

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ БИОМЕДИЦИНА

Журнал ФМБА России



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ
РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**



ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИЯ

Ответственный
редактор

Лилия Корсун, к.б.н.

Редакторы

Ольга Лалыменко, к.м.н.
Мария Хрущева, к.х.н.

Редактор перевода

Александр Бирюзов

Литературный редактор

Ольга Зеленова, к.пед.н.

Технический редактор,
дизайн

Мария Побережная

Адрес редакции

119121, Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1
+7 (495) 540-61-71 (доб.: 4190, 4191, 4192)
extrememedicine@cspsfmba.ru; www.extrememedicine.ru

Исполнитель

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

Типография

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

Тираж

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

30.04.2026

Дата выхода в свет

29.06.2026

Подписной индекс

в каталоге Урал-Пресс — 015598 (Экстремальная
биомедицина), 015599 (Extreme Medicine);
в каталоге Книга-сервис — 45101 (Экстремальная
биомедицина), 28044 (Extreme Medicine)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-91259 от 01.04.2026

Журнал индексируется в базах данных: Scopus,
Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),
CyberLeninka, RUSMED, и др.

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

Обложка: Изображение по запросу: «illustration, ferris
wheel, abandoned city, minimalism», сгенерированное
Побережной М.С. с использованием ИИ DeepAI

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Игорь Берзин, д.м.н., профессор

Дарья Крючко, д.м.н., доцент

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Всеволод Белоусов, д.б.н., профессор, член-корр. РАН

Антон Кескинов, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.В. Богомолов, д.т.н., профессор (Москва, Россия); А.Н. Бойко, д.м.н., профессор (Москва, Россия); В.Н. Болехан, д.м.н., доцент (Москва, Россия); И.В. Борисевич, д.м.н., профессор (Москва, Россия); А.Ю. Бушманов, д.м.н., профессор (Москва, Россия); Р. Валента, PhD, профессор (Вена, Австрия); С.Э. Восканян, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия); Н.А. Дайхес, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия); С.В. Дударенко, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); К.А. Зыков, д.м.н., профессор РАН, член-корр. РАН (Москва, Россия); Н.Н. Каркищенко, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия); Р.Р. Каспранский, к.м.н. (Москва, Россия); М.А. Лагарькова, д.б.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия); Ю.В. Лобзин, д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия); В.В. Никифоров, д.м.н., профессор (Москва, Россия); В.Н. Олесева, д.м.н., профессор (Москва, Россия); Р.В. Петров, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия); Б.А. Поляев, д.м.н., профессор (Москва, Россия); А.С. Радилов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); В.Л. Рейнюк, д.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия); В.Р. Рембовский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); С.В. Сидоренко, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия); С.В. Сидоркевич, д.м.н. (Москва, Россия); К.К. Стяжкин, д.б.н., профессор (Москва, Россия); А.В. Троицкий, д.м.н., профессор (Москва, Россия); А.Н. Усков, д.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия); И.Б. Ушаков, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия); М.Р. Хаитов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия); С.М. Юдин, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.В. Аклеев, д.м.н., профессор (Челябинск, Россия); С.А. Аракелов, к.б.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); В.П. Баклаушев, д.м.н., профессор (Москва, Россия); Н.В. Ефименко, д.м.н., профессор (Пятигорск, Россия); Е.В. Казакевич, д.м.н., профессор (Архангельск, Россия); В.П. Катунцев, д.м.н., профессор (Москва, Россия); В.А. Климанов, д.ф.-м.н., профессор (Москва, Россия); Д.В. Клинов, к.ф.-м.н. (Москва, Россия); И.П. Миннуллин, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); И.Г. Мосягин, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); О.М. Панасенко, д.б.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия); В.А. Рогожников, д.м.н., профессор (Москва, Россия); С.А. Сотниченко, д.м.н., (Владивосток, Россия); Т.Г. Суранова, к.м.н., доцент (Москва, Россия); Р.М. Тахауов, д.м.н., профессор (Северск, Россия); Н.К. Шандала, д.м.н., профессор (Москва, Россия); С.М. Шинкарев, д.т.н. (Москва, Россия); Г.А. Шипулин, к.м.н. (Москва, Россия); Т.В. Яковлева, д.м.н. (Москва, Россия)

Журнал издается с 1999 года, выходит 4 раза в год

Журнал входит в Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) — «Белый список» (уровень 1), а также в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и на соискание ученой степени доктора наук

Плата за публикацию статей и рецензирование рукописей не взимается

EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF FMBA OF 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

EDITORIAL STAFF

Executive Editor	Lilia Korsun , PhD
Editors	Olga Lalymenko , PhD Maria Khrushcheva , PhD
Translation Editor	Alexander Biryuzov
Literary Editor	Olga Zelenova , PhD
Technical Editor, design	Maria Poberezhnaya

Postal address of the editorial office

Pogodinskaya St. 1, bld. 10, Moscow 119121, Russia
+7 (495) 540-61-71 (доб.: 4190, 4191, 4192)
extrememedicine@csfmba.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

30 Apr. 2026

Date of publication

29 June 2026

Subscription codes

Ural-Press agency catalogue: 015598 (In Russ.), 015599 (Eng.);
Kniga-servis catalogue: 45101 (In Russ.), 28044 (Eng.)

The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS7-91259 dated 1 Apr. 2026

The journal is indexed in the following databases: Scopus, Russian Index of Science Citation (RISC), CyberLeninka, RUSMED, etc.

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

Cover: Image by prompt: «illustration, ferris wheel, abandoned city, minimalism,» generated by M.S. Poberezhnaya using DeepAI

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

EDITOR-IN-CHIEF

Veronika Skvortsova, DSc, professor, member of the RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Igor Berzin, DSc, professor
Daria Kryuchko, DSc

SCIENTIFIC EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

A.V. Bogomolov, DSc, professor (Moscow, Russia); A.N. Boyko, DSc, professor (Moscow, Russia); W.N. Bolekhan, DSc, docent (Moscow, Russia); I.V. Borisevich, DSc, professor (Moscow, Russia); A.Y. Bushmanov, DSc, professor (Moscow, Russia); R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria); S.E. Voskanyan, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); N.A. Daikhes, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); S.V. Dudarenko, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); K.A. Zykov, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); N.N. Karkischenko, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); R.R. Kaspranskiy, PhD (Moscow, Russia); M.A. Lagarkova, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); Y.V. Lobzin, member of the RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); V.V. Nikiforov, DSc, professor (Moscow, Russia); V.N. Olesova, DSc, professor (Moscow, Russia); R.V. Petrov, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); B.A. Polyayev, DSc (Moscow, Russia); A.S. Radilov, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); V.L. Rejniuk, DSc, docent (Saint-Petersburg, Russia); V.R. Rembovsky, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); S.V. Sidorenko, member of the RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); S.V. Sidorkevich, DSc (Moscow, Russia); K.K. Styazhkin, DSc, professor (Moscow, Russia); A.V. Troitsky, DSc, professor (Moscow, Russia); A.N. Uskov, DSc, docent (Saint-Petersburg, Russia); I.B. Ushakov, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); M.R. Khaitov, member of the RAS, DSc, professor (Moscow, Russia); S.M. Yudin, DSc, professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

A.V. Akleev, DSc, professor (Chelyabinsk, Russia); S.A. Arakelov, PhD, professor (Saint-Petersburg, Russia); V.P. Baklaushev, DSc, professor (Moscow, Russia); N.V. Efimenko, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia); E.V. Kazakevich, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia); V.P. Katuntsev, DSc, professor (Moscow, Russia); V.A. Klimanov, DSc, professor (Moscow, Russia); D.V. Klinov, PhD (Moscow, Russia); I.P. Minnullin, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); I.G. Mosyagin, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia); O.M. Panasenkov, DSc, member of the RAS, professor (Moscow, Russia); V.A. Rogozhnikov, DSc, (Moscow, Russia); S.A. Sotnichenko, DSc (Vladivostok, Russia); T.G. Suranova, PhD, docent (Moscow, Russia); R.M. Takhauov, DSc, professor (Seversk, Russia); N.K. Shandala, DSc, professor (Moscow, Russia); S.M. Shinkarev, DSc (Moscow, Russia); G.A. Shipulin, PhD (Moscow, Russia); T.V. Yakovleva, DSc (Moscow, Russia)

Published since 1999, the journal is issued quarterly

The journal is included in the Unified State List of Scientific Publications ("White List") and the List of peer-reviewed scientific publications that the State Commission for Academic Degrees and Titles recommends for publishing the main scientific results of theses for Candidate of Science and Doctor of Science degrees

There is no fee for publishing articles and reviewing manuscripts

ГЛАВНАЯ ТЕМА:

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ
РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИМедико-биологические последствия аварии
на Чернобыльской АЭС (1986–2026)

В.И. Скворцова, А.Д. Каприн, И.К. Романович, И.В. Борисевич,
С.А. Иванов, Ю.Д. Удалов, И.А. Берзин, А.А. Аклейев,
Ю.Р. Ахмадуллина, Е.А. Блинова, А.А. Братилова, А.Ю. Бушманов,
И.А. Галстян, В.К. Иванов, М.В. Кончаловский, О.С. Кравцова,
И.С. Кузнецова, М.А. Максюттов, Н.А. Метляева, С.Ф. Соснина,
Ю.В. Царева, С.Ю. Чекин, С.М. Шинкарев, О.В. Щербатых,
Л.А. Юнанова, А.В. Аклейев

Разработка критериев для сортировки облученных
лиц на основе анализа дикентрических хромосом:
пилотное исследование

Ю.Р. Ахмадуллина, Я.В. Кривошапова, А.В. Куприянова

Ранние и отдаленные изменения сенсомоторных
показателей при фракционированном гамма-облучении
в эксперименте

Н.И. Атаманюк, Н.А. Обвинцева, И.А. Шапошникова, С.С. Андреев,
Е.А. Прякин

Особенности динамики общей смертности населения
Озерского городского округа в период пандемии
COVID-19

М.В. Осипов

Вычислительный фантом для дозиметрии красного
костного мозга для 15-летних юношей и девушек

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

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Влияние заплывов в ледяной воде на проводящую
систему сердца и вегетативную регуляцию у пловцов
зимнего плавания

Т.И. Баранова, Ю.В. Украинцева, М.А. Карпова, Т.В. Рыбьякова,
А.Д. Ванькова, А.А. Тolegen, М.С. Тарасова, М.Г. Оганнисян

Параметры метаболизма костной ткани и гормональные
характеристики несовершеннолетних спортсменов
с функциональным гипогонадизмом

Е.П. Исаева, П.Л. Окороков, С.А. Столярова, И.В. Зябкин, М.Р. Исаев

Анализ показателей крови у спортсменов с учетом
уровня гематокрита

Ж.В. Гришина, Н.С. Гладышев, Г.А. Макарова, С.О. Ключников,
И.Е. Бушуева

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ БИОМЕДИЦИНА

Биоинженерный скаффолд на основе гидрогеля
для регенерации мышц

М.М. Боброва, А.Л. Лусс, П.П. Куликов, И.С. Фадеева, А.С. Сенотов,
В.В. Минайчев, А.Ю. Тетерина, М.И. Кобякова, А.А. Кескинов

Особенности локального биоинтерфейса
при интеграции трикотажной никелид-титановой сетки
в поперечнополосатую мышечную ткань

Е.Б. Топольницкий, Н.А. Шефер, Е.С. Марченко, Т.И. Фомина,
А.С. Гарин

НЕЙРОТЕХНОЛОГИИ

Перспективы разработки терапии глиобластомы
с применением редокс-таргетирующих препаратов:
описательный обзор

Т.К. Булгаков, Л.А. Старцева, М.Ю. Кордюкова, Е.К. Шевченко,
В.В. Белоусов

MAIN TOPIC:

MEDICAL AND BIOLOGICAL ISSUES
IN RADIATION SAFETY161 Medical and biological impacts of Chernobyl NPP accident
(1986–2026)

V.I. Skvortsova, A.D. Kaprin, I.K. Romanovich, I.V. Borisevich,
S.A. Ivanov, Yu.D. Udalov, I.A. Berzin, A.A. Akleyev, Yu.R. Akhmadullina,
E.A. Blinova, A.A. Bratilova, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, V.K. Ivanov,
M.V. Konchalovsky, O.S. Kravtsova, I.S. Kuznetsova, M.A. Maksyutov,
N.A. Metlyayeva, S.F. Sosnina, Yu.V. Tsareva, S.Yu. Chekin, S.M. Shinkarev,
O.V. Shcherbatykh, L.A. Yunanova, A.V. Akleyev

178 Development of criteria for triage of exposed individuals
based on dicentric chromosome analysis: A pilot study

Yu.R. Akhmadullina, Ya.V. Krivoshchapova, A.V. Kupriyanova

187 Early and long-term alterations in sensorimotor parameters
following fractionated gamma irradiation in an experimental
setting

N.I. Atamanyuk, N.A. Obvintseva, I.A. Shaposhnikova, S.S. Andreev,
E.A. Pryakhin

197 Features of the overall mortality dynamics in the population
of Ozersk urban district during the COVID-19 pandemic

M.V. Osipov

205 Computational phantom for red bone marrow dosimetry
in 15-year-old adolescents

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

SPORTS MEDICINE

215 Impact of ice-water swims on cardiac conduction and
autonomic regulation in winter swimmers

T.I. Baranova, Yu.V. Ukraintseva, M.A. Karpova, T.V. Rybyakova,
A.D. Vankova, A.A. Tolegen, M.S. Tarasova, M.G. Ogannisyan

226 Parameters of bone tissue metabolism and hormonal
characteristics in adolescent athletes with functional
hypogonadism

E.P. Isaeva, P.L. Okorokov, S.A. Stolyarova, I.V. Zabkin, M.R. Isaev

234 Analysis of blood parameters in athletes taking into account
hematocrit levels

Zh.V. Grishina, N.S. Gladyshev, G.A. Makarova, S.O. Klyuchnikov,
I.E. Bushueva

REGENERATIVE BIOMEDICINE

242 Bioengineered hydrogel-based scaffold for muscle
regeneration

M.M. Bobrova, A.L. Luss, P.P. Kulikov, I.S. Fadeeva, A.S. Senotov,
V.V. Minaychev, A.Yu. Teterina, M.I. Kobayakova, A.A. Keskinov

250 Features of a local biointerface formed upon integration
of a knitted nickel-titanium mesh into striated muscle tissue

E.B. Topolnitskiy, N.A. Shefer, E.S. Marchenko, T.I. Fomina, A.S. Garin

NEUROTECHNOLOGY

258 Prospects for developing glioblastoma therapy using redox-
targeting drugs: a narrative literature review

T.K. Bulgakov, L.A. Startseva, M.Yu. Kordyukova, E.K. Shevchenko,
V.V. Belousov

Модели машинного обучения для стратификации тяжести черепно-мозговой травмы на основе временной динамики интерлейкина-6
Е.И. Балакин, К.А. Юрку, К.А. Мальсагова, Т.В. Буткова, А.Л. Кайшева, В.И. Пустовойт

ТОКСИКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Изучение процессов биотрансформации и фармакологической активности виолуровых кислот и их метаболитов в экспериментах *in vivo*
К.А. Краснов, К.А. Феклистова, А.А. Краснова, С.С. Гафт, В.Т. Папп, М.В. Мелихова, Н.А. Белякова

Экспериментальное обоснование подходов к применению панкурония бромида для коррекции миастенического синдрома при отравлениях антихолинэстеразными ядами
М.А. Тюнин, Н.С. Ильинский, С.В. Чепур, В.А. Мацейчик, Е.Ю. Ижорская

Механизмы потенцирования тепловым стрессом летального действия фентанила на крыс
Ю.Ю. Ивницкий, Е.О. Демидова, О.А. Вакуненко, Е.А. Золотоверхая, А.И. Головко

АВИАЦИОННАЯ И КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Перспективы применения айтрекинга в диагностике функционального состояния летчика
О.А. Анненков, А.А. Благинин, Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников, С.П. Ляшедько

Взаимосвязь кардиомаркеров NT-proBNP и ST2 с функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы в условиях антиортостатической гипокинезии
О.В. Попова, Д.Н. Каширина, Л.С. Стулова, Л.Х. Пастушкова, И.М. Ларина, В.Б. Русанов

ПРОМЫШЛЕННАЯ МЕДИЦИНА

Оценка эффективности медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у рабочих горнодобывающей промышленности
И.В. Яцына, И.В. Астахова

267 Machine learning models for stratifying traumatic brain injury severity based on interleukin-6 temporal dynamics
E.I. Balakin, K.A. Yurku, K.A. Malsagova, T.V. Butkova, A.L. Kaysheva, V.I. Pustovoit

TOXICOLOGY & CLINICAL PHARMACOLOGY

277 Investigation of biotransformation processes and pharmacological activity of violuric acids and their metabolites in *in vivo* experiments
K.A. Krasnov, K.A. Feklistova, A.A. Krasnova, S.S. Gaft, V.T. Papp, M.V. Melikhova, N.A. Belyakova

287 Experimental validation of approaches to pancuronium bromide use for correction of myasthenic syndrome in anticholinesterase poisoning
M.A. Tyunin, N.S. Ilinskii, S.V. Chepur, V.A. Matseychik, E.Yu. Izhorskaya

297 Mechanisms of heat stress potentiation of fentanyl lethality in rats
Yu.Yu. Ivnitsky, E.O. Demydova, O.A. Vakunenkova, E.A. Zolotoverkhaja, A.I. Golovko

AEROSPACE & MARITIME MEDICINE

306 Prospects for applying eye tracking in functional state assessment of pilots
O.A. Annenkov, A.A. Blaginin, E.V. Ivchenko, D.V. Ovchinnikov, S.P. Lyashedko

315 Interrelationship of NT-proBNP and ST2 cardiac biomarkers with cardiovascular functional parameters under conditions of head-down bed rest
O.V. Popova, D.N. Kashirina, L.S. Stulova, L.K. Pastushkova, I.M. Larina, V.B. Rusanov

OCCUPATIONAL MEDICINE

322 Efficacy of medical preventive measures for skin lesions in mining industry workers
I.V. Yatsyna, I.V. Astakhova

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-510>

УДК 539.1.047:613.648.4:614.876



Посвящается нашим великим учителям А.К. Гуськовой, Л.А. Ильину, П.В. Рамзаеву и А.Ф. Цыбу

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС (1986–2026)

В.И. Скворцова¹, А.Д. Каприн², И.К. Романович³, И.В. Борисевич¹, С.А. Иванов², Ю.Д. Удалов⁴, И.А. Берзин¹, А.А. Аклеев^{5,6}, Ю.Р. Ахмадуллина^{6,7}, Е.А. Блинова^{6,7}, А.А. Братилова³, А.Ю. Бушманов⁴, И.А. Галстян⁴, В.К. Иванов², М.В. Кончаловский⁴, О.С. Кравцова³, И.С. Кузнецова⁶, М.А. Максюттов², Н.А. Метляева⁴, С.Ф. Соснина⁶, Ю.В. Царева⁶, С.Ю. Чекин², С.М. Шинкарев⁴, О.В. Щербатых⁴, Л.А. Юнанова⁴, А.В. Аклеев^{6,7}

¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Обнинск, Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

⁵ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁶ Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

⁷ Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

В работе представлены результаты сорокалетних наблюдений за состоянием здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Рассмотрены проблемы организации радиационно-гигиенического и медицинского мониторинга после аварии на территории Российской Федерации. Представлены данные по оценке детерминированных эффектов у аварийных работников АЭС, которые подверглись в первые дни после аварии острому внешнему облучению в высоких дозах, включая летальные; методы лечения острой лучевой болезни и ее исходы. Предметом радиобиологического и эпидемиологического рассмотрения в статье также являются отдаленные канцерогенные и нераковые эффекты у ликвидаторов последствий аварии, участвовавших в аварийно-восстановительных работах в 1986–1990 гг., а также у населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, которые подверглись длительному сочетанному (внешнему и внутреннему) радиационному воздействию в широком диапазоне доз. Отдельно рассматриваются последствия аварии для здоровья потомков облученных людей, включая внутриутробно облученных.

Ключевые слова: Чернобыльская АЭС; авария; ликвидаторы; население; острая лучевая болезнь; радиационный риск; отдаленные эффекты; биомаркеры

Для цитирования: Скворцова В.И., Каприн А.Д., Романович И.К., Борисевич И.В., Иванов С.А., Удалов Ю.Д. и др. Медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС (1986–2026). *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):161–177. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-510>

Финансирование: работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 гг. и на период до 2035 г.» (ФЦП ЯРБ-2).

Благодарности: авторы благодарят помощника генерального директора Гарбузову А.Ю. и руководителя группы международных связей Южно-Уральского федерального научно-клинического центра медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства Котову Н.С. за помощь в подготовке статьи.

