлен ООО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии» (НИЦФ)). Для предварительного контроля

микробной загрязненности эмульсий применяли питательную среду № 1 ГРМ (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНЦ ПМБ)). Эксперименты по оценке антибактериальных свойств были выполнены в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)² и Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST)³.

Производили инокуляцию агар штриховыми движениями в трех направлениях суспензией микроорганизмов, приготовленных в стерильном физиологическом растворе (плотность 5×10^8 КОЕ/мл или 0,5 по стандарту McFarland) с целью получения сплошного газона. Спустя 15 мин после инокуляции диски, пропитанные образцами гидрогелей, помещали в чашки Петри, после чего их культивировали с микроорганизмами при температуре 35 °C в течение 20 ч. По окончании инкубации измеряли диаметры зон задержки роста с точностью до 1 мм. Для этого чашки Петри помещали на темную поверхность вверх дном и освещали лампой под углом 45°⁴.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения DeltaX 3.0. Для обработки результатов использовали одновыборочный *t*-тест критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного среднеквадратичного отклонения (СКО).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целях сравнения физико-химических свойств гидрогелей были приготовлены образцы с различными

² CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd ed., CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.

³ EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing Version 12.0 (January 2024). www.eucast.org

⁴ Методические указания. МУК 4.2.1890-04 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004). Доступ из системы «Консультант плюс» (дата обращения: 25.05.2025).

весовыми концентрациями меда (25, 50, 75%). В ходе визуальной оценки было показано, что все образцы с концентрациями меда 25 и 50% одинаково прозрачны, однородны, обладают легким запахом меда, окрашены в желтый (для образцов с концентрацией 25%) или желтовато-коричневый цвет (для образцов с концентрацией 50%). Механических включений в данных образцах не обнаружено. Образцы из хитозана и из карбопола с концентрацией меда 50% представляли собой вязкую жидкость, в отличие от образцов из карбопола с концентрацией меда 25%. Образцы из карбопола с концентрацией меда 25% имели гелеобразную структуру.

Анализ потенциометрических исследований (табл. 1) показал, что добавление меда в состав гидрогелей способствовало снижению значения показателя pH. Известно, что в зависимости от типа кожи показатель pH может варьировать от 4 до 7. Поскольку полученные нами результаты находятся в разрешенном диапазоне, гидрогели с медом можно считать применимыми для трансдермального способа введения.

Показатели вязкости образцов также зависели от введения меда в состав гидрогелей (табл. 2). Было показано, что вязкость снижалась при увеличении концентрации меда в составе гидрогелей. Такая закономерность была характерна для всех образцов, за исключением гидрогелей на основе высоковязкого хитозана. Наилучшими показателями для трансдермального введения обладали образцы на основе карбопола 940 с концентрацией меда 25%.

Для определения сорбционной емкости было вычислено влагосодержание каждого образца в массовых долях по формуле (2). Результаты расчетов влагосодержания представлены в таблице 3.

Результаты исследования сорбционной емкости гидрогелей представлены в таблице 4. Наибольшей сорбционной емкостью обладали образцы с наименьшей концентрацией меда независимо от типа полимера, на основе которого они были приготовлены. Наблюдения проводили в течение 1 и 3 ч. Данные промежуток времени выбраны исходя из предполагаемого времени экспозиции будущего покрытия.

Также следует отметить, что сорбционная емкость гидрогелей на основе хитозана через 3 ч снизилась, что связано с тем, что высвобождение вещества в среде буферного раствора у образцов на основе хитозана происходит достаточно быстро. Данная тенденция была наглядно продемонстрирована в тесте высвобождения. У образцов на основе карбопола наблюдалась противоположная тенденция.

Наилучшие сорбционные показатели продемонстрировали образцы на основе низковязкого хитозана с концентрацией меда 25% через 1 и 3 ч. У данного образца были получены наибольшие значения сорбционной емкости — 14,63 г/г. Кроме того, через 3 ч значительного снижения сорбционной емкости не наблюдали. Самые низкие показатели наблюдали у образца на основе высоковязкого хитозана с концентрацией меда 50%. Образец обладал небольшой сорбционной емкостью через 1 ч эксперимента — 2,74 г/г, а через 3 ч сорбционная емкость понизилась более чем в 5 раз и составила 0,53 г/г.