✉ Аклеев Александр Васильевич akleyev@urcrn.ru

Статья поступила: 15.04.2026 **После доработки:** 20.04.2026 **Принята к публикации:** 21.04.2026 **Online first:** 24.04.2026

Dedicated to our great teachers: A.K. Gus'kova, L.A. Il'in, P.V. Ramzaev, and A.F. Tsyb

MEDICAL AND BIOLOGICAL IMPACTS OF CHERNOBYL NPP ACCIDENT (1986–2026)

Veronika I. Skvortsova¹, Andrey D. Kaprin², Ivan K. Romanovich³, Igor V. Borisevich¹, Sergey A. Ivanov², Yuri D. Udalov⁴, Igor A. Berzin¹, Andrey A. Akleyev^{5,6}, Yulia R. Akhmadullina^{6,7}, Evgenia A. Blinova^{6,7}, Anzhelika A. Bratlova³, Andrey Yu. Bushmanov⁴, Irina A. Galstyan⁴, Viktor K. Ivanov², Mikhail V. Konchalovsky⁴, Olga S. Kravtsova³, Irina S. Kuznetsova⁶, Marat A. Maksyutov², Nelya A. Metlyayeva⁴, Svetlana F. Sosnina⁶, Yulia V. Tsareva⁶, Sergey Yu. Chekin², Sergey M. Shinkarev⁴, Olga V. Shcherbatykh⁴, Lubov' A. Yunanova⁴, Alexander V. Akleyev^{6,7}

¹ Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

³ Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Saint-Petersburg, Russia

⁴ State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁶ Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics, Ozersk, Russia

⁷ Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

The paper presents the results of a 40-year follow-up of the health status of people exposed due to radiation accident at Chernobyl Nuclear Power Plant (NPP). The issues of radiation hygienic and medical monitoring implementation following Chernobyl NPP disaster in the Russian Federation are considered. Findings of the assessment of deterministic effects, including the lethal ones, in Chernobyl NPP personnel who were affected by high-dose acute external exposure in the first days after the accident are discussed together with the treatment modalities of acute radiation syndrome and its outcomes. Another subject of radiobiological and epidemiological study is long-term cancer and non-cancer effects in nuclear disaster clean-up workers who took part in emergency and recovery operations in 1986–1990 and in residents of the radioactively contaminated territories who were affected by long-term combined (external and internal) radiation exposure at a wide dose range. Health effects for the exposed population offspring, including in utero exposed individuals, are considered separately.

Keywords: Chernobyl NPP; accident; cleanup workers; population, acute radiation syndrome; radiation risk; long-term effects; biomarkers

For citation: Skvortsova V.I., Kaprin A.D., Romanovich I.K., Borisevich I.V., Ivanov S.A., Udalov Yu.D., et al. Medical and biological impacts of Chernobyl NPP accident (1986–2026). *Extreme Medicine*. 2026;28(2):161–177. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-510>

Funding: the work was carried out within the framework of the Federal Target Program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the Period up to 2035” (FTP NRS-2).

Acknowledgements: the authors would like to thank A.Yu. Garbuzova, Assistant to the General Director, and N.S. Kotova, Head of the International Relations Group at the South Ural Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics, for their assistance in preparing this article.

✉ Alexander A. Akleyev akleyev@urcrm.ru

Received: 15 Apr. 2026 **Revised:** 20 Apr. 2026 **Accepted:** 20 Apr. 2026 **Online first:** 24 Apr. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Произошедшая 40 лет назад авария на Чернобыльской АЭС стала не только источником самого большого в истории неконтролируемого выброса радиоактивных веществ в окружающую среду, но и самым масштабным проектом по ликвидации ее последствий, в котором приняли участие более 500 тыс. военных и работников различных специальностей и ведомств СССР. После аварии государством были предприняты неординарные меры сначала по ликвидации последствий аварии, а затем и по медико-социальной защите и реабилитации облученных людей. После принятия в 1991 г. Федерального закона № 1244-1 «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС»¹ ликвидаторам 1986–1990 гг. и их детям, родившимся после аварии, а также жителям радиоактивно загрязненных территорий (РЗТ) было гарантировано оказание бесплатной медицинской помощи и обязательное специальное медицинское наблюдение в течение всей жизни. В соответствии с законом облученные люди получили право

на компенсации за причиненный их здоровью ущерб и льготы за повышенный риск развития неблагоприятных последствий для здоровья.

В рамках ряда государственных и федеральных целевых программ выполнялись научные исследования и медико-гигиенические мероприятия по реабилитации облученных людей и жителей РЗТ, направленные на улучшение здоровья, качества и условий жизни облученных людей.

После аварии специалисты прогнозировали многочисленные и самые разнообразные последствия для здоровья облученных людей. Сорок лет, прошедшие после аварии, позволяют подвести некоторые итоги многолетних медицинских наблюдений за облученными людьми и их потомками и сделать заключение о медико-биологических последствиях этой трагедии.

Результаты медицинского наблюдения за людьми, облученными вследствие аварии, и проведенные исследования представляют собой значительный научный потенциал, который позволяет получить принципиально новое знание о радиационных эффектах у человека и механизмах их развития.

¹ Закон РФ от 15.05.1991 № 1244-1 «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС».

Анализ медико-биологических эффектов проводился для трех сценариев облучения человека: острому общему внешнему облучению в высоких дозах, которому подверглись аварийные работники на территории Чернобыльской электростанции в ночь 26 апреля 1986 г.; ликвидаторы последствий аварии 1986–1990 гг., подвергшиеся пролонгированному, преимущественно внешнему облучению в диапазоне малых и промежуточных доз; население РЗТ, которое подверглось хроническому сочетанному (внешнему и внутреннему) общему облучению в диапазоне малых доз, тогда как дозы внутреннего облучения щитовидной железы (ЩЖ) в ряде случаев были высокими. Значительный интерес представляло и состояние здоровья потомков людей, облученных в результате чернобыльской аварии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Медицинский менеджмент и последствия облучения аварийных работников

Наибольшие дозы получили примерно 600 аварийных работников (сотрудники станции и пожарные), которые подверглись острому облучению в высоких дозах, включая летальные, в первые дни после аварии. Преобладающее воздействие было связано с внешним гамма-облучением всего тела при высокой мощности дозы бета-излучения на поверхность кожи, облучение нейтронами и поступление в организм радионуклидов ингаляционным путем было незначительным.

В первые часы после аварии медицинскую помощь пострадавшим оказывал дежурный персонал здравпункта Чернобыльской АЭС и скорой медицинской помощи, а через 12 ч после аварии к работе приступила аварийная радиологическая бригада клиники Института биофизики МЗ СССР* (далее — ИБФ), которая оценила радиационную обстановку и провела медицинскую сортировку облученных аварийных работников для решения вопроса о необходимости и сроках оказания специализированной медицинской помощи.

После сортировки пострадавших с подозрением на острую лучевую болезнь (ОЛБ) спецрейсами самолетов доставили в клинику ИБФ. За двое суток было госпитализировано 129 облученных человек, из которых у 84 диагностирована ОЛБ средней, тяжелой и крайне тяжелой степени. В клинике цитогенетическими методами была проведена верификация доз облучения [1]. Активность инкорпорированных радионуклидов измеряли с помощью счетчиков излучений человека² [2]. Дозы облучения пациентов с ОЛБ от внешнего гамма-излучения во всем теле и красном костном мозге составили 0,8–16 Гр. Дозы на кожу от бета-излучения, оцененные у восьми пациентов с ОЛБ, в 10–30 раз превышали дозы на все тело от внешнего излучения и достигали 400–500 Гр³.

Из 134 пациентов, у которых была верифицирована ОЛБ, 28 человек умерли в течение первых четырех

месяцев. Основной причиной смерти являлся острый костномозговой синдром, вызванный воздействием высоких доз гамма-излучения. Непосредственными причинами смерти явились инфекционные осложнения, интоксикация и прогрессирующая полиорганная недостаточность [3]. Еще два аварийных работника умерли вскоре после аварии от полученных травм [4].

Аллогенная трансплантация костного мозга была проведена тринадцати пациентам, еще шести пациентам были пересажены эмбриональные клетки печени человека. Все они умерли, за исключением одного пациента, у которого, как впоследствии выяснилось, восстановилась деятельность собственного костного мозга, что привело к отторжению трансплантата. В трех случаях летальный исход мог быть связан с неудачной трансплантацией костного мозга. По результатам лечения пациентов с ОЛБ был сделан вывод, что трансплантация костного мозга показана только пациентам с необратимым угнетением гемопоэза, вызываемым острым общим относительно равномерным гамма-облучением в дозах 8–10 Гр [4, 5].

Все пациенты с костномозговым синдромом тяжелой и крайне тяжелой степени имели лучевые поражения кожи, которые усугубляли угнетение гемопоэза, особенно в случаях повреждения 50% поверхности тела, и осложнялись инфекцией. Предполагается, что повреждения кожи сыграли основную роль, по крайней мере, в девятнадцати летальных исходах, и значительно утяжеляли течение ОЛБ [2, 6]. Пациентам, кожа которых не заживала в течение 50–60 дней, проводили пересадку кожи. Желудочно-кишечный синдром был отмечен у пятнадцати пациентов, а радиационный пневмонит — у восьми.

Последующее длительное наблюдение за лицами, перенесшими ОЛБ, показало практически полное восстановление кроветворения в течение нескольких месяцев после облучения, тогда как восстановление иммунной системы занимало по крайней мере полгода, а полная нормализация Т-клеточного иммунитета заняла несколько лет.

Основными отдаленными медицинскими последствиями ОЛБ были радиационно-индуцированные поражения кожи и катаракта. Повреждения кожи зависели от дозы облучения и степени тяжести ОЛБ и проявлялись от легких дегенеративных изменений до развития грубых рубцов и язв. Так, в период 1990–1996 гг. 15 человек, имевших обширные поражения кожи, подверглись хирургическому лечению. У многих пациентов со средней и тяжелой степенью ОЛБ в первые несколько лет после аварии развилась радиационная катаракта.

Большинство мужчин, перенесших ОЛБ, имели нарушения половой функции вплоть до 1996 года, однако в течение первых пяти лет после аварии у некоторых из них родилось 14 здоровых детей.

В первое десятилетие после аварии у людей, перенесших ОЛБ, регистрировали высокую распространенность заболеваний нервной системы,

* В настоящее время клиника Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

² Ильин ЛА, ред. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. М.: ИздАТ; 2001.

³ Барабанова АВ, Баранов АЕ, Бушманов АЮ, Гуськова АК. Радиационные поражения человека: избранные клинические лекции, методическое пособие. М.: Слово; 2007.

сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний. Однако их частота не коррелировала со степенью тяжести ОЛБ, что свидетельствует скорее о нерадиационной природе заболеваний.

Среди причин смерти в отдаленные сроки наблюдения преобладали общесоматические заболевания системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, реже — онкологические заболевания [7]. Принимая во внимание стохастический характер патологии, приведшей к летальному исходу лиц, перенесших ОЛБ, взаимосвязь причин смерти в отдаленные сроки с радиационным воздействием не является очевидной. Случаи смерти, по-видимому, были обусловлены нерадиационными причинами.

Медико-биологические последствия облучения ликвидаторов аварии

Как отмечено ранее, в ликвидации последствий аварии, а затем и в восстановительных работах приняли участие более 500 тыс. различных специалистов. Июнь 1986 г. стал началом формирования Всесоюзного распределенного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию, который включал ликвидаторов чернобыльской аварии и впоследствии стал основой Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [8, 9].

Радиационный мониторинг и дозы облучения ликвидаторов. Выброс радиоактивных веществ из разрушенного реактора начался 26 апреля 1986 г. и, по некоторым оценкам, продолжался 10–15 дней. Короткоживущие радионуклиды (^{131}I , $^{103,106}\text{Ru}$, ^{144}Ce , ^{140}Ba и др.) сыграли роль основных дозовых факторов на ранней стадии аварии. Позднее все большую роль в формировании дозы играли радиоизотопы цезия (^{137}Cs , ^{134}Cs) и значительно меньшую — стронция (^{90}Sr). Радиоизотопы трансурановых элементов ($^{238,239,240,241}\text{Pu}$, ^{241}Am) хотя и присутствовали в радиоактивных выбросах, но их вклад в суммарную дозу невелик [10]. Основным путем облучения ликвидаторов являлось внешнее гамма-излучение от радиоактивных веществ, выпавших на почву и поверхности зданий.

Дозиметрический контроль ликвидаторов в массовом порядке был организован примерно через месяц после аварии [11]. Даже у ликвидаторов, командированных от предприятий Министерства среднего машиностроения (в настоящее время ГК «Росатом»), менее половины работников были обеспечены индивидуальными дозиметрами [12]. Решением Правительственной комиссии СССР от 28 мая 1986 г. индивидуальный дозиметрический контроль (ИДК) был поручен трем ведомствам: Министерству обороны СССР, Министерству среднего машиностроения и Министерству энергетики. Самостоятельно до сентября 1987 г. дозиметрический контроль осуществляли также МВД СССР и КГБ СССР. На ИДК с 1986 г. состояли работники более 600 организаций из 49 министерств и ведомств СССР. Наибольшая численность ликвидаторов приходилась на подразделения Министерства энергетики СССР [12].

Собранные в НРЭР дозиметрические данные можно разделить на три типа:

- значения индивидуального дозиметра, находившегося у конкретного ликвидатора;
- значения групповых доз по показаниям индивидуального дозиметра, находившегося у одного из членов группы;
- оценки маршрутных доз, основанные на средней мощности экспозиционной дозы в зоне проведения работ и времени пребывания в ней группы лиц.

В настоящее время 142,9 тыс. участников ликвидации аварии имеют информацию о полученных в зоне аварии дозах внешнего облучения, что составляет 71,4% от общего числа ликвидаторов, зарегистрированных в НРЭР. Для сравнения: в японском регистре выживших после атомной бомбардировки городов Хиросимы и Нагасаки из 120,3 тыс. зарегистрированных данные о реконструированных индивидуальных дозах имеют 86,6 тыс. лиц (72,0%). Анализ качества дозиметрических данных ликвидаторов, внесенных в НРЭР, показал, что явных противоречий между параметрами радиационной обстановки в зонах радиоактивного загрязнения, характером проведенных работ и занесенными в регистр дозами не обнаружено. Кроме того, статистический анализ дозиметрических данных ликвидаторов, зарегистрированных в НРЭР, показал незначительную по численности долю лиц, дозы которых не обладают приемлемой степенью достоверности [12].

Период радиационного воздействия на ликвидаторов был ограничен несколькими месяцами [9]. Накопленная средняя доза внешнего облучения ликвидаторов всех годов въезда в зону аварии составила 106 мГр. Ликвидаторы 1986 г. въезда в зону аварии получили в среднем в полтора раза более высокую дозовую нагрузку (более 150 мГр). Распределение средней мощности дозы облучения ликвидаторов, получивших дозу более 150 мГр, имело логнормальное распределение со средним значением около 3 мГр/сут. В связи с установленным нормативом предела облучения при ликвидации радиационных аварий суммарные дозы облучения 97,5% ликвидаторов не превышали 250 мГр.

Мониторинг состояния здоровья и жизненный статус. НРЭР представляет собой государственную информационную систему персональных данных лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий и инцидентов, ядерных испытаний, созданную в целях обеспечения учета изменений состояния здоровья таких лиц в течение всей их жизни. В соответствии с российским законодательством в НРЭР регистрируются граждане Российской Федерации, относящиеся к одной из двадцати четырех категорий учета, двенадцать из которых относятся к лицам, подвергшимся воздействию радиации вследствие чернобыльской аварии, а также их потомкам. Оператором системы НРЭР является Министерство здравоохранения Российской Федерации. Головная организация в системе НРЭР — Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

НРЭР является территориально распределенной информационной системой, включающей: единую федеральную базу данных, региональные сегменты (в субъектах Российской Федерации) и 4 ведомственных подрегистра (Минобороны России, МВД России, МЧС России и ФМБА России). Ведение региональных сегментов регистра осуществляют уполномоченные органы исполнительной власти всех субъектов Российской Федерации [11].

В настоящее время в НРЭР зарегистрированы 834,2 тыс. человек, из которых более 763 тыс. человек относятся к «чернобыльскому контингенту», включая более 200 тыс. ликвидаторов последствий аварии, более 370 тыс. жителей Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей, относящихся к зоне отселения и зоне с правом на отселение, а также более 50 тыс. потомков ликвидаторов.

Сбор индивидуальной медико-дозиметрической информации осуществляется на областном и муниципальном уровнях при проведении обязательного специального медицинского наблюдения (специальной диспансеризации) и в процессе обращения за медицинской помощью. Среднегодовой уровень охвата ликвидаторов медицинскими осмотрами как за весь период наблюдения в целом, так и в последние 10 лет составляет около 80%. В первые 15 лет после выезда из зоны радиационного воздействия показатели первичной и общей заболеваемости ликвидаторов по многим классам существенно превышали соответствующие показатели для референтных по половозрастным характеристикам групп населения Российской Федерации. В последующие годы превышение неуклонно снижалось. Прежде всего превышение заболеваемости объясняется проведением специализированной диспансеризации среди ликвидаторов. Единственным классом болезней, демонстрирующим неуклонный рост первичной заболеваемости на всем протяжении наблюдения, является класс «Новообразования».

Показатель общей смертности ликвидаторов за весь период наблюдения статистически значимо ниже (в среднем на 15%) показателя смертности в референтной по половозрастным характеристикам группе населения Российской Федерации. Их большая продолжительность жизни объясняется, с одной стороны, так называемым эффектом «здорового работника», а с другой — более высоким уровнем социально-медицинской помощи ликвидаторам. Показатель смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) за весь период наблюдения статистически значимо превышал контрольный показатель в референтной группе мужского населения страны на 6%. По данным НРЭР на начало 2026 г. умерло около 52,5% от общего числа ликвидаторов, зарегистрированных в регистре, из них от болезней системы кровообращения — 42,7%, злокачественных новообразований — 18,5%, травм и отравлений — 15,8%.

Радиобиологические эффекты. Исследованиям клинических эффектов уделялось особенное внимание, так как они рассматривались в качестве биологических маркеров индивидуальной дозы облучения,

а также предрасположенности к радиационно-индуцированной патологии. Достаточно надежными биомаркерами радиационного воздействия показали себя цитогенетические и молекулярно-генетические изменения в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) ликвидаторов. В ранние сроки после аварии отмечался высокий уровень хромосомных aberrаций нестабильного типа (дицентриков и центрических колец) [13, 14], который со временем снижался, но оставался статистически значимо повышенным относительно необлученных людей более двадцати лет [15]. В отдаленные сроки наблюдения регистрировали уровень стабильных транслокаций, выявляемых методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) [16], но хорошая сопоставимость цитогенетических данных с физической дозиметрией отмечена только для части обследованных ликвидаторов. При этом наблюдалась высокая индивидуальная вариабельность частоты стабильных хромосомных aberrаций, индуцированных низкими дозами радиации [17]. В последующие годы уровень транслокаций в ЛПК снижался до определенного плато, но его величина четко коррелировала с первоначальной оценкой дозы облучения, что подтверждает значимость стабильных маркеров для ретроспективной дозиметрии [18].

Результаты оценки соматического мутагенеза на основе анализа мутаций в гене Т-клеточного рецептора лимфоцитов крови (TCR-мутации) свидетельствуют об их повышении не только в ранний период после облучения, но и спустя длительное время. Так, у части ликвидаторов, облученных в диапазоне доз до 2 Гр, обнаруживали повышение частоты TCR-мутантных лимфоцитов в отдаленном периоде после аварии, причем данный показатель практически не изменялся со временем после облучения [19, 20].

Многие годы у ликвидаторов сохранялись зависимость от дозы изменения адаптивного иммунитета, преимущественно Т-клеточного. В ранние сроки после облучения наблюдалось повышение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов по сравнению с необлученными людьми. Наиболее активное увеличение популяции Т-хелперов регистрировали у ликвидаторов, облученных в малых дозах [21]. Однако спустя 3 мес. после облучения наблюдали снижение уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов, которое также коррелировало с дозой облучения. В более отдаленные сроки наблюдения сниженная частота CD3⁺-клеток и CD3⁺CD4⁺-клеток носила персистирующий характер [22, 23] в виде нарушения баланса CD4⁺/CD8⁺, увеличения содержания регуляторных Т-клеток в крови [24], повышенных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, IFN- γ и TNF- α в сыновке крови [23].

Медицинские последствия. Случаев ОЛБ у ликвидаторов не зарегистрировано. Основную проблему представляли отдаленные последствия, которые не являлись специфичными для действия радиации (мультифакториальная патология) и носили стохастический характер. Вероятность их развития определяется дозой облучения. Наиболее надежные данные о последствиях облучения ликвидаторов получены на когорте 66 тыс. ликвидаторов-мужчин, въехавших

⁴ Пашенкова ЮГ. Мониторинг иммунного статуса и его прогностическая значимость для ранней диагностики злокачественных новообразований у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2013.

в аварийную зону в период с 1986 по 1987 г. Когорта обеспечена дозиметрическими сведениями и информацией о состоянии здоровья для всего периода наблюдения. Средний возраст ликвидаторов на момент начала наблюдения составлял 34 года [25].

В структуре заболеваемости лейкозами за период 1986–2007 гг. (зарегистрировано 198 случаев) [26] преобладали хронические формы с равными долями миелоидных и лимфоидных типов. Статистически значимый избыточный риск заболеваемости лейкозами, за исключением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), наблюдался только в течение первых десяти лет после аварии как при сравнении с национальными показателями, так и при использовании внутреннего контроля. Радиационный риск ХЛЛ был статистически незначим. Превышение показателя заболеваемости в когорте над соответствующим показателем российского мужского населения за период 1986–1997 гг. составило 89% (стандартизованное по возрасту отношение 1,89 (95% ДИ [1,42; 2,45])). Затем в 1998–2018 гг. этот показатель был на 23% ниже российского (стандартизованное по возрасту отношение — 0,77 (95% ДИ [0,64; 0,93]) [27].

При использовании линейной беспороговой (ЛБП) модели радиационного риска коэффициент избыточного относительного риска на 1 Гр (ИОР/Гр) за первые десять лет после аварии составил 4,41 (90% ДИ [0,24; 14,23]), а в дальнейшем был статистически незначим [27]. В соответствии с ЛБП-моделью около 32% лейкозов (исключая ХЛЛ) за первые десять лет после облучения могут быть связаны с радиационным воздействием.

Поскольку наблюдение за ликвидаторами с 1998 по 2025 г. подтвердило отсутствие радиационного риска лейкозов, можно предположить, что радиационно-обусловленные лейкозы у ликвидаторов к 1998 г. уже реализовались полностью. Их избыточное число составило 8 случаев, что является средним значением между пожизненными прогнозами Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) и Научным комитетом по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН). Прогноз пожизненного числа радиационно-обусловленных случаев лейкозов среди ликвидаторов после 2020 г. составил 1 случай по модели МКРЗ и 18 случаев по модели НКДАР ООН.

Анализ формы зависимости «доза — эффект» показал согласие оценок относительного радиационного риска (ОР) по линейной беспороговой модели с непараметрическими оценками ОР относительно контрольной группы ликвидаторов с дозами облучения менее 0,05 Гр, с учетом их 90% доверительных интервалов (ДИ) [27]. Статистически значимые оценки ОР наблюдали только при дозах свыше 0,15 Гр. Таким образом, для доз облучения менее 0,15 Гр ЛБП модель радиационного риска лейкозов у ликвидаторов являлась консервативной и приводила к завышенным оценкам радиационного риска [27].

Заболеваемость солидными ЗНО за период наблюдения 1992–2019 гг. на 11% (95% ДИ [9; 13]) превышала показатель для мужского российского населения. При этом смертность от ЗНО не отличалась от среднероссийской. В рамках ЛБП модели ИОР/Гр

для заболеваемости солидными ЗНО составил 0,62 (95% ДИ [0,29; 0,98]), а для смертности ИОР/Гр — 0,74 (95% ДИ [0,32; 1,22]). Радиационные риски заболеваемости и смертности от солидных ЗНО в основном определялись новообразованиями пищевода, желудка и толстой кишки (ИОР/Гр) — 0,89 (95% ДИ [0,20; 1,74]) по заболеваемости, а также ИОР/Гр на уровне 0,77 (95% ДИ [-0,05; 1,81]) по смертности; ИОР/Гр по заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов и легкого составил 0,85 (95% ДИ [0,21; 1,62]) и по смертности 0,85 (95% ДИ [0,13; 1,72]). Частично это может быть обусловлено наибольшей распространенностью опухолей этих локализаций, на долю которых приходится более половины случаев солидных ЗНО.

Количественное сравнение прогнозных оценок пожизненного радиационного риска ЗНО у членов когорты ликвидаторов, рассчитанных с применением моделей радиационных рисков МКРЗ, НКДАР ООН и НРЭР, показало, что при использовании собственных оценок после 2020 г. в когорте российских ликвидаторов ожидается 1297 избыточных случаев ЗНО, что в 2,4 раза выше значений, полученных при расчете по международным моделям.

По мере увеличения периода наблюдения после 2019 г. сохраняется тенденция небольшого увеличения радиационных рисков солидных ЗНО. Последние оценки ИОР/Гр, сделанные на начало 2026 г., составляют 0,73 (95% ДИ [0,43; 1,07]) и 0,76 (95% ДИ [0,37; 1,20]) для заболеваемости и смертности соответственно. Непараметрические оценки ОР в дозовых интервалах, так же как для лейкозов, были статистически значимы только для доз облучения 0,15 Гр и более [27], что свидетельствует о консервативности оценок радиационных рисков солидных ЗНО для ликвидаторов в диапазоне облучения малыми дозами при использовании ЛБП модели.

Наблюдение за когортой ликвидаторов показало увеличение частоты болезней крови (МКБ-10: D50–D89). При этом ЛБП-модель адекватно описывает величину риска при различных уровнях радиационного воздействия — ИОР/Гр равен 0,59 (95% ДИ [0,23; 0,99]) [8]. Обращают на себя внимание высокие радиационные риски развития апластических анемий (МКБ-10: D60–D61), при этом ИОР/Гр составил 5,56 (95% ДИ [0,53; 20,67]), для болезней крови и кроветворных органов, не относящихся к анемиям и геморрагиям (МКБ-10: D70–D77) — 2,25 (95% ДИ [0,97; 3,95]) и для иммунодефицитных состояний (МКБ-10: D80–D89) — 2,01 (95% ДИ [0,53; 4,10]). В отличие от лейкозов, для которых радиационный риск реализовался в первые десять лет после облучения [6], избыточный риск апластических анемий сохраняется уже более 30 лет.

Коэффициент ИОР/Гр заболеваемости для болезней системы кровообращения (МКБ-10: I00–I99) статистически значим и составляет 0,57 (95% ДИ [0,46; 0,68]), так же как и коэффициент смертности — 0,42 (95% ДИ [0,19; 0,60]). Следует отметить, что в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки, радиационный риск смертности от болезней системы кровообращения для мужского населения был оценен в 6 раз меньшей величиной коэффициента ИОР/Гр и составлял 0,07 (95% ДИ [-0,001; 0,16]) [28]. Непараметрические оценки ОР по показателю смертности подтверждают

корректность ЛБП-модели, что противоречит заявлениям МКРЗ о пороговой зависимости частоты болезней системы кровообращения от уровня дозы облучения со значением порога, равным 0,5 Гр.

Результаты последних исследований по заболеваемости катарактой (МКБ-10: H25–H26) свидетельствуют о значимой зависимости частоты распространения этой нозологии от дозы внешнего гамма-облучения [11]. Полученные оценки дозовых порогов не подтверждают необходимость уменьшения предельного уровня дозы на глаз, рекомендованного МКРЗ [29].

Результаты оценки непараметрических моделей ОР указывают на то, что радиационный эффект в виде увеличения частоты болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ (МКБ-10: E00–E90) и болезней нервной системы (МКБ-10: G00–G99) может быть пороговым [30]. Наибольший вклад в избыточную заболеваемость болезнями эндокринной системы вносят йодная недостаточность (E01), зоб (E04), тиреоидит (E06), сахарный диабет второго типа (E11); болезнями нервной системы — полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы (G60–G64), а также другие нарушения нервной системы (G90–G99).

Детальный анализ риска болезней органов дыхания и болезней органов пищеварения позволил оценить параметры ЛБП модели радиационных рисков [31, 32]. Непараметрические оценки ОР подтвердили корректность ЛБП моделей. Средняя по всей когорте ликвидаторов оценка коэффициента ИОР/Гр заболеваемости болезнями органов дыхания составила 0,21 (95% ДИ [0,11; 0,32]), болезнями органов пищеварения — 0,33 (95% ДИ [0,22; 0,44]). Повышенная заболеваемость болезнями органов дыхания определяется такими заболеваниями, как грипп и пневмонии (J09–J18), другие болезни верхних дыхательных путей (J30–J39), а также хронические заболевания нижних дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких (J44) и астма (J45–J46)). Радиационный риск заболеваемости болезнями органов пищеварения в основном обусловлен язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритом и дуоденитом, хроническим гепатитом, не классифицированным в других рубриках, а также болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Для психических расстройств (F00–F99), болезней костно-мышечной системы (M00–M99) и болезней мочеполовой системы (N00–N99) также получены статистически значимые радиационные риски, подтверждающие необходимость более детального анализа частоты этих нозологий в зависимости от величины дозы облучения [33]. Следует отметить, что для инфекционных и паразитарных болезней (A00–B99), болезней уха (H60–H95), доброкачественных новообразований (D10–D36), а также болезней кожи и подкожной клетчатки (L00–L99), несмотря на их высокую распространенность, радиационный риск у ликвидаторов не обнаружен [16].

Оценка динамики радиационных рисков заболеваемости ликвидаторов основными неонкологическими болезнями показывает, что значения этих рисков за весь период наблюдения определяются случаями заболеваний, возникших в первые 10–15 лет после аварии. При этом важно отметить, что радиобиологические

механизмы повышения заболеваемости и смертности от перечисленных выше неонкологических заболеваний недостаточно исследованы. Наиболее вероятным патогенетическим механизмом полиорганной патологии у ликвидаторов является хроническое неспецифическое воспаление, индуцированное радиационным воздействием, которое опосредовано провоспалительным характером иммунного статуса [34].

Медицинские последствия у населения радиоактивно загрязненных территорий Российской Федерации

Аварийные выбросы радиоактивных соединений стали причиной загрязнения территорий Российской Федерации, в особенности Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей.

Радиационно-гигиенический мониторинг и дозы облучения населения. Оперативный дозиметрический контроль за радиационной обстановкой и динамикой ее изменения был организован уже в первые дни после аварии. Целью радиационно-гигиенического мониторинга как на ранней стадии радиационной аварии, так и на современном ее этапе является получение набора исходных данных, необходимых для проведения расчетов доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных на РЗТ. В ранние сроки дозы облучения в первую очередь использовались для разработки защитных мероприятий и оценки их эффективности. В последующие сроки мониторинг позволил обеспечить анализ динамики радиационной обстановки и оценить медико-биологические последствия аварии. В зависимости от изменения ситуации (в связи с физическим распадом и миграцией значимых на определенный период времени радионуклидов) и цели мониторинга набор контролируемых параметров изменяется.

Внешнее облучение населения обусловлено распадом присутствующих в окружающей среде гамма-излучающих радионуклидов. Сразу после аварии повышенный гамма-фон определялся короткоживущими радионуклидами (^{131}I , $^{103,106}\text{Ru}$, ^{144}Ce , ^{140}Ba и др.), а позднее — радиоизотопами цезия (^{134}Cs и ^{137}Cs). Основными дозообразующими радионуклидами внутреннего облучения населения в первые недели после аварии были изотопы йода; главный путь их поступления в организм жителей РЗТ обусловлен употреблением коровьего молока и свежей зелени. С третьей декады мая 1986 г. основными дозообразующими нуклидами стали ^{134}Cs и ^{137}Cs , поступающие в основном с молоком и мясом, а также с растительными и природными пищевыми продуктами местного производства. Вклад изотопов стронция ($^{89,90}\text{Sr}$) в дозу внутреннего облучения населения России незначителен (1–5%).

В населенных пунктах, отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения, организован систематический контроль радиационной обстановки. Программа обследования населенных пунктов формируется с учетом их принадлежности к зонам радиоактивного загрязнения и приоритетности населенных пунктов с высокими уровнями загрязнения почвы ^{137}Cs . Самый объемный мониторинг проводится в наиболее загрязненной Брянской области. Жители некоторых населенных

пунктов проходят индивидуальный дозиметрический контроль с использованием ТЛД-дозиметров. В рамках радиационно-гигиенического мониторинга пищевых продуктов проводятся исследования содержания радионуклидов (^{137}Cs и ^{90}Sr) в молоке и картофеле, производимых в личных хозяйствах жителей, а также грибах. В населенных пунктах проводится систематическое измерение экспозиционной мощности дозы гамма-излучения⁵ [35].

С целью определения мер защиты населения разработаны методики оценки доз облучения как для условий отсутствия активных мер радиационной защиты, так и фактических доз облучения в среднем для жителей населенного пункта, для критической группы жителей, а также накопленной дозы облучения⁶. Для отнесения населенного пункта к той или иной зоне оценивается средняя годовая эффективная доза (СГЭД_{90}) у жителей для условий проживания и ведения хозяйственной деятельности без активных мер радиационной защиты. При оценке средней накопленной эффективной дозы (СНЭД) используются результаты фактических оценок дозы облучения населения. Наиболее достоверная информация о фактических уровнях облучения населения формируется на основе данных радиационного мониторинга, проводимого на загрязненных территориях, по результатам которого оценивается средняя годовая эффективная доза для жителей населенного пункта ($\text{СГЭД}_{\text{нп}}$). Средняя годовая эффективная доза облучения критической группы жителей населенного пункта определяется как средняя доза у 10% жителей, имеющих наибольшие, по сравнению с остальными, индивидуальные дозы облучения.

К 2020 г. средняя эффективная доза для критической группы населения 386 населенных пунктов Брянской, Тульской, Орловской и Калужской областей составила около 40 мЗв [36]. Наибольшие дозы на ЦЖ получило население, эвакуированное из 30 км зоны. Средняя доза составила около 500 мГр, а дозы облучения ЦЖ у детей до трех лет достигали 50 Гр [37]. Средние дозы облучения ЦЖ за счет ^{131}I у жителей населенных пунктов, расположенных на территориях с плотностью загрязнения по ^{137}Cs свыше 37 кБк/м², у детей до года в Брянской области достигали 1,3 Гр, в Калужской области — 0,16 Гр, в Орловской области — 0,23 Гр, в Тульской области — 0,19 Гр. Максимальные индивидуальные дозы у детей Брянской области младше трех лет достигали 10 Гр [38].

Медико-биологические последствия облучения населения. Анализ медицинских последствий до формирования регистра облученного населения проводился с применением географического метода, особенностью которого является оценка радиационного эффекта у населения определенной территории (например, района или области) с использованием общегосударственных (или иных) статистических данных о численности населения, его динамике и возрастном половом составе. В таких исследованиях используются среднegrupповые дозы, оцененные для отдельных территорий (районов) и возрастных групп.

После формирования в Российской Федерации НРЭР появилась возможность проводить аналитические исследования (когортные, «случай — контроль»), которые дают достоверную информацию о медицинских последствиях радиационного воздействия. Они проводятся по результатам слежения за здоровьем населения на протяжении всей жизни после аварии на основе индивидуальных доз облучения членов когорты. Согласно действующим стандартам все лица, зарегистрированные в НРЭР, проходят ежегодные медицинские осмотры, что обеспечивает высокую полноту и качество данных.

Результаты цитогенетических исследований у эвакуированных и проживающих на РЗТ лиц, проведенных с целью оценки доз облучения в первые годы после аварии, свидетельствовали о повышении у них уровня аберрантных лимфоцитов в крови и хромосомных аберраций нестабильного типа по сравнению с необлученными людьми [39]. Позднее было установлено повышение частоты и стабильных хромосомных аберраций (преимущественно транслокаций и инверсий) в ЛПК, определяемых методом FISH [40]. Хромосомные аберрации стабильного типа сохранялись более 20 лет и свидетельствовали о возможности цитогенетической оценки доз методом FISH спустя почти 30 лет после аварии [16, 18, 41].

Что касается медицинских эффектов, то у населения, как и у ликвидаторов, не отмечали случаев ОЛБ и лучевых реакций тканей. Опасения вызывали мультифакториальные заболевания, вероятность развития которых могла повыситься в отдаленные сроки после облучения. Однако многолетний анализ заболеваемости лейкозами, солидными ЗНО различной локализации и нераковыми заболеваниями (болезни системы кровообращения, органов дыхания, щитовидной железы и др.) у облученного населения не позволил отметить влияния радиационного воздействия на частоту их возникновения, за исключением рака щитовидной железы (РЩЖ).

По данным НРЭР, радиационный риск лейкозов для населения РЗТ статистически не значим, хотя среднее значение избыточного радиационного риска все же превышало нулевой уровень и составляло 7%. Радиационный риск развития солидных ЗНО, включая риск рака молочной железы у женщин, для населения загрязненных радионуклидами территорий также был статистически не значим, что объясняется небольшими дозами общего облучения населения. Если придерживаться консервативных прогнозов по моделям риска МКРЗ, то избыточный радиационный риск заболеваемости солидными ЗНО среди населения следует ожидать на уровне 1% выше спонтанной заболеваемости. При таком небольшом ожидаемом риске для его выявления потребуется более длительное время наблюдения за состоянием здоровья населения загрязненных территорий.

Особенностью облучения населения после чернойбыльской аварии стало воздействие ^{131}I в высоких дозах на ЦЖ у людей, которые во время аварии находились в детском и подростковом возрасте.

⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Брянской области в 2024 году: Государственный доклад. Брянск: Управление Роспотребнадзора по Брянской области; 2024.

⁶ Оценка доз облучения населения Российской Федерации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС: Сборник методических документов. Издание третье. СПб.; 2011.

Повышенная заболеваемость РЩЖ у них до сих пор остается единственным доказанным эффектом радиационного воздействия на население, проживающего на загрязненных территориях [11, 42, 43]. Так, в масштабном исследовании «случай — контроль», проведенном среди лиц, проживавших на наиболее загрязненных территориях Беларуси и Российской Федерации, отношение шансов развития РЩЖ при дозе 1 Гр составило 5,2 (95% ДИ [2,2; 8,2]) [42]. Результаты в целом согласуются с оценками исследований в когортах жителей Украины (относительный риск, ОР/Гр — 2,9 (95% ДИ [1,4; 7,3]), Беларуси ОР/Гр — 3,2 (95% ДИ [1,8; 6,5]) и Российской Федерации ОР/Гр — 5,6 (95% ДИ [3,7; 8,0]) [43–45].

Избыточный риск выявлен через 4–5 лет после облучения и, несмотря на его снижение со временем, остается статистически значимым на протяжении десятков лет после аварии, что обусловлено не только канцерогенным действием ^{131}I , но и эффектом скрининга РЩЖ. Анализ российской когорты показал, что в период 1991–1995 гг. для детей и подростков коэффициент скрининга был максимальным и составил 11,9, тогда как после 1996 г. коэффициент снизился в 2 раза [43].

Необходимо отметить, что величина ИОР/Гр РЩЖ у людей, облученных в детском и подростковом возрасте, в различных исследованиях имеет большую вариабельность, что требует продолжения исследований по изучению зависимости риска РЩЖ, прежде всего от дефицита потребления йода, влияния нерадиационных факторов и неопределенностей оценок доз облучения ЩЖ. Вместе с тем получены убедительные доказательства, что у лиц, принимавших добавки стабильного йода в школах и летних лагерях после чернобыльской аварии, риск РЩЖ был существенно ниже по сравнению с теми, кто не принимал препараты йода. Результаты исследований демонстрируют чрезвычайную важность профилактического приема стабильного йода при авариях на АЭС и особенно в регионах с его дефицитом [42].

Оценки доли радиационно-обусловленных случаев РЩЖ также имеют большую вариабельность. НКДАР ООН оценивает долю избыточных случаев рака, ассоциированных с облучением, на уровне 60 и 25% для детей и подростков соответственно⁷. В российской когорте детей, проживавших в наиболее загрязненных областях, показано, что из выявленных за период с 1991 по 2019 год 423 случаев заболеваний раком к радиационно-обусловленным можно отнести 21%, то есть 87 случаев. В то же время среди группы детей до 4 лет — 58%, т.е. 60 случаев являются радиогенными. Разница в доле радиационно-обусловленных случаев в основном определяется существенно большими дозами облучения ЩЖ у детей до 4 лет по сравнению с детьми старших возрастных групп [43].

Молекулярные механизмы рака щитовидной железы у облученного человека. Молекулярно-генетические исследования нацелены на изучение специфических для воздействия радиации генетических изменений в клетках РЩЖ у людей, облученных в детском возрасте, что позволяет установить радиационную

этиологию рака в каждом конкретном случае. Особое внимание уделялось геномным перестройкам, делециям и точечным мутациям, увеличению числа копий генов и aberrантному метилированию в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз. В качестве кандидатных генов анализировали *BRAF*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT1*, *CTNNB1*, *TP53*, *IDH1*, *EGFR*, *HCTC*, *RET*, *NTRK1* и *TERT* (*TERTp*), дисфункциональная активность которых играет существенную роль в онкогенезе фолликулярного и папиллярного РЩЖ. В качестве потенциальных онкомаркеров также рассматривали гены, кодирующие рецепторы клеток микроокружения, в частности *CXCL10*, *AGTR1*, *CTGF*, *FAM3B*, *IL11*, *IL17C*, *PTH2R* и *SPAG11A* [46].

Установлено, что опухолевый рост и прогрессия РЩЖ тесно связаны с соматическими точечными мутациями в генах *BRAF*, *RAS* и *RET*. Активация этих генов посредством мутаций или перестроек является основным инициатором развития РЩЖ через сигнальный путь, вовлекающий митоген-активированную протеинкиназу (MAPK) и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), что усиливает ядерную транслокацию гена *ERK* и модифицирует транскрипцию целевых генов [47, 48].

Предполагается, что молекулярные перестройки, вызванные радиационным воздействием и иницирующие злокачественную трансформацию фолликулярных клеток ЩЖ, могут быть уникальными и характерными только для радиационного воздействия. В частности, в первые десять лет после аварии на ЧАЭС достаточно часто встречались варианты папиллярного РЩЖ с перестройками *RET/PTC3*, а уже в более позднем периоде преобладали перестройки *RET/PTC1* [49, 50].

Ген *RET* кодирует мембранный белок семейства рецепторов тирозинкиназы, который в норме не экспрессируется или экспрессируется на очень низком уровне в фолликулярных клетках ЩЖ и является протоонкогеном. Активация *RET* может происходить посредством хромосомной инверсии или транслокации, которые приводят к слиянию кодирующей области внутриклеточного домена *RET* с 5'-концом гетерологичных генов. Полученная химерная *RET/PTC* последовательность кодирует онкопротенины, которые запускают развитие папиллярной карциномы ЩЖ. На сегодняшний день зарегистрировано более 13 вариантов *RET/PTC*, различающихся по 5'-партнерному гену, участвующему в перестройке. Однако наиболее распространенными типами в раковых клетках ЩЖ являются *RET/PTC1* (слияние с геном *CCDC6*) и *RET/PTC3* (слияние с геном *NCOA4*) [51]. Однако, несмотря на ранние результаты исследований, в которых отмечено, что *RET/PTC*-перестройки являются специфическими при радиационно-индуцированном РЩЖ, современные данные свидетельствуют о том, что они достаточно часто встречаются и при спорадическом РЩЖ [49, 52, 53].

Вероятно, более частое обнаружение перестроек *RET/PTC3* и *RET/PTC1* в клетках РЩЖ обусловлено высокой чувствительностью данных участков к генетическим повреждениям в результате не только воздействия ионизирующего излучения, но и других генотоксических факторов. Перестройки *RET/PTC*

⁷ Evaluation of data on thyroid cancer in regions affected by the Chernobyl accident. New York: United Nations; 2018.

в настоящее время признаны преобладающими драйверными мутациями не только при радиационно-индуцированном раке, но и при спорадическом папиллярном РЦЖ у детей [54].

Точечная мутация V600E в онкогене *B-raf* (замена в нуклеотиде 1799 тимина на аденин) является одной из частых в клетках спорадического папиллярного РЦЖ у взрослых и редко встречается в клетках фолликулярного рака [55]. Данная мутация способствует инициации и метастазированию опухоли [56]. Однако в клетках папиллярного РЦЖ у людей, облученных после аварии на ЧАЭС, мутация V600E в онкогене *B-raf* встречалась существенно реже, чем *RET/PTC*-перестройки [57].