Результаты исследования растекаемости образцов с учетом среднеквадратичного отклонения (СКО) представлены в таблице 5. Установлено, что при повышении концентрации меда диаметр капель образцов становился меньше, что говорит о снижении растекаемости гидрогеля. При сравнении образцов выявлено, что наилучшей растекаемостью обладают

Таблица 1. Результаты потенциометрического исследования*

Название полимера	Концентрация меда, %	Показатели pH растворов полимеров после доведения триэтаноламином	Показатели pH гидрогелей после добавления меда
3,5% Хитозан высокой вязкости	25	6,5	6,4
	50		6,2
	75		6,3
3,5% Хитозан низкой вязкости	25	6,3	6,2
	50		6,3
	75		5,3
1% Карбопол 940	25	6,3	6
	50		5,8
	75		5,7
1% Карбопол ETD 2020	25	6,3	5,9
	50		5,8
	75		5,7

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * в таблице представлены усредненные значения.

Таблица 2. Результаты исследования вязкости гидрогелей*

Название полимера	Концентрация меда, %	Показатели вязкости растворов полимеров, сП	Показатели вязкости гидрогелей после добавления меда, сП
3,5% Хитозан высокой вязкости	25	9,2	7,2
	50		4,9
	75		6,8
3,5% Хитозан низкой вязкости	25	13,28	4,24
	50		4,3
	75		1,98
1% Карбопол 940	25	25,68	10,96
	50		5,6
	75		1,2
1% Карбопол ETD 2020	25	18,08	8
	50		5,12
	75		1,1

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * в таблице представлены усредненные значения; сП — сантипуаз.

Таблица 3. Оценка набухающей способности гидрогеля*

Название полимера	Концентрация меда, %	Содержание влаги, %	Среднеквадратичное отклонение (СКО)
3,5% Хитозан высокой вязкости	25	0,63	0,03
	50	0,65	0,02
3,5% Хитозан низкой вязкости	25	0,63	0,04
	50	0,68	0,03
1% Карбопол 940	25	0,67	0,06
	50	0,67	0,07
1% Карбопол ETD 2020	25	0,61	0,05
	50	0,60	0,06

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * в таблице представлены усредненные значения.

образцы низковязкого хитозана. Наименьшим значением растекаемости, 0,55 см, обладали образцы на основе карбопола ETD 2020 с концентрацией меда 50%, а также образцы на основе высоковязкого хитозана с концентрацией меда 50%, что делает их более предпочтительными для использования в качестве трансдермального покрытия. Эти данные коррелируют с результатами, полученными ранее другими авторами [19]. В будущем имеет смысл исследовать растекаемость гидрогеля смешанного типа: карбопол ETD 2020 и хитозан низкой вязкости. Предположительно такой гидрогель будет лучше

распределяться по ране, не затекая при этом за ее пределы.

В результате исследования стабильности гидрогелей было выявлено, что все образцы, за исключением образцов с концентрацией меда 75%, проходят испытание. После центрифугирования не было выявлено образования осадка или разделение фаз.

Для исследования высвобождения меда из гидрогелей были приготовлены образцы на основе 10% высоковязкого хитозана и 10% низковязкого хитозана вместо образцов 3,5%. Наилучшими показателями высвобождения меда обладал образец на основе

Таблица 4. Результаты исследования сорбционной емкости образцов*

Название полимера	Концентрация меда, %	Сорбционная емкость через 1 ч	СКО	Сорбционная емкость через 3 ч	СКО
3,5% Хитозан высоковязкий	25	10,44	0,09	7,24	0,05
	50	2,74	0,08	0,53	0,07
3,5% Хитозан низковязкий	25	14,63	0,13	14,37	0,11
	50	5,34	0,08	1,23	0,02
1% Карбопол 940	25	7,33	0,06	10,00	0,04
	50	3,16	0,11	3,50	0,06
1% Карбопол ETD 2020	25	4,71	0,07	6,50	0,09
	50	2,57	0,03	4,54	0,03

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * в таблице представлены усредненные значения.