Таким образом, вопрос о наличии специфических радиационно-индуцированных молекулярных маркеров РЦЖ до сих пор остается открытым.

Состояние здоровья потомков

По мнению НКДАР ООН и МКРЗ, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства для человека, что воздействие ионизирующей радиации на родителей приводит к развитию каких-либо изменений в состоянии здоровья их потомков. Вместе с тем у внутриутробно облученных детей в результате атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки отмечено зависящее от дозы облучения и сроков гестации уменьшение когнитивных способностей. Все это обусловило значительный интерес к подобным исследованиям после чернобыльской аварии.

Трансгенерационные эффекты. Особое внимание обращено на возможность выявления трансгенерационных эффектов у потомков первого поколения, которые сами не подвергались радиационному воздействию, но родились от ликвидаторов аварии после их облучения или жителей РЗТ. Подобные эффекты, зарегистрированные лишь в экспериментах на животных, обусловлены прекоцептивным (до зачатия) облучением гонад родителей. При оценке состояния здоровья потомков оценивали самые различные параметры здоровья: антропометрические показатели новорожденных; заболеваемость различной патологией, включая ЗНО и лейкозы; иммунный статус; частота и структура врожденных пороков развития; перинатальная, младенческая, детская смертность и другие.

В результате радиационно-эпидемиологических исследований в когорте детей ликвидаторов, зарегистрированных в НРЭР (включает 11 698 отцов-ликвидаторов и 15 450 их детей, рожденных после выезда из зоны аварии), не установлено статистически значимой связи частоты ЗНО и врожденных пороков развития у детей ликвидаторов с уровнем дозы внешнего облучения их отцов [58]. У детей, рожденных на территориях зоны отселения и зоны с правом на отселение, до настоящего времени также не выявлено статистически значимой зависимости частоты врожденных пороков развития от дозы облучения их родителей. Консервативная оценка, выполненная в соответствии с рекомендациями МКРЗ 2007 г., показала, что возможная доля радиационно-обусловленных наследственных заболеваний

у потомков, рожденных от родителей, проживавших до 2000 г. на РЗТ, может достигать 0,4% от среднероссийских показателей⁸.

Оценивая результаты клинических и эпидемиологических наблюдений за потомками, необходимо отметить их противоречивость [58–60]. Обращает внимание, что в случаях выявления эффектов у потомков не было представлено доказательств их связи с генетической дозой облучения родителей. Авторы также не принимают во внимание, что потомки сами проживали на РЗТ и подвергались внутриутробному и постнатальному облучению. Другими важными проблемами исследований трансгенерационных эффектов являются недостаточная статистическая мощность исследований и низкие уровни доз облучения гонад родителей [61].

В ряде исследований авторы объясняют отмеченные изменения в состоянии здоровья потомков радиационно-индуцированной нестабильностью генома (РИНСГ), которая может развиваться вследствие генетических и эпигенетических изменений в половых клетках родителей после облучения [62–64].

Для доказательства РИНСГ у потомков и их родителей анализировалась частота хромосомных аберраций, уровень которых при РИНСГ значительно повышается. В некоторых цитогенетических исследованиях у потомков облученных лиц отмечено повышение уровня нестабильных и стабильных хромосомных аберраций в ЛПК [16, 62, 65]. Однако следует отметить, что зависимость цитогенетических параметров от дозы облучения гонад родителей до зачатия не исследовалась. Кроме того, интерпретация результатов цитогенетических исследований у потомков, проживающих на загрязненных территориях, затруднена из-за невозможности исключить влияние внутриутробного и постнатального облучения их самих.

Исследование частоты генных мутаций, уровень которых также значительно возрастает при РИНСГ, не позволило отметить повышения частоты мутаций в гене Т-клеточного рецептора у потомков облученных родителей, тогда как у их родителей-ликвидаторов он был повышен не только в ранние сроки после облучения, но и спустя многие годы [19, 20, 66]. Анализ мутаций *de novo* у детей, рожденных после аварии от ликвидаторов и жителей РЗТ, также не обнаружил доказательств существенного влияния прекоцептивного облучения гонад отцов в дозах до 4080 мГр и матерей — до 550 мГр [67].

Таким образом, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования не позволяют сделать вывод о наличии трансгенерационных эффектов и РИНСГ у потомков ликвидаторов и детей, рожденных после аварии и проживавших на РЗТ.

Эффекты внутриутробного облучения. Чрезвычайная значимость исследований эффектов внутриутробного облучения определяется прежде всего высокой радиочувствительностью эмбриона и плода. Важным компонентом радиационного воздействия после аварии являлся ¹³¹I, который поступал алиментарным путем в организм беременных женщин и оказывал влияние на внутриутробное развитие

⁸ Большаков ЛА, ред. Российский национальный доклад «35 лет чернобыльской аварии: итоги и перспективы преодоления ее последствий в России». 1986–2021. М.: Академ-Принт; 2021.

эмбриона и плода. В единичных исследованиях у детей, облученных в антенатальном периоде, оценивались генетические изменения, физическое развитие и заболеваемость. Так, у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, отмечен отчетливый эффект повышения частоты TCR-мутаций в лимфоцитах крови [68]. При этом установленные закономерности соматического мутагенеза у внутриутробно облученных сохранялись спустя 28 лет [69].

Кроме того, у детей, облученных внутриутробно, отмечено дисгармоничное физическое развитие, обусловленное увеличением с возрастом доли лиц с низкой длиной тела [70], но зависимость эффекта от дозы облучения плода не оценивалась.

Вследствие значительной противоречивости мировых данных значительный научный интерес представляла заболеваемость облученных *in utero* людей лейкозами. По данным НРЭР, не получено убедительных доказательств повышенного риска развития лейкозов у детей, облученных внутриутробно и в раннем детском возрасте [71]. Вместе с тем нераковую патологию ЦЖ (наиболее часто отмечен диффузный нетоксический зоб) у них диагностировали чаще, чем среди необлученных сверстников [72, 73]. Заболеваемость у детей, облученных внутриутробно, резко возрастала с возрастом, достигая максимума в 7–9 лет, а к возрасту 12 лет снижалась до уровня у необлученных сверстников [74, 75]. Важно отметить, что наблюдаемые дети после рождения проживали на РЗТ и за счет употребления грудного и коровьего молока также подвергались в том числе постнатальному внутреннему облучению, что в исследовании не принималось во внимание, также не учитывался и уровень дефицита йода на территориях проживания населения до и после аварии.

Таким образом, проведенные исследования не представили доказательств о связи состоянии здоровья детей РЗТ с внутриутробным облучением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов сорокалетних наблюдений за аварийными работниками, ликвидаторами и населением РЗТ позволил получить чрезвычайно важную новую информацию по ранним и отдаленным медико-биологическим последствиям облучения человека. Среди них зарегистрировано 134 случая ОЛБ, из которых 28 закончились летальным исходом. Получено новое знание о патогенезе и течении, а также исходах ОЛБ в сочетании с лучевыми ожогами кожи. Опыт диагностики и лечения ОЛБ и ее отдаленных последствий позволил принципиально изменить тактику и существенно повысить эффективность лечения этого грозного заболевания с высокой летальностью.

Среди ликвидаторов, которые участвовали в аварийно-восстановительных работах после 27 апреля 1986 г., и населения, проживавшего на РЗТ, случаев ОЛБ не было зарегистрировано. Дозовые ограничения для облучения ликвидаторов и проведенные после аварии контрмеры (эвакуация, создание санитарно-защитной зоны и др.) позволили существенно снизить уровни радиационного воздействия, которые не достигали порога дозы необходимой для развития ОЛБ.

Комплексный радиобиологический и радиационно-эпидемиологический анализ позволил отметить у ликвидаторов аварии как доклинические (цитогенетические, молекулярно-генетические и иммунологические), так и клинически значимые изменения в состоянии здоровья. Радиобиологические исследования позволили установить долгосрочное повышение уровня хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови, мутаций в гене Т-клеточного рецептора, угнетение Т-клеточного звена системного иммунитета и провоспалительный спектр цитокинов сыворотки крови.

Регулярные медицинские наблюдения за большой по численности когортой ликвидаторов аварии, облученных в широком диапазоне доз от низких до высоких, позволили получить чрезвычайно важную информацию о радиационном риске отдаленных эффектов пролонгированного облучения человека. Многолетний радиационно-эпидемиологический анализ свидетельствует о превышении над спонтанным уровнем в первые десять лет после аварии заболеваемости лейкозами на 32%, а ЗНО и болезнями системы кровообращения (в первую очередь ишемической болезнью сердца) за 40 лет наблюдения — на 8 и 5% соответственно. Результаты исследований позволяют считать научно обоснованным включение в российский перечень заболеваний для установления их причинной связи с радиационным воздействием такие болезни крови и кроветворных органов, как апластические анемии и вторичные иммунодефицитные состояния.

Хотя в ранние сроки у облученного населения РЗТ отмечено повышение частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови, комплексная оценка результатов 40-летнего наблюдения за состоянием здоровья населения РЗТ не выявила значимого влияния радиационного воздействия на показатели заболеваемости по всем классам МКБ-10, кроме РЦЖ. По последним оценкам специалистов НРЭР, выполненным в начале 2026 г., около 43% случаев заболеваний РЦЖ, выявленных среди облученных лиц в возрасте до 18 лет во время аварии, обусловлены облучением от ^{131}I . Полученные доказательства высокой канцерогенной радиочувствительности ЦЖ человека к ^{131}I имеют чрезвычайно важное значение для совершенствования радиологической защиты населения. Впервые показано, что хроническое, преимущественно внутреннее облучение ЦЖ у лиц, находившихся во время аварии в детском и подростковом возрасте, через 4–5 лет после аварии вызывает повышенную заболеваемость РЦЖ. Результаты аналитических исследований позволили установить, что радиационный риск рака при внутреннем облучении за счет ^{131}I сопоставим с хорошо изученным риском РЦЖ после внешнего гамма-облучения. Однако количественные оценки радиационного риска РЦЖ остаются достаточно неопределенными и требуют продолжения масштабных и углубленных исследований для получения устойчивых и статистически значимых результатов.

В то же время ряд проблем, связанных с индукцией РЦЖ у людей, облученных в возрасте до 18 лет, остаются актуальными. До настоящего времени не установлены молекулярно-генетические маркеры радиационно-индуцированного РЦЖ. Вызывает беспокойство, что через 40 лет после чернойбыльской аварии на РЗТ

сохраняется повышенный радиационный риск развития РЩЖ у людей, облученных в детском и подростковом возрасте. В этой связи чрезвычайно важен вывод, что дети при подобных авариях являются критической группой по дозе облучения ЩЖ, а своевременное проведение профилактических мероприятий, таких как ранний прием стабильного йода, замена коровьего молока и мяса местного производства, позволит предотвратить развитие РЩЖ.

Не получено доказательств влияния облучения родителей и внутриутробного облучения у жителей РЗТ на состояние здоровья потомков.

В заключение необходимо отметить, что новые радиобиологические знания, полученные после чернобыльской аварии, имеют чрезвычайно важное значение не только для радиобиологии и радиационной медицины. Оценки неблагоприятных последствий для здоровья человека уже сегодня используются для совершенствования мировых стандартов

и обеспечения радиационной безопасности как персонала, так и населения.

Авторы считают необходимым отметить существенный вклад в оказание медицинской помощи пострадавшим аварийным работникам Чернобыльской АЭС, организацию радиационно-гигиенического и медицинского мониторинга за состоянием здоровья ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и населения, проживающего на радиоактивно-загрязненных территориях, сотрудников ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России и ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева» Роспотребнадзора.

Литература / References

1. Пяткин ЕК, Нугис ЮВ, Чирков АА. Оценка поглощенной дозы по результатам цитогенетических исследований культур лимфоцитов у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная медицина*. 1989;34(6):52–7.
Piatkin EK, Nugis YuV, Chirkov AA. Estimation of absorbed dose based on the results of cytogenetic studies of lymphocyte cultures from subjects exposed in the accident at the Chernobyl Atomic Power Station. *Radiation Medicine*. 1989;34(6):52–7 (In Russ.).
2. Гуськова АК, Галстян ИА, Гусев ИА. Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. М.: ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ФГУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины; 2011.
Guskova AK, Galstyan IA, Gusev IA. *The accident on the Chernobyl nuclear power plant (1986–2011): health consequences, reflections of a physician*. Moscow: A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Urals Research Center for Radiation Medicine; 2011 (In Russ.).
EDN: [PCHCLR](#)
3. Рождественский ЛМ, ред. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации: доклад Научного комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной Ассамблее за 1988 г. М.: Мир; 1993.
Rozhdestvenskiy LM, ed. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 1988 Report to the General Assembly with scientific annexes*. Moscow: Mir; 1993 (In Russ.).
4. Баранов АЕ, Гейл РП, Гуськова АК, Пяткин ЕК, Чемплин Р. Трансплантация костного мозга после общего облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. *Гематология и трансфузиология*. 1989;3:3–16.
Baranov AE, Gale RP, Guskova AK, Piatkin EK, Chemplin R. Transplantation of the bone marrow after total body irradiation of the victims after the accident at the Chernobyl atomic power plant. *Hematology and Transfusiology*. 1989;3:3–16 (In Russ.).
PMID: 2656374
5. Samoylov AS, Bushmanov AY, Galstyan IA. Medical management: major lessons learned from the Chernobyl accident (the review). *Journal of Radiological Protection*. 2021;41(3):R51–60.
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac14d4>
6. Гуськова АК, Баранов АЕ, Барабанова АВ, Моисеев АА, Пяткин ЕК. Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших на Чернобыльской АЭС. Сообщение II. Некостномозговые синдромы лучевых поражений. *Терапевтический архив*. 1989;61(8):99–103.
Guskova AK, Baranov AE, Barabanova AV, Moiseev AA, Piatkin EK. The diagnosis, clinical picture and treatment of acute radiation sickness in the victims of the Chernobyl atomic electric power station. II. Non-bone marrow syndromes of radiation lesions and their treatment. *Therapeutic Archive*. 1989;61(8):99–103 (In Russ.).
7. *Последствия облучения для здоровья человека в результате Чернобыльской аварии. Научное приложение D к докладу НКДАР ООН 2008 года Генеральной Ассамблее*. Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций; 2012.
Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. Annex D of UNSCEAR 2008: sources and effects of ionizing radiation. New York: United Nations; 2012 (In Russ.).
8. Цыб АФ, Деденков АН, Иванов ВК, Степаненко ВФ, Пожидаев ВВ, Питкевич ВА и др. Разработка Всесоюзного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология*. 1989;34(7):3–6.
Tsyb AF, Dedenkov AN, Ivanov VK, Stepanenko VF, Pozhidaev VV, et al. The development of an all-Union registry of persons exposed to radiation resulting from the accident at the Chernobyl atomic power station. *Medical Radiology*. 1989;34(7):3–6 (In Russ.).
EDN: [VQKYOT](#)
9. Иванов ВК. Ликвидаторы: радиологические последствия Чернобыля. М.: Центр содействия социально-экологическим инициативам атомной отрасли; 2010.
Ivanov VK. *Liquidators: radiological consequences of Chernobyl*. Moscow: Centre of social and environmental initiatives of the nuclear industry; 2010 (In Russ.).
10. Bazyka D, Sushko V, Chumak A, Chumak V, Yanovych L, eds. *Health effects of the Chernobyl Accident Thirty Years Aftermath*. Kyiv: DIA; 2016.
11. Иванов ВК, Максюттов МА, Туманов КА, Кочергина ЕВ, Власов ОК, Чекин СЮ и др. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы. *Радиация и риск*. 2021;30(1):7–39.
Ivanov VK, Maksiutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Vlasov OK, Chekin SY, et al. 35-year experience in the functioning of the National radiation and epidemiological registry as a state information system for monitoring the radiologi-

- cal consequences of the Chernobyl accident. *Radiation and Risk*. 2021;30(1):7–39 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-1-7-39>
12. Питкевич ВА, Иванов ВК, Цыб АФ, Максюттов МА, Матяш ВА, Щукина НВ. Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов. *Радиация и риск*. 1995;S2:1–44. Pitkevich VA, Ivanov VK, Tsyb AF, Maksyutov MA, Matyash VA, Shchukina NV. Dosimetric data of the all-Russia medical and dosimetric state registry for emergency workers. *Radiation and Risk*. 1995;S2:1–44 (In Russ.). EDN: [HVIRLP](#)
 13. Schevchenko VA, Akayeva EA, Yeliseyeva IM, Yelisova TV, Yofa EL, Nilova IN, et al. Human cytogenetic consequences of the Chernobyl accident. *Mutation Research*. 1996;361(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/S0165-1161\(96\)90226-5](https://doi.org/10.1016/S0165-1161(96)90226-5)
 14. Slozina N, Neronova E, Nikiforov A. Persistence of dicentric chromosomes in Chernobyl clean-up workers who suffered from low doses of radiation. *Applied Radiation and Isotopes*. 2001;55(3):335–8. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(01\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(01)00059-8)
 15. Снигирева ГП, Богомазова АН, Новицкая НН, Хазинс ЕД. Результаты многолетнего цитогенетического наблюдения за участниками ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2008;53(4):38–45. Snigiryova GP, Bogomazova AN, Novitskaya NN, Khazins ED. Results of the long-term cytogenetic monitoring of Chernobyl recovery workers. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2008;53(4):38–45 (In Russ.). EDN: [JTCYAP](#)
 16. Воробцова ИЕ, Семенов АВ. Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(2):140–51. Vorobtsova IE, Semyonov AV. Complex cytogenetic characteristic of people suffered from Chernobyl accident. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(2):140–51 (In Russ.). EDN: [HTGIQN](#)
 17. Снигирева ГП, Шевченко ВА, Новицкая НН. Использование FISH метода для реконструкции поглощенных доз, полученных участниками ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1995;35(5):654–61. Snigiryova GP, Shevchenko VA, Novitskaya NN. The use of the FISH method for reconstructing the absorbed doses received by participants in the clean-up of the accident at the Chernobyl atomic electric power station. *Radiat Biol Radioecol*. 1995;35(5):654–61 (In Russ.). PMID: 7489098
 18. Нугис ВЮ, Бушманов АЮ, Западинская ЕЭ, Козлова МГ, Тихонова ОА. Цитогенетические исследования через 28–29 лет после аварии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2016;61(4):35–42. Nugis VYu, Bushmanov AYU, Zapadinskaya HE, Kozlova MG, Tyhonova OA. Cytogenetic studies 28–29 years after the accident at the Chernobyl NPP. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2016;61(4):35–42 (In Russ.). EDN: [WHAWLH](#)
 19. Смирнова СГ, Орлова НВ, Замулаева ИА, Ткаченко НГ, Лозебной НИ, Каплан МА и др. Мониторинг частоты лимфоцитов, мутантных по генам Т-клеточного рецептора, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный пострадиационный период. *Радиация и риск*. 2012;21(1):20–9. Smirnova SG, Orlova NV, Zamulaeva IA, Tkachenko NP, Lozebnaya NI, Kaplan MA, et al. Monitoring of the frequency of lymphocytes with mutations at T-cell receptor locus in Chernobyl cleanup workers. *Radiation and Risk*. 2012;21(1):20–9 (In Russ.). EDN: [ORDUIR](#)
 20. Saenko AS, Zamulaeva IA, Smirnova SG, Orlova NV. Determination of somatic mutant frequencies at glycophorin A and T-cell receptor loci for biodosimetry of acute and prolonged irradiation. *Applied Radiation and Isotopes*. 2000;52(5):1145–8. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00061-0](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00061-0)
 21. Орадовская ИВ. Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Итоги многолетних наблюдений 1986–2000 гг. М.: КнигИздат; 2021. Oradovskaya IV. *Immunological monitoring of the Chernobyl accident. Results of long term observations (1986–2000)*. Moscow: KnigIzdat; 2021 (In Russ.).
 22. Yarinin AA, Belyakov IM, Kusmenok OI, Arshinov VY, Simonova AV, Nadezhina NM, et al. Late T cell deficiency in victims of the Chernobyl radiation accident: possible mechanisms of induction. *International Journal of Radiation Biology*. 1993;63(4):519–28. <https://doi.org/10.1080/09553009314550681>
 23. Калинина НМ, Давыдова НИ, Бычкова НВ. Показатели иммунитета у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (через 24 года). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011;3:58–62. Kalinina NM, Davydova NI, Bychkova NV. Chernobyl liquidator's immune parameters in long period after accident (in 24 years). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2011;3:58–62 (In Russ.). EDN: [QYKOTL](#)
 24. Пелевина ИИ, Орадовская ИВ, Мансурова ЮГ, Алещенко АВ, Антошина ММ, Кудряшова ОВ и др. Связь молекулярно-клеточных показателей и иммунного статуса у лимфоцитов крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010;50(5):501–7. Pelevina II, Oradovskaya IV, Mansurova YuG, Aleschenko AV, Antoschina MM, Kudriashova OV, et al. The connection between molecular cellular parameters and immune status of liquidators after Chernobyl accident. *Radiation Biology. Radioecology*. 2010;50(5):501–7 (In Russ.). EDN: [NBTCJP](#)
 25. Иванов ВК, Кашчев ВВ, Карпенко СВ, Глебова СЕ, Туманов КА, Чекин СЮ и др. Заболеваемость и смертность от лейкозов участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков за период наблюдения с 1986 по 2014 г. *Радиационная гигиена*. 2018;11(4):7–17. Ivanov VK, Kashcheev VV, Karpenko SV, Glebova SE, Tumanov KA, Chekin SYU, et al. Leukemia incidence and mortality of recovery operation workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period 1986–2014. *Radiation Hygiene*. 2018;11(4):7–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2018-11-4-7-17>
 26. Иванов ВК, Цыб АФ, Хайт СЕ, Кашчев ВВ, Чекин СЮ, Максюттов МА, et al. Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2012;51(2):143–9. <https://doi.org/10.1007/s00411-011-0400-y>
 27. Кашчев ВВ, Чекин СЮ, Карпенко СВ, Максюттов МА, Туманов КА, Кочергина ЕВ и др. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиация и риск*. 2021;30(1):58–77. Kashcheev VV, Chekin SYU, Karpenko SV, Maksyutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, et al. Estimating of radiation risks of malignant neoplasms among Russian Chernobyl cleanup workers. *Radiation and Risk*. 2021;30(1):58–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-1-58-77>
 28. Ozasa K, Shimizu Yu, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors,

- Report 14, 1950-2003: An overview of cancer and noncancer diseases. *Radiation Research*. 2012;177(3):229–43. <https://doi.org/10.1667/rr2629.1>
29. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry LH, Kleiman NJ, MacVittie TJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of ICRP*. 2012;41(1–2):1–322. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.02.001>
 30. Чекин СЮ, Горский АИ, Максютлов МА, Корело АМ, Карпенко СВ, Туманов КА и др. Влияние облучения на заболеваемость нервной системы среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Радиация и риск*. 2025;34(1):14–31. Chekin SYu, Gorski AI, Maksyutov MA, Korelo AM, Karpenko SV, Tumanov KA, et al. Impact of radiation in nerves system incidence among the workers involved in mitigation of the Chernobyl accident. *Radiation and Risk*. 2025;34(1):14–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2025-34-1-14-31>
 31. Чекин СЮ, Максютлов МА, Карпенко СВ, Горский АИ, Туманов КА, Щукина НВ и др. Оценка радиационных рисков болезней органов дыхания у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с учетом влияния других болезней, выявленных у них за период наблюдения. *Радиация и риск*. 2025;34(2):21–38. Chekin SYu, Maksyutov MA, Karpenko SV, Gorski AI, Tumanov KA, Shchukina NV, et al. Estimation of radiation risks of respiratory diseases in liquidators of the Chernobyl nuclear power plant accident consequences taking into account the influence of other diseases detected in them during the observation period. *Radiation and Risk*. 2025;34(2):21–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2025-34-2-21-38>
 32. Чекин СЮ, Горский АИ, Максютлов МА, Карпенко СВ, Туманов КА, Щукина НВ и др. Оценка радиационных рисков болезней органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с учетом влияния других болезней, выявленных у них за период наблюдения. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2025;70(4):55–65. Chekin SYu, Gorski AI, Maksyutov MA, Karpenko SV, Tumanov KA, Shchukina NV, et al. Assessment of radiation risks of digestive system diseases among Chernobyl liquidators, considering the influence of other diseases identified in them during the follow-up period. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):55–65 (In Russ.).
 33. Чекин СЮ, Максютлов МА, Кашеев ВВ, Карпенко СВ, Туманов КА, Кочергина ЕВ и др. Оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиация и риск*. 2021;30(1):78–93. Chekin SYu, Maksyutov MA, Kashcheev VV, Karpenko SV, Tumanov KA, Kochergina EV, et al. Estimating of radiation risks of non-cancer diseases among Russian Chernobyl cleanup workers. *Radiation and Risk*. 2021;30(1):78–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-1-78-93>
 34. Аклейев АА, Блинова ЕА, Аклейев АВ. Однонуклеотидные полиморфизмы как биомаркеры отдаленных радиационно-индуцированных изменений системного иммунитета. *Патогенез*. 2021;19(3):38–49. Akleyev AA, Blinova EA, Akleyev AV. Single-nucleotide polymorphism as biomarkers of long-term radiation-induced changes in systemic immunity. *Pathogenesis*. 2021;19(3):38–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2021.03.38-49>
 35. Трапезникова ЛН, Пискунов НФ. Опыт организации радиационно-гигиенического мониторинга и оценка радиационной обстановки на территории Брянской области спустя 25 лет со дня катастрофы на Чернобыльской АЭС. *Радиационная гигиена*. 2011;4(2):113–9. Trapeznikova LN, Piskunov NF. Experience of radiation-hygienic monitoring management and assessment of radiation situation in the Bryansk territory after 25 years since the day of the Chernobyl accident. *Radiation Hygiene*. 2011;4(2):113–9 (In Russ.). EDN: [NXLBUB](https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-04-2-113-9)
 36. Меньяйло АН, Кашеев ВВ, Пряхин ЕА, Чекин СЮ, Максютлов МА, Туманов КА и др. Прогноз радиационных рисков населения, проживающего на загрязненных ¹³⁷Cs территориях России, в соответствии с современными рекомендациями МКРЗ. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(3):45–52. Menyajlo AN, Kashcheev VV, Pryakhin EA, Maksyutov MA, Tumanov KA, et al. Forecast of Radiation risks of the population in the contaminated ¹³⁷Cs territories of Russia, in accordance with current ICRP recommendations. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(3):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-3-45-52>
 37. Shinkarev S, Voillequé P, Gavrilin Yu, Khrouch V, Bouville A, Hoshi M, et al. Credibility of Chernobyl thyroid doses exceeding 10 Gy based on in-vivo measurements of ¹³¹I in Belarus. *Health Physics*. 2008;94(2):180–7. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000288044.73410.6b>
 38. Онищенко ГГ Попова АЮ, ред. *Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС*. СПб.: НИИРГ им. проф. П.В. Рамзаева; 2016. Onishchenko GG, Popova AYu, eds. *Radiological and hygienic issues of the mitigation of the Chernobyl NPP accident consequences*. St.-Petersburg: Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev; 2016 (In Russ.).
 39. Воробцова ИТ, Колубаева СН, Воробьева МВ, Коротков ДВ, Комар ВЕ. Цитогенетическая характеристика детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология*. 1993;38(10):25–8. Vorobtsova IE, Kolyubaeva SN, Vorob'eva MV, Korotkov DV, Komar VE. Cytogenetic characteristics of children who suffered as a result of the Chernobyl power plant accident. *Medical Radiology*. 1993;38(10):25–8 (In Russ.). EDN: [KSQMAQ](https://doi.org/10.21870/0131-3878-1993-38-10-25-8)
 40. Воробцова ИЕ, Богомазова АН. Стабильные хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1995;35(5):636–40. Vorobtsova IE, Bogomazova AN. Stable chromosome aberrations in the lymphocytes of the peripheral blood in persons who suffered as a result of the accident at the Chernobyl atomic electric power station. *Radiation Biology. Radioecology*. 1995;35(5):636–40 (In Russ.). PMID: 7489095
 41. Шевченко ВА, Снигирева ГП. Значимость цитогенетического обследования для оценки последствий Чернобыльской катастрофы. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(2):133–9. Shevchenko VA, Snigiryova GP. The significance of cytogenetic investigation for the estimation of Chernobyl accident consequences. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(2):133–9 (In Russ.). EDN: [HTGIQD](https://doi.org/10.21870/0131-3878-2006-46-2-133-9)
 42. Zupunski L, Ostroumova E, Drozdovitch V, Veyalkin I, Ivanov V, Yamashita S, et al. Thyroid cancer after exposure to radioiodine in childhood and adolescence: ¹³¹I-related risk and the role of selected host and environmental factors.

- Cancers. 2019;11(10):1481.
<https://doi.org/10.3390/cancers11101481>
43. Иванов ВК, Кашеев ВВ, Чекин СЮ, Максюттов МА, Туманов КА, Кочергина ЕВ и др. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди населения регионов России, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиация и риск*. 2021;30(1):131–46.
Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SYu, Maksoutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, et al. Assessment of radiation risks of malignant neoplasms among the population of Russian regions contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl accident. *Radiation and Risk*. 2021;30(1):131–46 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-1-131-146>
 44. Brenner AV, Mykola DT, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 Dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chornobyl accident. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(7):933–9.
EDN: [OLBVRP](#)
 45. Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, Hatch M, Polyanskaya ON, Brenner AV, et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chornobyl accident. *British Journal of Cancer*. 2011;104(1):181–7.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605967>
 46. Михайлова АА, Шестаков АВ, Чубакова КА, Колоколова ЕВ, Елисеев ВЮ, Костяева МЯ и др. Современные концепции молекулярного патогенеза рака щитовидной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021;8(2):8–22.
Mikhailova AA, Shestakov AV, Chubakova KA, Kolokolova EV, Eliseev VY, Kostyaeva MY, et al. Modern concepts of the molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2021;8(2):8–22 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-2-8-22>
 47. Качко ВА, Платонова НМ, Ванушко ВЭ, Шифман БМ. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(3):33–46.
Kachko VA, Platonova NM, Vanushko VE, Shifman BM. The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):33–46 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl12491>
 48. Якушина ВД, Лернер ЛВ, Казубская ТП, Кондратьева ТТ, Субраманиан С, Лавров АВ. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2016;12(2):55–64.
Yakushina VD, Lerner LV, Kazubskaya TP, Kondrat'ieva TT, Subramanian S, Lavrov AV. Molecular genetics of follicular cell thyroid carcinoma. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2016;12(2):55–64 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/ket2016255-64>
 49. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(10):569–80.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.142>
 50. Лушников ЕФ, Цыб АФ, Ямасита С. *Рак щитовидной железы в России после Чернобыля*. М.: Медицина; 2006.
Lushnikov EF, Tsyb AF, Yamashita S. *Thyroid cancer in Russia after the Chernobyl*. Moscow: Medicine; 2006 (In Russ.).
 51. Menicali E, Moretti S, Voce P, Romagnoli S, Avenia N, Puxeddu E. Intracellular signal transduction and modification of the tumor microenvironment induced by RET/PTCs in papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*. 2012;3:67.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00067>
 52. Thomas G. Radiation and thyroid cancer-an overview. *Radiation Protection Dosimetry*. 2018;182(1):53–7.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncy146>
 53. Nikiforov YE. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? *Cancer*. 2010;116:1626–8.
<https://doi.org/10.1002/cncr.24889>
 54. Бирюков АП, Ушенкова ЛН, Котеров АН. Генные перестройки RET/PTC в детских папиллярных карциномах щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: свидетельство неполной лучевой атрибутивности опухолей. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2015;2(14):24–40.
Biryukov AP, Ushenkova LN, Koterov AN. RET/PTC gene rearrangements in children's papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident: evidence of tumors incomplete radiation attributiveness. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2015;2(14):24–40 (In Russ.).
EDN: [WJBQZL](#)
 55. Рогова МО, Новосад СВ, Мартиросян НС, Трухина ЛВ, Петунина НА. Молекулярно-генетические маркеры как факторы риска развития рака щитовидной железы. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):119–23.
Rogova MO, Novosad SV, Martirosian NS, Trukhina LV, Petunina NA. Molecular markers as risk factors for thyroid cancer. *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):119–23 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000357>
 56. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):184–99.
<https://doi.org/10.1038/nrc3431>
 57. Lima J, Trovisco V, Soares P, Máximo V, Magalhães J, Salvatore G, et al. BRAF mutations are not a major event in post-Chernobyl childhood thyroid carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(9):4267–71.
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-032224>
 58. Кочергина ЕВ, Горский АИ, Чекин СЮ, Корело АМ, Туманов КА, Зеленская НС и др. Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Радиация и риск*. 2021;30(1):110–30.
Kochergina EV, Gorski AI, Chekin SYu, Korelo AM, Tumanov KA, Zelenskaya NS, et al. General morbidity among children of Chernobyl cleanup workers: radiation epidemiological study. *Radiation and Risk*. 2021;30(1):110–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130>
 59. Коренев НМ, Бориско ГА, Кашина-Ярмак ВЛ. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. *Здоровье ребенка*. 2012;6:66–70.
Korenev NM, Borisko GA, Kashina-Yarmak VL. Health status of children, born in families of parents which were irradiated due to Chernobyl NPP accident. *Pediatric Health*. 2012;6:66–70 (In Russ.).
EDN: [PFXMEZ](#)
 60. Лягинская АМ, Туков АР, Осипов ВА, Ермалицкий АП, Прохорова ОН. Врожденные пороки развития у потомства ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2009;49(6):694–702.
Liaginskaya AM, Tukov AR, Osipov VA, Ermalitskiy AP, Prokhorova ON. Congenital malformations among offspring of the liquidators of the consequences from Chernobyl accident. *Radiation Biology. Radioecology*. 2009;49(6):694–702.
EDN: [KYGPVD](#)
 61. Котеров АН, Бирюков АП. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2012;57(1):58–79.
Koterov AN, Biryukov AP. The offspring of liquidators of Chernobyl atomic power station accident 1. The estima-

- tion of the basic opportunity to register of radiation effects. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2012;57(1):58–79 (In Russ.).
EDN: [SNYBRL](#)
62. Агаджанян АВ, Сусков ИИ. Геномная нестабильность у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС (исследования *in vivo* и *in vitro*). *Генетика*. 2010;46(6):834–43.
EDN: [MSQIOV](#)
Aghajanyan AV, Suskov II. Genomic instability in children born after the Chernobyl nuclear accident (*in vivo* and *in vitro* studies). *Russian Journal of Genetics*. 2010;46(6):740–9.
<https://doi.org/10.1134/S1022795410060153>
 63. Сусков ИИ, Кузьмина НС, Сускова ВС, Балева ЛС, Сипягина АЕ. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(2):167–77.
Suskov II, Kuzmina NS, Suskova VS, Baleva LS, Sipyagina AE. The problem of induced genome instability as the basis of increased morbidity among children exposed to low-intensity radiation at low doses. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(2):167–77 (In Russ.).
EDN: [HTGIRR](#)
 64. Балева ЛС, Сухоруков ВС, Сипягина АЕ, Карахан НМ, Воронкова АС, Садыков АР. Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколениях детей, проживающих на радиационно-загрязненных территориях. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(1):81–6.
Baleva LS, Sukhorukov VS, Sipyagina AE, Karakhan NM, Voronkova AS, Sadykov AR. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first- and second-generation children living in radioactively contaminated areas. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(1):81–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-81-86>
 65. Aghajanyan A, Suskov I. Transgenerational genomic instability in children of irradiated parents as a result of the Chernobyl nuclear accident. *Mutation Research*. 2009;671(1-2):52–7.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.08.012>
 66. Балева ЛС, Сипягина АЕ, Смирнова СГ, Селиванова ЕИ, Кузьмина ТБ, Орлова НВ и др. Значение исследования частоты мутантных клеток по локусам Т-клеточного рецептора у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС для формирования групп высокого канцерогенного риска. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(4):102–9.
Baleva LS, Sipyagina AE, Smirnova SG, Selivanova EI, Kuzmina TB, Orlova NV, et al. Value of studying the frequency of mutant cells from T-cell receptor loci in Chernobyl accident liquidator's children in forming high carcinogenic risk groups. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(4):102–9 (In Russ.).
EDN: [MVAHX](#)
 67. Yeager M, Machiela MJ, Kothiyal P, Dean M, Bodelon C, Suman S, et al. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. *Science*. 2021;372(6543):725–9.
<https://doi.org/10.1126/science.abg2365>
 68. Замулаева ИА, Смирнова СГ, Орлова НВ, Верещагина АО, Чекин СЮ, Смирнова ИА и др. Соматический мутагенез по локусу Т-клеточного рецептора у жителей загрязненных радионуклидами территорий в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(3):307–14.
Zamulaeva IA, Smirnova SG, Orlova NV, Vereschagina AO, Chekin SYu, Smirnova IA, et al. Somatic mutagenesis at T-cell receptor locus in inhabitants of radiation polluted regions as a result of the Chernobyl disaster. *Radiation Biology. Radioecology*. 2006;46(3):307–14 (In Russ.).
EDN: [HTVIRR](#)
 69. Смирнова СГ, Орлова НВ, Крикунова ЛИ, Мкртчян ЛС, Замулаева ИА. Частота лимфоцитов с мутациями по локусу Т-клеточного рецептора у жителей радиационно загрязненных районов Брянской области спустя 28 лет после аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2016;56(3):285–92.
Smirnova SG, Orlova NV, Krikunova LI, Mkrtchyan LS, Zamulaeva IA. Frequency of lymphocytes with mutations at the locus of T-cell receptor in resident of radiation polluted Bryansk region after 28 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Radiation Biology. Radioecology*. 2016;56(3):285–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.7868/S0869803116030164>
 70. Горобец ВФ, Давыдов ГА, Горобец НЯ, Давыдова ЕВ. Динамика физического развития детей из Калужской области, облученных вследствие инкорпорации ¹³¹I на различных этапах раннего онтогенеза. *Радиация и риск*. 2020;29:129–39.
Gorobets VF, Davydov GA, Gorobets NYa, Davydova EV. Effects of prenatal exposure to the Chernobyl radioiodine on postnatal physical development of children from the Kaluga region. *Radiation and Risk*. 2020;29:129–39 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2020-29-1-129-139>
 71. Davis S, Day RW, Kopecky KJ, Mahoney MC, McCarthy PL, Michalek AM, et al. Childhood leukaemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study. *International Journal of Epidemiology*. 2006;35(2):386–96.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyi220>
 72. Цыб АФ, Матвеевко ЕГ, Горобец ВФ, Боровикова МП, Темникова ЕИ, Горобец НЯ. Динамика морфофункционального состояния щитовидной железы у внутриутробно облученных детей из юго-западного региона Калужской области в течение первого десятилетия после Чернобыльской аварии. *Радиация и риск*. 2001;12:42–7.
Tsyb AF, Matveenko EG, Gorobets VF, Borovikova MP, Temnikova EI, Gorobets NYa. Dynamics of the morphological and functional state of thyroid in utero irradiated children from the south-west part of the Kaluga region during the first ten years after the Chernobyl accident. *Radiation and Risk*. 2001;12:42–7 (In Russ.).
EDN: [IJTMFL](#)
 73. Горобец ВФ. Заболеваемость тиреопатиями в допубертатный период детей из Калужской области, облученных вследствие инкорпорации техногенного ¹³¹I на неонатальном и раннем грудном этапе развития. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012;1(7):11–7.
Gorobets VF. Incidence of thyroid diseases in the period before puberty at the Kaluga oblast children irradiated owing to technogenic incorporation ¹³¹I on neonatal and early breast-feeding stage. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2012;1(7):11–7 (In Russ.).
EDN: [PJBFGN](#)
 74. Горобец ВФ. Динамика заболеваемости тиреопатиями в допубертатный период детей из юго-западного региона Калужской области, облученных внутриутробно вследствие инкорпорации техногенного йода-131. *Радиация и риск*. 2012;21(1):30–8.
Gorobets VF. The dynamics of thyroid diseases incidence in the period before puberty at children from southwest region of the Kaluga oblast irradiated in utero owing to technogenic iodine-131 incorporation. *Radiation and Risk*. 2012;21(1):30–8 (In Russ.).
EDN: [ORDUJL](#)

75. Горобец ВФ. Анализ динамики заболеваемости тиреопатиями в допубертатном возрасте детей из Калужской области, облученных вследствие инкорпорации техногенного ^{131}I в антенатальном, неонатальном и грудном периодах развития. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2013;2(10):109–16.

Gorobets VF. Analyses of dynamics of thyroid diseases incidence in the period before puberty at the Kaluga region children irradiated owing to technogenic ^{131}I incorporation on antenatal, neonatal and breast-feeding stages of development. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2013;2(10):109–16 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.И. Скворцова — разработка концепции и структуры рукописи, целей и задач, финальное редактирование рукописи; А.Д. Каприн — разработка концепции раздела по оценке состояния здоровья у ликвидаторов и населения радиоактивно-загрязненных территорий (РЗТ); И.К. Романович — разработка концепции раздела по радиационно-гигиеническому мониторингу РЗТ Российской Федерации; И.В. Борисевич — разработка концепции раздела по анализу радиационной обстановки на РЗТ и уровней радиационного облучения населения; С.А. Иванов — подготовка раздела рукописи по оценке состояния здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС и населения РЗТ; Ю.Д. Удалов — подготовка раздела рукописи по детерминированным эффектам у аварийного персонала ЧАЭС; И.А. Берзин — разработка концепции раздела по анализу радиационной обстановки на РЗТ и уровней радиационного облучения населения; А.А. Аклеев — подготовка разделов рукописи по состоянию иммунитета и патогенетическим механизмам отдаленных эффектов у ликвидаторов аварии; Ю.Р. Ахмадуллина — подготовка раздела рукописи по цитогенетическим последствиям; Е.А. Блинова — подготовка раздела рукописи по биологическим маркерам рака щитовидной железы у облученных детей; А.А. Братилова — подготовка раздела рукописи по радиационно-гигиеническому мониторингу и оценке доз у населения; А.Ю. Бушманов — подготовка раздела рукописи по диагностике и лечению острой лучевой болезни (ОЛБ); И.А. Галстян — подготовка раздела рукописи по диагностике и лечению ОЛБ; В.К. Иванов — подготовка раздела рукописи по Национальному радиационно-эпидемиологическому регистру; М.В. Кончаловский — подготовка раздела рукописи по диагностике и лечению ОЛБ; О.С. Кравцова — подготовка раздела рукописи по радиационно-гигиеническому мониторингу и оценке доз у населения; И.С. Кузнецова — подготовка раздела рукописи по отдаленным эффектам у ликвидаторов; М.А. Максютлов — подготовка раздела рукописи по эффектам облучения ликвидаторов и населения; Н.А. Метляева — подготовка раздела рукописи по диагностике и лечению ОЛБ; С.Ф. Соснина — подготовка раздела рукописи по трансгенерационным эффектам; Ю.В. Царева — подготовка раздела рукописи по эффектам внутриутробного облучения; С.Ю. Чекин — подготовка раздела рукописи по эффектам облучения ликвидаторов и населения; С.М. Шинкарев — подготовка раздела рукописи по оценке доз облучения щитовидной железы у населения; О.В. Щербатых — подготовка раздела рукописи по диагностике и лечению ОЛБ; Л.А. Юнанова — подготовка раздела рукописи по диагностике и лечению ОЛБ; А.В. Аклеев — подготовка финальной версии рукописи, введения и заключения, редактирование.