Таблица 5. Результаты исследования растекаемости

Название полимера	Концентрация меда, %	Среднее значение, см	СКО
3,5% Хитозан высоковязкий	25	1,03	0,09
	50	0,76	0,07
3,5% Хитозан низковязкий	25	1,66	0,13
	50	1,36	0,06
1% Карбопол 940	25	1,00	0,09
	50	0,93	0,12
1% Карбопол ETD 2020	25	1,01	0,06
	50	0,55	0,11

Таблица составлена авторами по собственным данным

низковязкого хитозана с концентрацией меда 50%. Данный образец показывает наибольшую скорость высвобождения меда уже после первого часа проведения эксперимента. В дальнейшем показатели высвобождения продолжали увеличиваться. Для остальных образцов характерно незначительное увеличение концентрации высвободившегося меда. Результаты исследования представлены на рисунке 4.

Различные сорта цветочного меда демонстрируют значения pH в диапазоне 3,5–4,1. Однако липовый мед является исключением. Как было продемонстрировано, его pH варьируется в пределах 4,5–7. Для комфортной жизнедеятельности большинства бактерий наиболее благоприятной является нейтральная или слабощелочная среда. Если pH среды меняется в сильнощелочную сторону (pH 8–14), происходит разрушение РНК и фосфолипидов клетки, и она погибает. В случае когда pH среды смещается в кислую сторону (1–6), происходит разрушение ДНК и АТФ. Для гнилостных бактерий наиболее губительной является кислая среда.

В ходе исследования *in vitro* было продемонстрировано, что образцы на основе низковязкого и высоковязкого хитозана, независимо от концентрации меда, проявляли антибактериальный эффект против бактерий *Staphylococcus aureus* (рис. 5).

Кроме того, образцы на основе низковязкого и высоковязкого хитозана с концентрацией меда 25% проявляли антибактериальные свойства против бактерий *Acinetobacter baumannii* (рис. 6)

В ходе исследования также были обнаружены бактериостатические свойства — способность подавлять рост и развитие у образцов на основе низковязкого хитозана с концентрацией меда 25%, а также у образцов на основе карбопола ETD 2020 с концентрацией меда 25% (рис. 7) в отношении бактерий *Klebsiella pneumoniae*.

Помимо этого, был обнаружен слабый бактериостатический эффект от гидрогелей на основе низковязкого и высоковязкого хитозана с концентрацией меда 25% на бактериях *Escherichia coli* (рис. 8), *Enterobacter cloacae* (рис. 9).

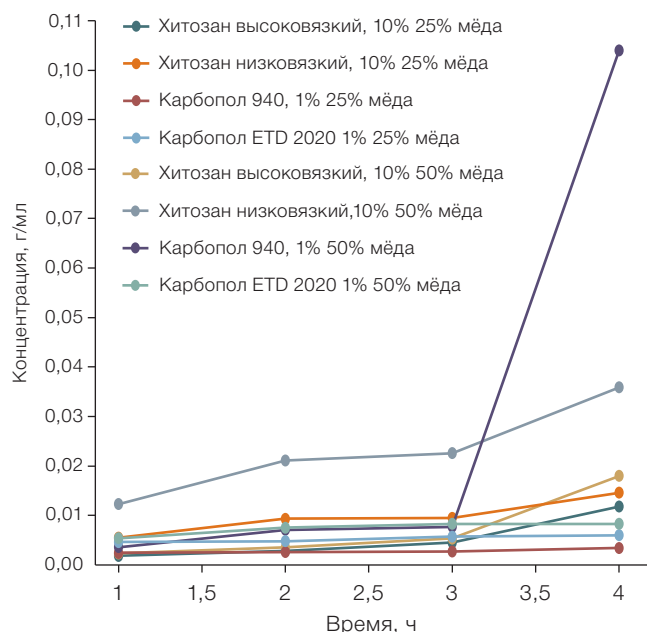
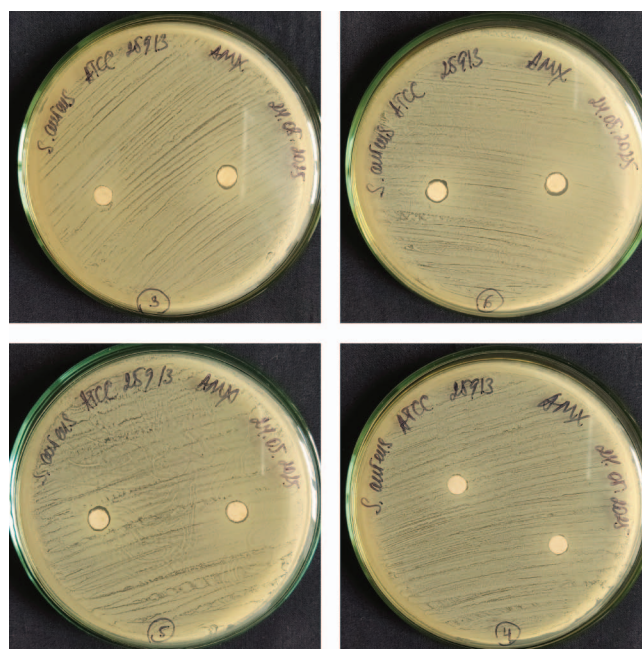