Об авторах:

Скворцова Вероника Игоревна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-280X>
 Каприн Андрей Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 Романович Иван Константинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0668-459X>
 Борисевич Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0713-7419>
 Иванов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, член-корр. РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
 Удалов Юрий Дмитриевич, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>
 Берзин Игорь Александрович, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4147-8054>
 Аклеев Андрей Александрович, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2936-2357>
 Ахмадуллина Юлия Рафисовна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-2228>
 Блинова Евгения Андреевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2567-7945>
 Братилова Анжелика Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-3974>
 Бушманов Андрей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1565-4560>
 Галстян Ирина Алексеевна, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-971X>
 Иванов Виктор Константинович, д-р тех. наук, профессор, член-корр. РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1372-0018>
 Кончаловский Михаил Вадимович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0812-4596>
 Кравцова Ольга Сергеевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5543-5411>
 Кузнецова Ирина Сергеевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1214-295X>
 Максютлов Марат Адильевич, канд. тех. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7229-0092>
 Метляева Нэля Андреевна, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3863-8424>
 Соснина Светлана Фаридовна, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>
 Царева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5559-4457>
 Чекин Сергей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-868X>
 Шинкарев Сергей Михайлович, д-р тех. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0844-4733>
 Щербатых Ольга Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6071-8984>
 Юнанова Любовь Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6858-9219>
 Аклеев Александр Васильевич, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5808>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-413>

УДК 612.112.94:614.876:575.224.23



РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ДЛЯ СОРТИРОВКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДИЦЕНТРИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Р. Ахмадуллина[✉], Я.В. Кривошапова, А.В. Куприянова

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

Введение. При массовых радиационных инцидентах для медицинской сортировки облученных лиц необходимо иметь подход, позволяющий оперативно определить группу риска по развитию костномозговой формы острой лучевой болезни (ОЛБ).

Цель. Разработка эффективных цитогенетических критериев для выявления людей с повышенным риском развития костномозговой формы ОЛБ при массовых радиационных инцидентах.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 12 доноров в возрасте 23–73 лет. Объектом исследования были стимулированные фитогемагглютинином Т-лимфоциты периферической крови. Образцы крови подвергали *in vitro* гамма-облучению в дозах 1 и 2 Гр с использованием установки ИГУР-1М. Цитогенетические препараты получали по стандартизированному цитогенетическому протоколу и окрашивали 2% раствором Гимзы. Изображения оцифровывали и анализировали с помощью Metafer/Ikaros (Metasystems, Германия). Оценивали частоту хромосомных aberrаций на одну клетку. Проводили подсчет метафаз Т-лимфоцитов с дицентрическими хромосомами по порядку их встречаемости при анализе препарата. Для статистического анализа использовали программы Past 4.01 и SPSS Statistics 21.

Результаты. Для принятия решения об отнесении потенциально облученного образца к дозовому диапазону, при котором вероятно развитие ОЛБ, необходимо проанализировать то количество метафаз Т-лимфоцитов, в которых будет идентифицировано пять дицентрических хромосом. В ходе исследования в образцах без облучения дицентрические хромосомы были выявлены у 33% обследуемых лиц. После *in vitro* облучения образцов крови в дозе 1 Гр средняя частота встречаемости дицентрических хромосом составила $0,073 \pm 0,008$ на одну клетку, в дозе 2 Гр — $0,28 \pm 0,02$ на одну клетку.

Выводы. Разработан предварительный алгоритм разделения *in vitro* облученных цитогенетических образцов на дозовые диапазоны. Идентификация пятой дицентрической хромосомы по порядку анализа в первых 26 метафазах Т-лимфоцитов являлась основанием для отнесения исследуемого образца к дозовому диапазону от 2 Гр и выше. Если пятая дицентрическая хромосома была выявлена с 27-й по 85-ю метафазу, образец относили к дозовому диапазону от 1 Гр и выше. Если при анализе 85 метафаз было выявлено менее пяти дицентрических хромосом, образец относили к дозовому диапазону менее 1 Гр. Планируется продолжение исследований с доработкой алгоритма и валидацией результатов.

Ключевые слова: дицентрическая хромосома; хромосомные aberrации; цитогенетический анализ; медицинская сортировка; гамма-облучение; острая лучевая болезнь

Для цитирования: Ахмадуллина Ю.Р., Кривошапова Я.В., Куприянова А.В. Разработка критериев для сортировки облученных лиц на основе анализа дицентрических хромосом: пилотное исследование. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):178–186. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-413>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного контракта № 27.501.24.2 от 17.06.2024 «Модернизация высокотехнологичных методов, направленных на выявление медицинских последствий радиационных воздействий на персонал ПО «Маяк» и население Уральского региона» (шифр «Медицинские последствия-24») в рамках ФЦП «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 гг. и на период до 2035 г.».

Соответствие принципам этики: от всех участников получено информированное согласие на забор образцов крови и дальнейшие цитогенетические исследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН УНПЦРМ ФМБА России (протокол № 9 от 20.11.2023).

Благодарности: авторы выражают благодарность канд. биол. наук Возиловой А.В. за идею исследования, старшим лаборантам Сыченко З.И., Чикиревой И.А., Савковой Н.Ф., Величутиной Е.В. и Шеломенцевой Н.Е. за помощь в проведении лабораторных исследований.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ахмадуллина Юлия Рафисовна akhmadullina.yul@yandex.ru

Статья поступила: 13.10.2025 **После доработки:** 04.12.2025 **Принята к публикации:** 11.12.2025 **Online first:** 02.02.2026

DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR TRIAGE OF EXPOSED INDIVIDUALS BASED ON DICENTRIC CHROMOSOME ANALYSIS: A PILOT STUDY

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

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

Introduction. In the event of mass radiation incidents, medical triage of exposed individuals must enable rapid identification of individuals at risk of developing the hematopoietic form of acute radiation sickness (ARS).

Objective. Development of effective cytogenetic criteria for identifying individuals at increased risk of developing the hematopoietic form of ARS during mass radiation incidents.

© Ю.Р. Ахмадуллина, Я.В. Кривошапова, А.В. Куприянова, 2026

Materials and methods. The study involved 12 donors aged 23–73 years. The study object was phytohemagglutinin-stimulated T-lymphocytes from peripheral blood. Blood samples were exposed to *in vitro* gamma-irradiation at doses of 1 Gy and 2 Gy using an IGUR-1M unit. Cytogenetic preparations were obtained according to a standardized cytogenetic protocol and stained with a 2% Giemsa solution. Images were digitized and analyzed using the Metafer/Ikaros (Metasystems, Germany) software package. The frequency of chromosomal aberrations per cell was assessed. Metaphases of T-lymphocytes with dicentric chromosomes were counted in the order of their occurrence during slide analysis. For statistical analysis, Past 4.01 and SPSS Statistics 21 software packages were used.

Results. The decision regarding the classification of a potentially irradiated sample as one falling into the dose range likely to cause ARS development should be based on an analysis of the number of T-lymphocyte metaphases required to identify five dicentric chromosomes. In the study, dicentric chromosomes were detected in samples without irradiation in 33% of the examined individuals. After *in vitro* irradiation of blood samples at a dose of 1 Gy, the average frequency of dicentric chromosomes was 0.073 ± 0.008 per cell, reaching 0.28 ± 0.02 per cell at a dose of 2 Gy.

Conclusions. A preliminary algorithm for differentiating *in vitro* irradiated cytogenetic samples into dose ranges has been developed. The identification of the fifth dicentric chromosome in order of analysis within the first 26 T-lymphocyte metaphases served as the basis for assigning the sample to a dose range of 2 Gy and above. In cases where the fifth dicentric chromosome was identified between the 27th and 85th metaphase, the sample was assigned to a dose range of 1 Gy and above. In cases where fewer than five dicentric chromosomes were detected upon analysis of 85 metaphases, the sample was assigned to a dose range below 1 Gy. Future research will be aimed at refining the algorithm and validating the results.

Keywords: dicentric chromosome; chromosomal aberrations; cytogenetic analysis; medical triage; gamma-irradiation; acute radiation sickness

For citation: Akhmadullina Yu.R., Krivoshchapova Ya.V., Kupriyanova A.V. Development of criteria for triage of exposed individuals based on dicentric chromosome analysis: A pilot study. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):178–186. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-413>

Funding: the study was carried out within the framework of State Contract No. 27.501.24.2 dated 17.06.2024 “Modernization of High-Tech Methods Aimed at Identifying Medical Consequences of Radiation Exposure on Personnel of PA Mayak and the Population of the Urals Region” (code “Medical Consequences-24”) under the Federal Target Program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the Period up to 2035”.

Compliance with the ethical principles: informed consent for blood sample collection and further cytogenetic studies was obtained from all participants. The study was approved by the Ethics Committee of the Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics (Minutes No. 9 dated 20.11.2023).

Acknowledgment: the authors express their gratitude to A.V. Vozilova, Cand. Sci. (Biology), for the research idea, and to senior laboratory assistants Z.I. Sychenko, I.A. Chikireva, N.F. Savkova, E.V. Velichutina, and N.E. Shelomentseva for their assistance in conducting the laboratory research.

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

✉ Yulia R. Akhmadullina akhmadullina.yul@yandex.ru

Received: 13 Oct. 2025 **Revised:** 4 Dec. 2025 **Accepted:** 11 Dec. 2025 **Online first:** 2 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

В условиях крупномасштабной радиационной аварии, затрагивающей большое количество людей, использование физических методов восстановления дозы часто затруднено или невозможно. При авариях с участием населения отсутствие информации о дозах осложняет корректную оценку рисков реализации медико-биологических эффектов облучения и принятие медицинских решений [1, 2].

Важно оперативно выявлять людей с высокой вероятностью развития острой лучевой болезни (ОЛБ) средней и тяжелой степени, так как им требуется лечение в специализированных учреждениях. Курабельной формой ОЛБ является костномозговая форма при дозах облучения 1–10 Гр, в рамках которой в зависимости от дозы выделяют различные степени тяжести заболевания. По данным литературы, клинически распознаваемые признаки костномозгового синдрома ОЛБ отмечаются после облучения в дозах выше 1 Гр, в диапазоне облучения в дозах 1–2 Гр наблюдается легкая степень ОЛБ, средняя степень тяжести ОЛБ наблюдается в диапазоне доз 2–4 Гр [3, 4].

Медицинская оценка обычно включает сбор анамнеза (в том числе местонахождение во время инцидента), физикальное обследование, учет клинических симпто-

мов и, по возможности, определение абсолютного числа лимфоцитов и/или нейтрофилов. Гематологические исследования помогают распределить подвергшихся облучению лиц на критические группы, но дают неоднозначные результаты при комбинированных травмах или сопутствующих заболеваниях [3, 5–7].

Оценка дозы облучения критична при планировании медицинской помощи. Когда физическая дозиметрия невозможна, применяется цитогенетическая биодозиметрия на основе учета нестабильных хромосомных aberrаций в метафазах Т-лимфоцитов периферической крови [6, 8]. Наличие в спектре наблюдаемых aberrаций повышенных частот дицентрических хромосом и центрических колец свидетельствует о воздействии радиационной природы. Анализ этих типов aberrаций хромосом называют «золотым стандартом» для целей биологической дозиметрии, что обусловлено зависимостью «доза – эффект» и низкой спонтанной частотой этих типов aberrаций [9]. Цитогенетический метод требует специализированной лаборатории, в которой проводят культивирование клеток около двух суток, приготовление и окрашивание препаратов, микроскопический анализ с оцифровкой изображений, а также расчет дозы с использованием калибровочных кривых [10–13]. Вручную за рабочий день один исследователь может

проанализировать не более ~500 клеток, что делает метод трудо- и ресурсоемким.

При массовых инцидентах в целях быстрой медицинской сортировки не требуется точная оценка поглощенных доз облучения, а нужны подходы, существенно сокращающие ресурсоемкость и увеличивающие пропускную способность лабораторий.

Предположительно разрабатываемый в данной работе подход позволит оперативно провести цитогенетическое обследование облученных лиц, подвергшихся относительно равномерному гамма-облучению всего тела, с целью сформировать группы риска по реализации костномозгового синдрома ОЛБ.

Рабочей гипотезой является предположение о возможности разделения образцов крови, подвергшихся *in vitro* гамма-облучению, на дозовые диапазоны, соответствующие развитию легкой и средней степени тяжести ОЛБ, посредством выявления нестабильных хромосомных aberrаций при анализе относительно небольшого числа метафаз Т-лимфоцитов периферической крови. Предполагается, что с увеличением дозы гамма-облучения возрастает вероятность обнаружения дицентрических хромосом уже в первых по счету анализируемых метафазах Т-лимфоцитов.

Предлагаемый подход основывается на автоматизированной оцифровке препаратов и анализе данных с применением специализированного программного обеспечения, что обеспечивает более высокое качество получаемого первичного материала, воспроизводимость результатов и позволяет исследователям верифицировать найденные хромосомные aberrации.

Цель работы заключается в разработке эффективных цитогенетических критериев для выявления людей с повышенным риском развития костномозговой формы ОЛБ при массовых радиационных инцидентах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 12 доноров:

- 7 доноров в возрасте 57–73 лет (средний возраст — 60 ± 2 года), 5 женщин и 2 мужчин;
- 5 доноров в возрасте 23–38 лет (средний возраст 27 ± 3 года), 4 женщины и 1 мужчина.

На момент взятия образца крови у доноров в анамнезе не было данных о лечении заболеваний с применением источников ионизирующих излучений, также отсутствовали тяжелые формы сахарного диабета, аутоиммунные заболевания, не было гемотрансфузии, а также рентгенологических обследований в течение 3 мес., предшествующих исследованию.

Для определения лиц, соответствующих вышеперечисленным критериям, проведена предварительная беседа с потенциальными участниками. При отсутствии критериев исключения проводили анкетирование и взятие согласия на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Получение метафазных хромосом из Т-лимфоцитов периферической крови человека

Забор венозной крови объемом 6 мл производили из локтевой вены в стерильные пробирки с гепарином. На каждого человека готовили по 3 образца: два из них

подвергали облучению *in vitro* на установке ИГУР-1М (ЗАО «Квант», Россия) в дозах 1 и 2 Гр, а третий образец облучению не подвергался. ИГУР-1М обладает следующими характеристиками: источник ^{137}Cs , мощность дозы 0,014 Гр/с, неравномерность облучения 5%.

Цитогенетические препараты из Т-лимфоцитов периферической крови получали согласно протоколу, который включал четыре последовательных этапа: культивирование клеток до стадии метафазы, гипотоническую обработку, фиксацию метафазных пластинок и приготовление препаратов хромосом, как описано в работе [14].

Культивирование Т-клеток проводили в стерильных бакпечатках («Медполимер», Россия). Культура включала: 2 мл крови, 5 мл среды RPMI-1640 («Панэко», Россия), 0,5 мл отборной эмбриональной телячьей сыворотки («Панэко», Россия), фитогемагглютинин (ФГА) в итоговой концентрации 20 мг/мл («Панэко», Россия). Клетки культивировали в CO_2 инкубаторе при 37,5 °C в течение 54 ч. За 2 ч до окончания культивирования в культуру вводили раствор колхицина («Панэко», Россия) в итоговой концентрации 0,03 мг/мл.

Для дальнейшей обработки клеточную суспензию переносили в центрифужные пробирки, центрифугировали при 1500 об/мин 10 мин на центрифуге (ThermoScientific, США). Супернатант убирали, оставляя осадок. Для гипотонической обработки клеток приливали теплый 0,55% раствор KCl (37 °C), ресуспендировали осадок и оставляли на 30 мин в термостате при 37 °C. Затем смесь центрифугировали 10 мин при 1100 об/мин. Осторожно удаляли супернатант, ресуспендировали осадок и приливали холодный (4 °C) свежеприготовленный фиксатор (3 части спирта этилового и 1 часть ледяной уксусной кислоты), доводя общий объем содержимого пробирки до 10 мл. Клетки оставляли в фиксаторе на 10 мин при 4 °C, затем центрифугировали при 1500 об/мин 10 мин. Надосадочную жидкость удаляли, затем приливали свежую порцию фиксатора. Таким образом, клетки проводили через фиксатор три раза.

Для получения препаратов хромосом общий объем осадка в пробирке доводили свежим фиксатором до 1,5 мл, хорошо перемешивали пипеткой и раскладывали клеточную суспензию на охлажденное стекло (2 капли). Стекло сушили на термоплате при 40 °C. Качество препарата проверяли при фазово-контрастной микроскопии. Готовили 3 стекла на 1 донора. Окрашивали препараты 2% красителем Гимза («Панэко», Россия) в течение 5–6 мин.

Анализ хромосомных препаратов проводили при световой микроскопии. Для этого с помощью системы поиска и оцифровки изображений Metafer (Metasystems, Германия) получали изображения качественных метафаз с использованием иммерсионного объектива $\times 63$. Работа с изображениями выполнялась с помощью программного обеспечения Ikaros (Metasystems, Германия).

Для цитогенетического анализа выбирали метафазные пластинки, содержащие 45–47 хромосом, с хорошим разбросом, без наложений. В ходе исследования заполняли цитогенетический протокол, в котором отражали хромосомные aberrации: дицентрические, кольцевые хромосомы, парные фрагменты,

а также ацентрические кольца. На один препарат просчитывали 500–1000 клеток в образцах без облучения и 220–500 клеток в образцах с облучением. На рисунке представлены фотографии метафаз Т-лимфоцитов с хромосомными aberrациями.

Найденные хромосомные aberrации были сгруппированы следующим образом: дицентрические хромосомы; нестабильные хромосомные обмены (дицентрические и кольцевые хромосомы); парные фрагменты; ацентрические кольца.

В работе проводился подсчет метафаз Т-лимфоцитов с дицентрическими хромосомами по порядку их встречаемости среди всех метафаз, включенных в анализ на оцифрованном препарате.

Методы статистической обработки данных

Частота встречаемости хромосомных aberrаций рассчитывалась на одну клетку. Были использованы стандартные методы описательной статистики: рассчитаны средние значения и стандартная ошибка среднего для хромосомных aberrаций.

При расчете количества метафаз Т-лимфоцитов, в которых были выявлены дицентрические хромосомы по порядку их встречаемости при анализе препарата, данные представлены в виде медианы (M_0) и 95% доверительного интервала (ДИ). ДИ оценки медианы вычисляли процедурой бутстрепа, число итераций 1000. Также оценивали 10 и 90 процентиля (%), минимальные и максимальные индивидуальные значения количества Т-лимфоцитов с дицентрическими хромосомами по порядку их встречаемости при анализе препарата.

Ожидаемое количество клеток, в которых возможно идентифицировать дицентрические хромосомы (D_n), рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{D_n}{F}, \quad (1)$$

где X — ожидаемое количество клеток, в которых возможно идентифицировать дицентрические хромосомы по порядку встречаемости в препарате; D_n — порядковый номер дицентрических хромосом при анализе препарата ($D_n = 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30$); F — частота встречаемости дицентрических хромосом, рассчитанная на одну клетку.

Для расчета вероятности встречаемости дицентрических хромосом в образцах без облучения для каждого донора методом скользящей средней проанализировали среднее количество дицентрических хромосом при величине «окна», равного 10, 20, 30, 50, 100 клеткам. Затем на основании этих значений рассчитали вероятность частоты встречаемости дицентрических хромосом по формуле (2):

$$P = \frac{m}{k} \times 100\%, \quad (2)$$

где P — вероятность встречаемости дицентрических хромосом; m — количество идентифицированных дицентрических хромосом; k — количество проанализированных клеток (величина окна).

Для статистического анализа использовали статистическую программу Past 4.01 и SPSS Statistics 21.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования в образцах без облучения дицентрические хромосомы были выявлены у 33% обследуемых лиц (4 человека из 12). Частота встречаемости дицентрических хромосом варьировала от 0 до 1 абс. ч. на 500 клеток и от 0 до 2 абс. ч. на 1000 клеток. Средняя частота встречаемости дицентрических

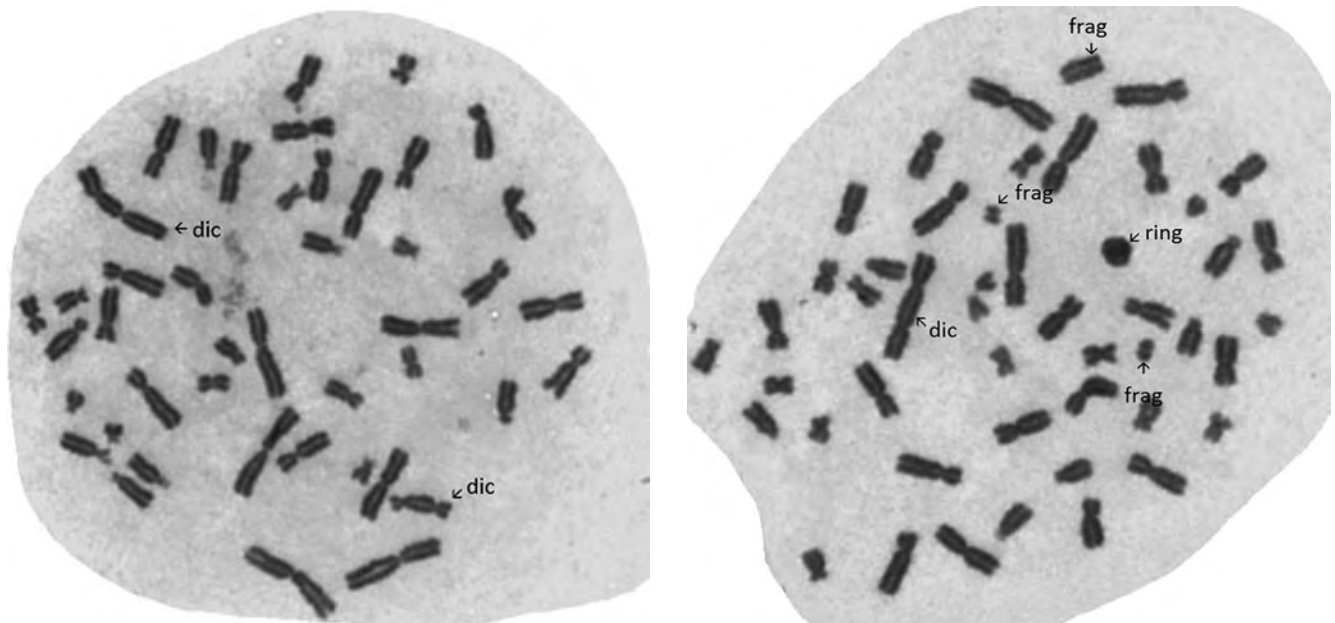


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. Метафазы Т-лимфоцитов с хромосомными aberrациями: dic — дицентрическая хромосома; frag — парный фрагмент; ring — кольцевая хромосома; изображения метафаз Т-лимфоцитов получены с помощью программного обеспечения Ikaros (иммерсионный объектив, $\times 63$)

хромосом и нестабильных хромосомных обменов составила $0,0007 \pm 0,0003$ на одну клетку, парных фрагментов — $0,016 \pm 0,003$ на одну клетку, ацентрических колец — $0,0003 \pm 0,0002$ на одну клетку.

После *in vitro* облучения образцов крови в дозе 1 Гр средняя частота встречаемости хромосомных аберраций статистически значимо возросла по сравнению с необлученными образцами ($p < 0,0001$). При этом средняя частота встречаемости дицентрических хромосом составила $0,073 \pm 0,008$ на одну клетку, нестабильных хромосомных обменов — $0,081 \pm 0,009$ на одну клетку, парных фрагментов — $0,17 \pm 0,01$ на одну клетку, ацентрических колец — $0,009 \pm 0,002$ на одну клетку.

При *in vitro* облучении в дозе 2 Гр средняя частота встречаемости дицентрических хромосом составила $0,28 \pm 0,02$ на одну клетку, нестабильных хромосомных обменов — $0,30 \pm 0,02$ на одну клетку, парных фрагментов — $0,64 \pm 0,03$ на одну клетку, ацентрических колец — $0,030 \pm 0,005$ на одну клетку (табл. 1).

В образцах без облучения (среди тех лиц, у которых были выявлены дицентрические хромосомы) ожидаемое количество Т-лимфоцитов с одной дицентрической хромосомой составило от 412 до 500 клеток. При этом первая дицентрическая хромосома была определена в Т-лимфоцитах с порядковыми номерами 77, 169, 341 и 314. Вторая дицентрическая хромосома идентифицирована у двух доноров в Т-лимфоцитах с порядковым номером 341 (в одной клетке было 2 дицентрические хромосомы) и в 492 клетке.

В таблице 2 представлено ожидаемое количество клеток, в которых возможно идентифицировать дицентрические хромосомы по порядку подсчета клеток при *in vitro* облучении в дозах 1 и 2 Гр. Согласно представленным данным после облучения в дозе 1 Гр две дицентрические хромосомы обнаруживали в Т-лимфоцитах с 17 по 69 клетку, $M_0 = 27$ [95% ДИ: 21; 41]. Для выявления 5 дицентрических хромосом необходимо проанализировать 67 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 41; 83], для выявления 10 дицентрических хромосом — 135 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 103; 206], для 20 дицентрических

хромосом — 270 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 206; 414], для идентификации 30 дицентрических хромосом — 405 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 309; 620].

При дозе *in vitro* облучения 2 Гр ожидаемое количество Т-лимфоцитов, которые следует проанализировать до обнаружения аналогичного количества дицентрических хромосом, статистически было значимо ниже, чем при дозе *in vitro* облучения 1 Гр ($p < 0,001$): 2 дицентрические хромосомы были выявлены с 5 по 12 клетку; медианное значение Т-лимфоцитов составило 8 [95% ДИ: 6; 9]; 5 дицентрических хромосом выявлено при анализе 19 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 16; 22]; 10 дицентрических хромосом — при анализе 38 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 31; 45]; 20 дицентрических хромосом — при анализе 77 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 63; 90]; 30 дицентрических хромосом — при анализе 115 Т-лимфоцитов [95% ДИ: 94; 134].

В таблице 3 представлены данные о количестве метафаз Т-лимфоцитов с выявленными дицентрическими хромосомами по порядку их анализа на оцифрованном цитогенетическом препарате. При *in vitro* облучении в дозе 1 Гр медианное количество клеток, в которых были выявлены дицентрические хромосомы, статистически значимо отличалось от ожидаемых значений только для 1, 25 и 30 дицентрической хромосомы по порядку их идентификации при анализе. Так, ожидаемое медианное значение Т-лимфоцитов статистически значимо было выше полученного экспериментально: $p = 0,002, 0,032$ и $0,019$ соответственно.

При *in vitro* облучении в дозе 2 Гр медиана ожидаемого количества Т-лимфоцитов с одной дицентрической хромосомой была статистически значимо выше, чем при непосредственном анализе препарата (4 против 2, $p = 0,033$). В остальных случаях статистически значимых различий не выявлено.

Результаты анализа показали, что для идентификации первых дицентрических хромосом при *in vitro* гамма-облучении Т-лимфоцитов в дозах 1 и 2 Гр достаточно проанализировать относительно небольшое количество клеток. По нашим и литературным данным, в образцах без облучения частота встречаемости

Таблица 1. Средняя частота хромосомных аберраций при *in vitro* облучении (рассчитанная на одну клетку)

Тип хромосомных аберраций	Средняя частота хромосомных аберраций при <i>in vitro</i> облучении, на одну клетку		
	Доза облучения		
	без облучения	1 Гр	2 Гр
Дицентрические хромосомы	$0,0007 \pm 0,0003^*$	$0,073 \pm 0,008^{**}$	$0,28 \pm 0,02$
Кольцевые хромосомы	0^*	$0,008 \pm 0,002^{**}$	$0,020 \pm 0,006$
Нестабильные хромосомные обмены	$0,0007 \pm 0,0003^*$	$0,081 \pm 0,009^{**}$	$0,30 \pm 0,02$
Парные фрагменты	$0,016 \pm 0,003^*$	$0,17 \pm 0,01^{**}$	$0,64 \pm 0,03$
Ацентрические кольца	$0,0003 \pm 0,0002^*$	$0,009 \pm 0,002^{**}$	$0,030 \pm 0,005$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего; * — статистически значимые отличия частоты хромосомных аберраций в образцах без облучения от образцов с облучением, $p < 0,0001$; ** — статистически значимые отличия частоты хромосомных аберраций в образцах с *in vitro* облучением в дозе 1 Гр от образцов с *in vitro* облучением в дозе 2 Гр, $p < 0,05$.

Таблица 2. Ожидаемое количество клеток, в которых возможна идентификация дицентрических хромосом

Количество дицентрических хромосом	Доза облучения					
	1 Гр			2 Гр		
	Количество метафаз Т-лимфоцитов			Количество метафаз Т-лимфоцитов		
	медиана [ДИ]	10–90 процентиля	min–max	медиана [ДИ]	10–90 процентиля	min–max
1	13* [10–21]	9–32	9–34	4 [3–4]	3–5	3–6
2	27* [21–41]	18–64	17–69	8 [6–9]	5–11	5–12
3	40* [31–62]	27–96	26–103	12 [9–13]	8–16	8–17
4	54* [41–83]	36–129	34–138	15 [13–18]	10–22	10–23
5	67* [52–103]	45–161	43–172	19 [16–22]	13–27	13–29
10	135* [103–206]	91–321	86–344	38 [31–45]	25–56	25–58
15	202* [155–310]	136–482	129–517	58 [47–67]	38–82	38–87
20	270* [206–414]	182–643	172–689	77 [63–90]	50–110	50–116
25	337* [258–517]	227–803	216–861	96 [79–112]	63–137	63–145
30	405* [309–620]	272–963	259–1033	115 [94–134]	76–165	75–174

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ДИ — доверительный интервал; * — статистически значимые различия для медианного значения количества клеток при *in vitro* гамма-облучении в дозах 1 и 2 Гр, $p < 0,0001$.

Таблица 3. Количество метафаз Т-лимфоцитов с дицентрическими хромосомами (в соответствии с порядковым номером анализируемой клетки)

Порядковый номер дицентрической хромосомы	Доза облучения					
	1 Гр			2 Гр		
	Количество Т-лимфоцитов			Количество Т-лимфоцитов		
	медиана [ДИ]	10–90 процентиля	min–max	медиана [ДИ]	10–90 процентиля	min–max
1	4* [1–26]	1–25	1–26	2 [2–4]	1–6	1–6
2	28* [8–42]	8–70	8–81	8 [5–10]	2–13	2–14
3	35* [9–72]	10–97	9–107	11 [7–16]	4–28	4–31
4	43* [14–74]	19–112	14–123	14 [10–19]	6–30	5–32
5	56* [27–85]	30–127	27–138	16 [12–25]	6–31	5–32
10	103* [60–115]	62–182	60–192	40 [6–24]	12–70	11–71
15	146* [120–182]	133–425	120–486	49 [44–78]	29–90	24–91
20	177* [157–217]	162–419	157–457	67 [59–94]	41–113	34–116
25	237* [195–289]	195–426	195–426	87 [77–112]	51–125	42–128
30	278* [225–349]	225–405	225–405	105 [96–129]	72–147	70–151

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ДИ — доверительный интервал; * — статистически значимые различия для медианного значения количества Т-лимфоцитов при облучении в дозах 1 и 2 Гр, $p < 0,001$.

дицентрических хромосом составляла от 0 до 2 на 1000 проанализированных клеток [15].

В таблице 4 показана вероятность выявления первой дицентрической хромосомы в образцах без облучения: при анализе 50 клеток она составила 4,9%, при анализе 100 клеток — 9,4%. Вероятность выявления в 100 метафазах Т-лимфоцитов двух дицентрических хромосом составила 2%.

Таким образом, поскольку существует вероятность обнаружить две дицентрические хромосомы при анализе первых 100 метафаз Т-лимфоцитов в образцах без облучения, необходимо увеличить количество идентифицированных дицентрических хромосом для индикации радиационного воздействия. На основании данных, представленных в таблице 3, для идентификации радиационного воздействия и отнесения образца к дозовому диапазону предлагается оценивать количество метафаз Т-лимфоцитов с пятой дицентрической хромосомой по порядку анализа цитогенетического препарата. Так, медианное значение метафаз Т-лимфоцитов с пятой дицентрической хромосомой составило 56 [95% ДИ: 27; 85] при *in vitro* гамма-облучении в дозе 1 Гр и 16 [95% ДИ: 12; 25] при *in vitro* гамма-облучении в дозе 2 Гр ($p < 0,001$). Выбор медианы и соответствующего ей доверительного интервала в качестве критерия разделения облученных лиц на дозовые диапазоны основан на ее устойчивости к влиянию выбросов, характерных для распределений, содержащих межиндивидуальные различия радиочувствительности. Несмотря на очевидную связь точности оценки медианы с объемом выборки, расширение последней лишь частично уменьшит неопределенность оценки центрального положения. Мы полагаем, что уменьшение доверительного интервала будет незначительным ввиду индивидуальных реакций на излучение. Следовательно, использование медианных значений и доверительного интервала представляется оптимальным решением на данном этапе исследования.

Для принятия решения об отнесении потенциально облученного образца к одному из дозовых диапазонов необходимо проанализировать то количество клеток, в которых будет идентифицировано пять дицентрических хромосом. На основании предварительных результатов предлагается следующий алгоритм анализа метафаз Т-лимфоцитов.

1. Определение порядкового номера проанализированной метафазы Т-лимфоцита, содержащей пятую по порядку анализа дицентрическую хромосому.

2. Если пятая по порядку анализа дицентрическая хромосома выявлена в первых 26 клетках, то облученный образец следует отнести к дозовому диапазону радиационного воздействия от 2 Гр или выше.

3. Если пятая дицентрическая хромосома при анализе выявлена с 27 по 85 метафазу Т-лимфоцита, облученный образец следует отнести к радиационному воздействию в дозовом диапазоне от 1 Гр или выше.

4. Если при анализе 85 метафаз Т-лимфоцитов идентифицировано менее 5 дицентрических хромосом, облученный образец необходимо отнести к диапазону воздействия менее 1 Гр.

5. Если при анализе 50 метафаз Т-лимфоцитов не было обнаружено ни одной дицентрической хромосомы, то с вероятностью 94% поглощенная доза гамма-излучения исследуемого образца близка к нулю.

В таблице 5 представлена доля обследованных лиц, у которых порядковый номер Т-лимфоцита, содержащего пятую дицентрическую хромосому, находится в диапазоне, рассчитанном в соответствии с вышеизложенным алгоритмом.

Все необлученные образцы были отнесены в группу «ниже 1 Гр»; 100% из них определили в группу, где доза облучения близка к нулю. В то же время, согласно алгоритму, 2 (16,7%) образца, облученных в дозе 1 Гр, были отнесены в группу «ниже 1 Гр», а 2 (16,7%) образца, облученных в дозе 2 Гр, были отнесены в группу «1 Гр или выше».

Предварительные результаты нашего исследования выявили потенциальную проблему ложноотрицательной идентификации, связанную с возможным занижением расчетного дозового диапазона для определенной доли облученных образцов, в то время как для медицинской сортировки предпочтителен консервативный подход, когда облученный будет отнесен к дозовой группе с более высокими значениями воздействия. Консервативный подход снижает риск недооценки воздействия ионизирующего излучения и гарантирует получение необходимой медицинской помощи всем потенциально облученным лицам. На следующем этапе исследования необходимо уточнить критерии отнесения облученного образца к той или иной дозовой группе с учетом требований консервативности.

По данным литературы, нижний предел чувствительности метода оценки нестабильных хромосомных обменов зависит от количества проанализированных клеток и в среднем составляет 100–250 мГр

Таблица 4. Вероятность встречаемости дицентрических хромосом в зависимости от количества проанализированных клеток (в образцах без облучения), %

Количество дицентрических хромосом	Количество проанализированных метафаз Т-лимфоцитов, абс. ч.				
	10	20	30	50	100
	Вероятность, %				
0	98,9	97,6	96,4	94,1	88,6
1	0,9	2	3	4,9	9,4
2	0,2	0,4	0,6	1,0	2

Таблица составлена авторами по собственным данным

Таблица 5. Распределение исследованных образцов крови по дозовым группам в соответствии с критериями алгоритма

Параметр	Дозовый диапазон			
	2 Гр или выше	1 Гр или выше	Ниже 1 Гр	Доза близка к 0 Гр
Доля лиц, % (абс. ч.)	83,3 (10)	83,3 (10)	100 (12)	100 (12)
из них:				
Ложноотрицательный результат, % (абс. ч.)	16,7 (2)	16,7 (2)	–	–

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: «—» — не идентифицирован.

для редкоизионизирующих излучений. При высоких дозах излучения (5–6 Гр и более) происходит существенное нарушение клеточной пролиферации, поэтому меньшее количество клеток достигает метафазы и попадает в цитогенетический анализ [16–18]. Медицинскую сортировку облученных людей на основе частоты встречаемости дицентрических хромосом или нестабильных хромосомных обменов в Т-лимфоцитах рекомендуется проводить при уменьшении количества анализируемых метафаз Т-лимфоцитов до 50 на человека, что заметно увеличит пропускную способность лаборатории. При анализе 20–50 клеток увеличиваются доверительные интервалы оценки доз излучения, оцененных с использованием калибровочной кривой. При этом дозовый интервал 0–0,75 Гр и интервал 2–3 Гр однозначно отличимы при анализе 50 клеток [19, 20], что согласуется с результатами, полученными в исследовании.

Важно отметить, что в рамках настоящего исследования не стояла задача точного определения доз аварийного облучения на основе зависимости «доза – эффект». В условиях ограниченного количества техники и человеческих ресурсов необходимо разработать критерии, которые помогут за счет уменьшения числа анализируемых клеток оперативно разделить экспонированный контингент на группы риска развития костномозговой формы ОЛБ. Это позволит планировать и корректировать дальнейшее медицинское наблюдение. После цитогенетической сортировки возможно увеличение количества анализируемых клеток для целей биодозиметрии.

В дальнейшем планируется валидировать разработанный метод на других выборках, провести межлабораторные сравнения и на основе полученных

данных оптимизировать алгоритм оценки дозовых интервалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из задач при оказании экстренной медицинской помощи облученным людям при массовых радиационных инцидентах является проведение медицинской сортировки, направленной на выявление лиц с высоким риском развития ОЛБ. Был разработан предварительный алгоритм цитогенетической сортировки, основанный на определении количества анализируемых метафаз Т-лимфоцитов, содержащих пятую дицентрическую хромосому по порядку их анализа. Установлено, что при идентификации пятой дицентрической хромосомы в первых 26 анализируемых метафазах Т-лимфоцитов доза облучения находилась в диапазоне от 2 Гр или выше. Если пятая дицентрическая хромосома была выявлена с 27 по 85 проанализированную метафазу Т-лимфоцитов, доза облучения находилась в диапазоне 1 Гр или выше. В случае анализа 85 метафаз Т-лимфоцитов, при котором идентифицировано менее 5 дицентрических хромосом, доза облучения находилась в диапазоне менее 1 Гр. Если при анализе 50 метафаз Т-лимфоцитов не было обнаружено ни одной дицентрической хромосомы, доза облучения находилась в диапазоне менее 1 Гр и/или была близка к нулевым значениям. Данный алгоритм является предварительным и требует доработки с учетом консервативного подхода для снижения риска недооценки воздействия ионизирующего излучения. Планируется продолжение исследований с доработкой алгоритма и валидацией полученных результатов.

Литература / References

1. Кутков ВА. Основные положения рекомендаций МАГАТЭ по критериям защиты населения и работников в случае радиационной аварии. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2006;15(3–4):133–56.
Kutkov VA. Substantive provisions of the IAEA guidelines for criteria for protecting the public and workers in radiation emergency. *Radiation and Risk*. 2006;15(3–4):133–56 (In Russ.).
EDN: [JWSDRF](#)
2. Гуськова АК, Краснюк ВИ, Галстян ИА, Надежина НМ. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2016;61(3):30–5.
Guskova AK, Krasnyuk VI, Galstyan IA, Nadejina NM. 30 years of Chernobyl NPP accident: experience of mitigation of medical consequences. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2016;61(3):30–5 (In Russ.).
EDN: [VWDLJD](#)
3. Самойлов АС, Кончаловский МВ, Бушманов АЮ, Галстян ИА, Нугис ВЮ, Давтян АА и др. Рекомендации по диагностике и лечению костномозговой формы острой лучевой болезни. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):98–128.
Samoylov AS, Konchalovsky MV, Bushmanov AYU, Gals-