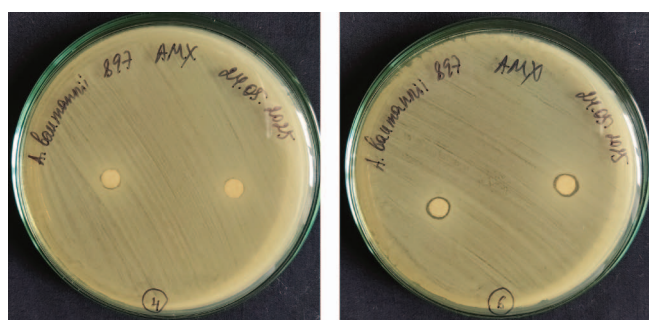
Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Результаты высвобождения меда из гидрогелей



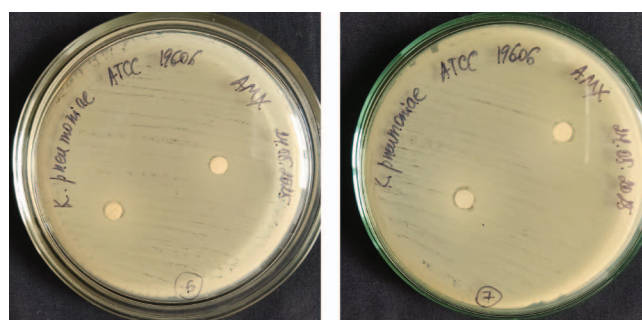
Фотографии выполнены авторами

Рис. 5. Результаты исследования антибактериальных свойств гидрогелей на основе хитозана на бактериях *Staphylococcus aureus*



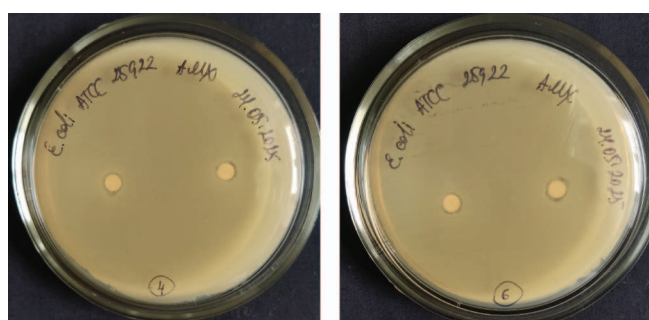
Фотографии выполнены авторами

Рис. 6. Результаты исследования антибактериальных свойств гидрогелей на основе хитозана и меда концентрацией 25% на бактериях *Acinetobacter baumannii*



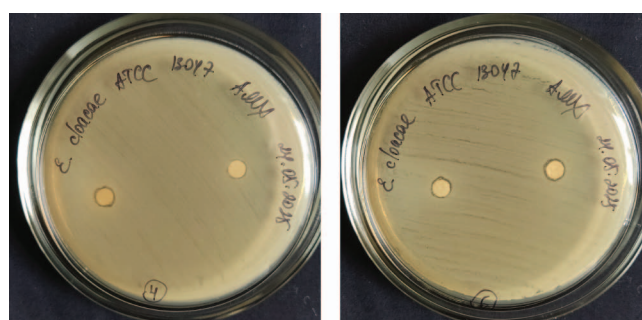
Фотографии выполнены авторами

Рис. 7. Результаты исследования антибактериальных свойств гидрогелей на основе хитозана низковязкого и меда концентрацией 25%, а также гидрогеля на основе карбопола ETD 2020 с концентрацией меда 25% на бактериях *Klebsiella pneumoniae*



Фотографии выполнены авторами

Рис. 8. Результаты исследования антибактериальных свойств гидрогелей на основе хитозана и меда концентрацией 25% на бактериях *Escherichia coli*



Фотографии выполнены авторами

Рис. 9. Результаты исследования антибактериальных свойств гидрогелей на основе хитозана и меда концентрацией 25% на бактериях *Enterobacter cloacae*

Остальные образцы не проявили антибактериальных или бактериостатических свойств, что может быть связано со слабым высвобождением меда. Также не был обнаружен противогрибковый эффект от образцов, поскольку исследования на дрожжеподобном грибе *Candida albicans* не дали результатов. Это связано с тем, что оптимальный pH для жизнедеятельности *Candida albicans* 6,0–6,8.

Однако следует отметить, что полученные эффекты были продемонстрированы в отношении «диких» штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. В будущем мы предполагаем провести ряд экспериментов на полирезистентных госпитальных и внебольничных штаммах грамотрицательных патогенов *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

ВЫВОДЫ

1. Наилучшим образцом по показателю вязкости является гидрогель на основе 1% карбопола 940 с концентрацией меда 25%. Наименьшее значение вязкости наблюдается у 3,5% хитозана с низкой вязкостью.

2. Наименьшей растекаемостью обладают образцы на основе 1% карбопола ETD 2020 с концентрацией меда 50%. Наибольшая растекаемость отмечена у 3,5% хитозана с низкой вязкостью, что делает его нежелательным кандидатом для основы трансдермального покрытия.

3. В целях достижения оптимального по вязкостным характеристикам и растекаемости покрытия рекомендовано в дальнейшем рассмотреть для исследования смешанный гидрогель из карбопола 940 и низковязкого хитозана.

4. Наилучшая сорбционная емкость через 1 ч после начала испытания и через 3 ч продемонстрирована у образца на основе 3,5% низковязкого хитозана с концентрацией меда 25%.

5. Наилучший результат высвобождения меда продемонстрировал образец на основе 10% низковязкого хитозана с концентрацией меда 50%. Образец на основе 3,5% низковязкого и высоковязкого хитозана оказался непригодным для исследования.

6. Наиболее перспективными для дальнейшего изучения образцами по результатам исследования антибактериальных свойств признаны гидрогели на основе хитозана.

7. На основании исследования физико-химических показателей данных гидрогелей, а также их антибактериальных свойств может быть рекомендовано провести испытания смешанного гидрогеля на основе карбопола 940 и 3,5% низковязкого хитозана.

8. В результате сравнительного анализа было выявлено, что образцы гидрогелей с концентрацией меда 75% не проходят испытание на стабильность, что делает невозможным их применение в качестве терапевтической системы доставки.

Литература / References

- Bibire T, Panainte AD, Yilmaz CN, Timofte DV, Danila R, Bibire N, et al. Dexketoprofen-Loaded Alginate-Grafted Poly(N-vinylcaprolactam)-Based Hydrogel for Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(7):3051. <https://doi.org/10.3390/ijms26073051>
- Surowiecka A, Struzyna J, Winiarska A, Korzeniowski T. Hydrogels in Burn Wound Management—A Review. *Gels*. 2022;8:122. <https://doi.org/10.3390/gels8020122>
- Yao Y, Zhang A, Yuan C, Chen X, Liu Y. Recent trends on burn wound care: Hydrogel dressings and scaffolds. *Biomaterials Science*. 2021;9(13):4523–40. <https://doi.org/10.1039/d1bm00411e>
- Chornopyschuk R, Nagaichuk V, Gerashchenko I, Nazarchuk H, Kukolevska O, Choropyschuk N, et al. Antimicrobial properties of a new polymeric material based on poly (2-hydroxyethyl methacrylate). *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. 2022;93(1):e2022012.
- Romero-Antolin JA, Gomez-Cerezo N, Manzano M, Pablos JL, Valet-Regi M. Anti-inflammatory and Antibacterial Hydrogel Based on a Polymerizable Ionic Liquid. *Acta Biomaterialia*. 2025;196:78–92. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.03.015>
- Maikovich O, Nosova N, Bukartyk N, Fihurka N, Ostapiv D, Samaryk V, et al. Gelatin-based hydrogel with antiseptic properties: synthesis and properties. *Applied Nanoscience*. 2023;13(12):7611–23. <https://doi.org/10.1007/s13204-023-02956-6>
- Amanzholykyz A, Zhumagaliyeva S, Sultanova N, Abilov Z, Ongalbek D, Donbayeva E, et al. Hydrogel Delivery System for Biological Active Substances: Properties and the Role of HPMC as a Carrier. *Molecules*. 2025;30(6):1354. <https://doi.org/10.3390/molecules30061354>
- Li M, Qu H, Li Q, Lu S, Wu Y, Tang Z, et al. A carboxymethyl cellulose/chitosan-based hydrogel harvests robust adhesive, on-demand detachment and self-healing performances for deep burn healing. *Chemical Engineering Journal*. 2024;498:155552. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.155552>
- Nweze JA, Olovo CE, Nweze EI, Okechukwu OJ, Chidebelu P. Therapeutic Properties of Honey. In: de Toledo VA, Chambo ED, editors. *Honey Analysis: New Advances and Challenges*. London: IntechOpen; 2020:17–39. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86416>
- Albaridi NA. Antibacterial Potency of Honey. *International Journal of Microbiology*. 2019:1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/2464507>
- Sayadi SA, Zohdi RM, Shamshuddin NSS, Khairy MS, Hasan NA, Yasin AS, et al. Antifungal activity of selected Malaysian honeys: a comparison with Manuka honey. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2015;3(7):539–42.
- Francois AE, Gbaguidi B, Paraiso AA, Dah-Nouvlessounon D, Goubalan E, Baba-Moussa F, et al. Polyphenolic profile, and antioxidant and antifungal activities of honey products in Benin. *African Journal of Microbiology Research*. 2018;12(1):9–18. <https://doi.org/10.5897/AJMR2017.8749>
- Khan RU, Naz S, Abudabos AM. Towards a better understanding of the therapeutic applications and corresponding mechanisms of action of honey. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(36):27755–66. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0567-0>
- Talebi M, Talebi M, Farkhondeh T, Samarghandian S.

- Molecular mechanism-based therapeutic properties of honey. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110590. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110590>
15. Tashkandi H. Honey in wound healing: An updated review. *Open Life Sciences*. 2021;16(1):1091–100. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0084>
 16. Bahari N, Hashim N, Akim AM, Maringgal B. Recent Advances in Honey-Based Nanoparticles for Wound Dressing: A Review. *Nanomaterials*. 2022;12(15):2560. <https://doi.org/10.3390/nano12152560>
 17. Molan P.C. Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2001;2(1):13–9. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102010-00003>
 18. El-Kased RF, Amer RI, Attia D, Elmazar MM. Honey-Based Hydrogel: In Vitro and In Vivo Evaluation for Burn Wound Healing. *Scientific Reports*. 2017;7:9692. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08771-8>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Н. Карпина — наработка образцов, исследование их физико-химических свойств, интерпретация полученных результатов; Е.В. Федотова — контроль в процессе планирования и проведения исследования, сбор и анализ данных для работы, написание черновика рукописи, создание и подготовка рукописи; Ф.Ф. Зарипова — исследование антибактериальных свойств образцов *in vitro*, критический анализ черновика рукописи, внесение замечаний и исправлений; Д.В. Криворотов — сбор и анализ данных для работы, критический анализ работы на предмет научной новизны; А.С. Радилов — постановка задачи исследования, предоставление доступа к необходимым для исследования материалам, реагентам, веществам, лабораторным образцам, дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации.

ОБ АВТОРАХ

Карпина Екатерина Николаевна
<https://orcid.org/0009-0008-1811-2453>
karpinaekaterina@gmail.com

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

Зарипова Фалия Фуатовна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4196-1882>
faliabio@yandex.ru

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

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



Научно-практический рецензируемый журнал
ФМБА России
extrememedicine.ru