- tyan IA, Nugis VYu, Davtyan AA, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of bone marrow form of acute radiation syndrome. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023;68(1):98–128 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>
4. Бушманов АЮ, Галстян ИА, Каширина ОГ, Кончаловский МВ, Лизунов ВЮ, Метляева НА и др. Результаты длительного медицинского наблюдения непосредственных участников аварии на ЧАЭС в Российской Федерации. *Клинический вестник ФМБЦ им А.И. Бурназяна*. 2024;4:51–9. Bushmanov AYU, Galstian IA, Kashirina OG, Konchalovsky MV, Lisunov VYu, Metlyaeva NA, et al. Results of long-term medical observation of direct participants of the accident at the Chernobyl NPP in the Russian Federation. *A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin*. 2024;4:51–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2782-6430-2024-4-51-59>
 5. Седанкин МК, Гудков ЕА, Соловьев ВЮ, Мершин ЛЮ. Особенности использования лимфоцитарного теста для биологической дозиметрии в ранние сроки после облучения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(3):65–70. Sedankin MK, Gudkov EA, Soloviev VYu, Mershin LYU. Features of using a lymphocyte test for biological dosimetry in the early period after exposure. *Extreme Medicine*. 2023;25(3):65–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.034>
 6. Sullivan JM, Prasanna PG, Grace MB, Wathen LK, Wallace RL, Koerner JF, et al. Assessment of biodosimetry methods for a mass-casualty radiological incident: medical response and management considerations. *Health Physics*. 2013;105(6):540–54. <https://doi.org/10.1097/hp.0b013e31829cf221>
 7. Coleman CN, Sullivan JM, Bader JL, Murrain-Hill P, Koerner JF, Garrett AL, et al. Public health and medical preparedness for a nuclear detonation: the nuclear incident medical enterprise. *Health Physics*. 2015;108(2):149–60. <https://doi.org/10.1097/hp.0000000000000249>
 8. International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual*. Vienna: IAEA; 2001.
 9. Неронова ЕГ. Построение калибровочных кривых для биологической цитогенетической дозиметрии и опыт применения при медицинском облучении. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2021;4:85–93. Neronova EG. Calibration curves development for biological cytogenetic dosimetry and experience with medical exposure. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2021;4:85–93 (In Russ.). EDN: [JAWXRM](https://doi.org/10.1097/hp.0b013e31829cf221)
 10. Кузнецова ТВ, Шилова НВ, Творогова МГ, Харченко ТВ, Лебедев ИН, Антоненко ВГ. Практические рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетических исследований. *Медицинская генетика*. 2019;18(5):3–27. Kuznetsova TV, Shilova NV, Tvorogova MG, Kharchenko TV, Lebedev IN, Antonenko VG. Practical recommendations to ensure quality and safety of cytogenetic research. *Medical Genetics*. 2019;18(5):3–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.3-27>
 11. Port M, Barquinerio JF, Endesfelder D, Moquet J, Oestreicher U, Terzoudi G, et al. RENE Inter-Laboratory Comparison 2021: Inter-Assay Comparison of Eight Dosimetry Assays. *Radiation Research*. 2023;199(6):535–55. <https://doi.org/10.1667/rade-22-00207.1>
 12. Pinto MM, Santos NF, Amaral A. Current status of biodosimetry based on standard cytogenetic methods. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2010;49(4):567–81. <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0311-3>
 13. Vijayalakshmi J, Chaurasia RK, Srinivas KS, Vijayalakshmi K, Paul SFD, Bhat NN, et al. Establishment of ex vivo calibration curve for X-ray induced “dicentric + ring” and micronuclei in human peripheral lymphocytes for biodosimetry during radiological emergencies, and validation with dose blinded samples. *Heliyon*. 2023;9(6):e17068. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17068>
 14. Возилова АВ, Ахмадуллина ЮР. Исследование индивидуальной радиочувствительности у человека на основе оценки частоты хромосомных aberrаций и микроядер в Т-лимфоцитах периферической крови. *Генетика*. 2019;55(10):1180–8. EDN: [MAPFRM](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17068)
Vozilova AV, Akhmadullina YR. Study of the individual radiosensitivity in humans based on the assessment of the frequency of chromosome aberrations and micronuclei in peripheral blood T lymphocytes. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55:1234–41. <https://doi.org/10.1134/S1022795419100156>
 15. Ainsbury E, Barquinerio JF, Beinke C, Blakely WF, Braselmann H, Carr Z, et al. *Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies*. Vienna: IAEA; 2011. EDN: [VPPDFP](https://doi.org/10.1097/hp.0b013e31829cf221)
 16. Bauchinger M. *Chromosome painting and biological dosimetry of absorbed radiation*. Proceedings of the Tenth International Congress of Radiation Research. Würzburg; 1995.
 17. Flegal FN, Devantier Y, Marro L, Wilkins RC. Validation of QuickScan dicentric chromosome analysis for high throughput radiation biological dosimetry. *Health Physics*. 2012;102:143–153. <https://doi.org/10.1097/hp.0b013e3182307758>
 18. Testa A, Palma V, Patrono C. Dicentric Chromosome Assay (DCA) and Cytokinesis-Block Micronucleus (CBMN) Assay in the Field of Biological Dosimetry. In: Dhawan A, Bajpayee M (eds). *Genotoxicity Assessment. Methods in Molecular Biology*, vol 2031. New York: Humana; 2019:105–19. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9646-9_5
 19. Romm H, Wilkins RC, Coleman CN, Lillis-Hearne PK, Pellmar TC, Livingston GK, et al. Biological dosimetry by the triage dicentric chromosome assay: potential implications for treatment of acute radiation syndrome in radiological mass casualties. *Radiation Research*. 2011;175(3):397–404. <https://doi.org/10.1667/RR2321.1>
 20. Lloyd DC, Edwards AA, Moquet JE, Guerrero-Carbajal YC. The role of cytogenetics in early triage of radiation casualties. *Applied Radiation and Isotopes*. 2000;52(5):1107–12. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00054-3](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00054-3)

Вклад авторов. Ю.Р. Ахмадуллина — планирование исследования, статистическая обработка результатов, интерпретация результатов, написание, редактирование и подготовка итоговой версии статьи; Я.В. Кривошапова — проведение лабораторных исследований, получение первичных данных, статистическая обработка первичных данных, написание текста статьи; А.В. Куприянова — проведение лабораторных исследований, получение первичных данных, редактирование статьи.

Об авторах:

Ахмадуллина Юлия Рафисовна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-2228>
Кривошапова Яна Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2555-2616>
Куприянова Анастасия Вениаминовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8699-2745>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-410>

УДК 57.043:57.017.35



РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕНСОМОТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ФРАКЦИОНИРОВАННОМ ГАММА-ОБЛУЧЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

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

Введение. Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что ионизирующее излучение повышает риск развития нейродегенеративных заболеваний в отдаленном периоде после облучения, однако отмечается нехватка лонгитюдных исследований и экспериментальных работ для установления причинно-следственных связей между дозой облучения и потенциальными нейродегенеративными эффектами.

Цель. Изучение ранних и отдаленных изменений сенсомоторных показателей, характеризующих координацию у лабораторных животных, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-излучению в различных дозах.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на мышах обоих полов ($n = 400$) линии C57Bl/6. Формировали 5 групп наблюдения: 2 контрольные группы и 3 группы с различными уровнями облучения по 80 особей каждая (40 самцов и 40 самок). Животных подвергали общему внешнему гамма-облучению в течение первого месяца жизни в кумулятивных дозах 0,1, 1 и 5 Гр, каждая доза была разделена на 20 фракций. Контрольные группы необлученных мышей включали: группу интактных животных — биологический контроль ($n = 80$) и группу ложного облучения ($n = 80$). Эффективный инструмент оценки симптомов нейродегенеративных заболеваний у животных — оценка моторной функции. Оценивали координацию облученных и контрольных животных в тесте ходьбы по сужающейся перекладине в возрасте 1, 6, 12 и 18 месяцев. Данные анализировали в программе Microsoft Excel и с использованием языка программирования R.

Результаты. Выявлено влияние пола и возраста на сенсомоторные показатели, характеризующие координацию движений (лучше у самок, ухудшается с возрастом у животных обоих полов), при этом не обнаружено существенного влияния на изучаемые параметры фактора стресса, связанного с облучением животных. При сравнении стандартизованных по полу и возрасту сенсомоторных показателей у облученных животных и контрольных необлученных мышей выявлены зависимые от дозы изменения. Координация движений ухудшалась в отдаленные сроки у мышей при гамма-облучении в кумулятивной дозе 5 Гр, это проявлялось в увеличении числа ошибок более чем в 1,5 раза по сравнению с необлученными животными ($t = 6,7$; $p < 0,001$). При облучении в кумулятивной дозе 0,1 Гр обнаружен обратный эффект: как в раннем, так и в отдаленном периоде повышалась скорость перемещения мышей по сужающейся перекладине относительно необлученного контроля (время ходьбы снижалось в среднем на 20% ($p < 0,001$) в любом возрасте), в раннем периоде также снижалось число ошибок ($t = 2,36$; $p = 0,02$), что указывает на улучшение способности к координации.

Выводы. Фракционированное гамма-облучение в раннем возрасте у животных вызвало зависимые от дозы изменения сенсомоторной функции: при облучении в кумулятивной дозе 0,1 Гр и в раннем, и в отдаленном периоде после облучения отмечено улучшение координации; при облучении в кумулятивной дозе 5 Гр в отдаленном периоде, в возрасте 18 мес., выявлены признаки ухудшения координации движений у мышей.

Ключевые слова: облучение; координация движений; сенсомоторная функция; нейродегенеративные заболевания; отдаленные эффекты

Для цитирования: Атаманюк Н.И., Обвинцева Н.А., Шапошникова И.А., Андреев С.С., Пряхин Е.А. Ранние и отдаленные изменения сенсомоторных показателей при фракционированном гамма-облучении в эксперименте. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):187–196. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-410>

Финансирование: работа была выполнена в рамках государственного задания Федерального медико-биологического агентства № 27.003.23.800.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета Уральского научно-практического центра радиационной медицины¹ ФМБА (протокол № 1 от 03.04.2023).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Атаманюк Наталья Игоревна vita_pulhra@mail.ru

Статья поступила: 06.10.2025 **После доработки:** 31.10.2025 **Принята к публикации:** 19.11.2025 **Online first:** 30.12.2025

¹ В настоящее время — Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики.

EARLY AND LONG-TERM ALTERATIONS IN SENSORIMOTOR PARAMETERS FOLLOWING FRACTIONATED GAMMA IRRADIATION IN AN EXPERIMENTAL SETTING

Natalya I. Atamanyuk[✉], Nadezhda A. Obvintseva, Irina A. Shaposhnikova, Sergey S. Andreev, Evgeny A. Pryakhin

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

Introduction. Epidemiological studies suggest that ionizing radiation increases the risk of developing neurodegenerative diseases long after exposure; however, there is a notable lack of longitudinal studies and experimental research into establishing causal relationships between radiation dose and potential neurodegenerative effects.

Objective. The work investigates early and long-term alterations in sensorimotor parameters characterizing coordination in laboratory animals subjected to a range of doses of fractionated gamma irradiation at a young age.

Materials and methods. Experiments were carried out on mice of both sexes ($n = 400$) of the C57Bl/6 strain. Five observation groups were formed: two control groups and three groups with different radiation exposure levels, each made up of 80 individuals (40 males and 40 females). The animals underwent total external gamma irradiation during their first month of life at cumulative doses of 0.1 Gy, 1 Gy, and 5 Gy, with each dose divided into 20 fractions. The control groups of non-irradiated mice included: a group of intact animals serving as biological control ($n = 80$) and a sham-irradiation placebo group ($n = 80$). Evaluation of motor function is an effective tool for assessing symptoms of neurodegenerative diseases in animals. Coordination in irradiated and control animals was assessed using the tapered beam walking test at the ages of 1, 6, 12, and 18 months. Data were analyzed using Microsoft Excel and the R programming language.

Results. Sex and age were shown to influence sensorimotor parameters characterizing motor coordination (better in females, worsens with age in animals of both sexes), while no significant effect of the stress factor associated with animal irradiation was found on the studied parameters. A comparison of sex- and age-standardized sensorimotor parameters between irradiated animals and non-irradiated control mice revealed dose-dependent alterations. A deterioration in motor coordination in the long term in mice exposed to gamma irradiation at a cumulative dose of 5 Gy manifested itself by a more than 1.5-fold increase in the number of errors compared to non-irradiated animals ($t = 6.7$; $p < 0.001$). Conversely, irradiation at a cumulative dose of 0.1 Gy produced an opposite effect: both in the early and long-term periods, the speed of mouse movement along the tapered beam increased relative to the non-irradiated control (walking time decreased by an average of 20% ($p < 0.001$) at any age), while in the early period, the number of errors also decreased ($t = 2.36$; $p = 0.02$), indicating an improvement in coordination ability.

Conclusions. Fractionated gamma irradiation at a young age induced dose-dependent alterations in sensorimotor function in animals: irradiation at a cumulative dose of 0.1 Gy resulted in improved coordination both in the early and long-term periods post-exposure; whereas irradiation at a cumulative dose of 5 Gy led to signs of impaired motor coordination in the long term, at 18 months of age.

Keywords: irradiation; motor coordination; sensorimotor function; neurodegenerative diseases; long-term effects

For citation: Atamanyuk N.I., Obvintseva N.A., Shaposhnikova I.A., Andreev S.S., Pryakhin E.A. Early and long-term alterations in sensorimotor parameters following fractionated gamma irradiation in an experimental setting. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):187–196. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-410>

Funding: the work was performed as part of State Assignment No. 27.003.23.800 from the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Compliance with ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The experimental protocol was approved by the Bioethics Committee of the Urals Research Center for Radiation Medicine² (Minutes No. 1, of 3 Apr. 2023).

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

✉ Natalya I. Atamanyuk vita_pulhra@mail.ru

Received: 6 Oct. 2025 **Revised:** 31 Oct. 2025 **Accepted:** 19 Nov. 2025 **Online first:** 30 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к радиационной нейробиологии в последнее время возрос в связи с исследованиями в области космической медицины и необходимостью защиты от космической радиации при планируемых в будущем пилотируемых межпланетных перелетах. Особенности космической радиации, представленной радиационными поясами Земли (протоны и электроны), солнечными космическими лучами (протоны) и галактическими космическими лучами (ускоренные ионы водорода и гелия, тяжелые заряженные частицы), приводят к существенной неравномерности дозы облучения как в пространстве, так и во времени, поскольку солнечные протонные события практически непредсказуемы. Поэтому для космической радиобиологии особую важность имеют исследования эффектов хронического и фракционированного длительного облучения, в том числе изучение механизмов нарушений со стороны центральной нервной системы [1]. Кроме того, всесторонний анализ влияния длительного, хронического или фракционированного облучения на головной мозг обусловлен необходимостью защиты здоровья профессионалов в области ядерной индустрии, а также использованием лучевой терапии онкологических пациентов и широким применением дающих лучевую нагрузку медицинских диагностических процедур.

Для ряда радиационно-индуцированных эффектов со стороны центральной нервной системы установлена причинно-следственная связь с радиационным воздействием и определены пороговые значения поглощенной дозы: так, при остром облучении свыше 1–2 Гр у взрослых или свыше 0,1 Гр у детей раннего возраста возможно повышение риска когнитивных дисфункций (публикация 118 Международной комиссии по радиологической защите³). Когнитивная

Для ряда радиационно-индуцированных эффектов со стороны центральной нервной системы установлена причинно-следственная связь с радиационным воздействием и определены пороговые значения поглощенной дозы: так, при остром облучении свыше 1–2 Гр у взрослых или свыше 0,1 Гр у детей раннего возраста возможно повышение риска когнитивных дисфункций (публикация 118 Международной комиссии по радиологической защите³). Когнитивная

² Currently — South Ural Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics.

³ ICRP Statement on tissue reactions. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. Ann. ICRP 41(1/2); 2012.

дисфункция, выражающаяся в ухудшении памяти или снижении способности к обучению у людей, нарушении пространственной обучаемости, функции распознавания новых объектов, принятия решений у грызунов, связана с радиационными эффектами, в первую очередь в области гиппокампа [2]. Механизмы этих нарушений включают радиационный окислительный стресс, который нарушает нормальную пролиферацию и дифференцировку нейрональных стволовых клеток, синаптическую пластичность, вызывает активацию провоспалительных цитокинов, в высоких дозах — приводит к гибели нейронов [2].

Относительно других последствий воздействия ионизирующего излучения на головной мозг имеется меньше эпидемиологических и экспериментальных данных. Так, в ряде работ обсуждается вопрос повышения риска развития нейродегенеративных заболеваний в отдаленном периоде после облучения [3]. В когорте российских работников атомной промышленности, подвергавшихся хроническому облучению в ходе профессиональной деятельности на предприятии по производству ядерного топлива (ПО «Маяк», г. Озерск, Челябинская область), анализ зависимости «доза — реакция» с учетом нерадиационных факторов (пол, возраст) показал взаимосвязь между частотой развития болезни Паркинсона и кумулятивной дозой от внешнего гамма-излучения [4].

При исследовании причин смерти во французской когорте работников атомной промышленности (SELTINE, 1968–2014 гг.) были установлены статистически значимые зависимости «доза — риск» в отношении повышения риска смертности от лейкемии и деменции, хотя авторы отмечали, что на данном этапе наблюдаемую связь между риском смерти от деменции и низкой дозой облучения следует интерпретировать с осторожностью [5]. Однако для ситуации острого облучения в диапазоне доз 0–4 Гр (японская когорта выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки) исследования не выявили повышения частоты деменций [6], а также корреляции между возрастным снижением когнитивных функций и дозой облучения [7].

M.R. Motamed и соавт. установили, что пациенты с рассеянным склерозом в период до появления симптомов, связанных с этим заболеванием, и подтверждения диагноза чаще подвергались диагностическому или терапевтическому рентгеновскому облучению и имели более высокую общую накопленную дозу, чем не страдающие рассеянным склерозом люди контрольной группы, на основании чего авторами был сделан вывод о возможной взаимосвязи между дозой рентгеновского облучения и риском развития этого заболевания [8].

В работе J. Lopes и соавт. были оценены риски развития нераковых заболеваний центральной нервной системы при облучении во взрослом возрасте и показан значимый положительный относительный риск развития цереброваскулярных заболеваний и болезни Паркинсона; однако авторы отметили ряд методологических проблем, таких как сложности реконструкции индивидуальных доз облучения и ограниченный учет потенциальных искажающих факторов [9]. Сложности в изучении механизмов влияния ионизирующего излу-

чения на нейродегенеративные и возрастные изменения определяются длительностью периода от облучения до возможного развития признаков заболевания.

В настоящее время наблюдается нехватка лонгитудных исследований для установления причинно-следственных связей между дозой облучения и возможными рисками развития нейродегенеративных заболеваний [2, 3].

В то же время попыток по изучению взаимосвязи развития нейродегенеративных заболеваний в отдаленном периоде после облучения на экспериментальных животных не предпринято [3]. С одной стороны, провоспалительная активация микроглии и окислительный стресс, обусловленные воздействием облучения, повышают риск развития нейродегенеративных процессов, с другой стороны, определенные режимы облучения в эксперименте оказывали нейропротективное действие в модели болезни Альцгеймера у трансгенных животных [10].

Одним из простых и эффективных способов экспериментальной (с использованием лабораторных животных) оценки симптомов нейродегенеративных заболеваний является исследование моторной функции [11]. Сенсомоторные эффекты, измеряемые у животных после экспериментальных воздействий, косвенно указывают на наличие изменений и других поведенческих параметров, таких как когнитивные функции и эмоции [12]. Для оценки сенсомоторных функций у грызунов был разработан ряд поведенческих тестов, позволяющих оценить скорость обработки сенсомоторной информации, локомоторную функцию, баланс, силу захвата и координацию движений, ориентировочно-исследовательскую реакцию и т.д. [12].

Цель исследования — изучение ранних и отдаленных изменений сенсомоторных показателей, характеризующих координацию у лабораторных животных, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-излучению в различных дозах.

Данная работа является продолжением опубликованных ранее исследований по изучению ранних изменений сенсомоторных показателей у подвергнутых фракционированному облучению мышей [13]. Работа дополняет полученные прежде результаты информацией о впервые выявленном нарушении координации у облученных животных в отдаленном периоде после облучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на мышах обоих полов ($n = 400$) линии C57Bl/6 (SPF (Specific Pathogen Free), виварий ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск). Животные были подвергнуты фракционированному гамма-облучению в раннем возрасте, с рождения до 30 сут. Далее 4 раза в течение 18 мес. проводили оценку сенсомоторных показателей у облученных животных. Формировали 5 групп наблюдения: 2 контрольные группы и 3 группы с различными уровнями облучения по 80 особей каждая (40 самцов и 40 самок). С возрастом число обследованных животных постепенно уменьшалось из-за естественной гибели части из них.

Группы облученных животных включали группы «5 Гр» ($n = 80$), «1 Гр» ($n = 80$) и «0,1 Гр» ($n = 80$). Мышей

этих групп облучали в кумулятивных дозах 5, 1 и 0,1 Гр, в каждом случае кумулятивная доза была разделена на 20 равных фракций по 0,25, 0,05 и 0,005 Гр соответственно. Облучение проводили в течение 4 недель по 5 дней в неделю на экспериментальной радиобиологической установке ИГУР-1М (ЗАО «Квант», Россия), оснащенной ^{137}Cs -источниками. При облучении в разовых дозах 0,25 и 0,05 Гр мощность дозы составляла 0,72 Гр/мин, для получения разовой дозы 0,005 Гр использовали свинцовые коллиматоры (мощность дозы при использовании коллиматоров составляла 10 мГр/мин). Неравномерность гамма-поля в рабочем пространстве установки не превышала 10%. Облучали мышей в клетках их постоянного содержания, удаляя на время облучения кормящих самок.

Контрольные группы необлученных мышей включали: группы intactных животных — биологический контроль (БК) ($n = 80$) и группа ложного облучения (0 Гр) ($n = 80$). С животными группы «0 Гр» проводили те же манипуляции, что и с животными из групп облучения (за исключением облучения), для учета влияния на изучаемые показатели фактора стресса, связанного с перемещением животных и кратковременным отлучением от матери.

После завершения облучения животных в возрасте 28–30 сут перемещали в отдельные клетки (по 10 самцов и самок) для их постоянного содержания в условиях конвенционального вивария (при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$, неограниченном доступе к питьевой воде и полнорационному гранулированному корму).

Для оценки сенсомоторной функции тестировали животных в возрасте 1, 6, 12 и 18 мес.

Тест ходьбы по сужающейся перекладине (raised-beam walking), предназначенный для оценки моторного дефицита главным образом задних конечностей, позволяет выявить патологии моторной коры и оценивать координацию у грызунов [14, 15]. В тесте оценивали способность животного перемещаться по приподнятой над поверхностью сужающейся двухуровневой перекладине длиной 1 м. В течение 2 дней мышей обучали перемещаться по перекладине, достигая безопасного укрытия. На 3 день регистрировали перемещение мыши по установке на видео (фотокамера Sony $\alpha 37$).

Регистрировали общее время, затраченное на прохождение перекладины от точки старта до укрытия, соскальзывания лап с поверхности перекладины, падения, количество постановок конечностей на нижнюю планку (ошибок) [14, 15]. Параметры регистрировали с использованием программы RealTimer (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Если при тестировании на 3 день животное падало с установки или не доходило до укрытия, его исключали из дальнейшего анализа (в каждой экспериментальной группе число таких животных не превышало 1–2 особи).

Результаты выражали в виде средних значений и стандартных ошибок ($M \pm SE$). Так как все анализируемые показатели соответствовали нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова, сравнение средних значений в экспериментальных и контрольных группах проводили с использованием параметрических методов по t -критерию Стьюдента.

Результаты считали статистически значимыми при $\alpha = 0,05$.

Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей, характеризующих сенсомоторную функцию у животных, проводили корреляционный анализ Пирсона. Для описания влияния возраста на исследуемые показатели применяли регрессионный анализ. Многофакторный дисперсионный анализ признаков сопряженности в главной линейной модели использовали для выявления влияния дозы облучения и других сопутствующих факторов (пол, возраст, связанный с облучением стресс). При оценке фактора стресса принимали, что только intactные животные в группе БК не испытывали стресс, связанный с процедурой облучения в раннем возрасте. Данные анализировали в программе Microsoft Excel и с использованием языка программирования R⁴. Осуществляли попарное сравнение значений показателей в различных дозовых группах для установления значимости различий между группами, облученными в разных дозах. Для этого проводили нормирование по возрасту и полу и последующий *post-hoc* анализ в однофакторном дисперсионном анализе с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе теста ходьбы по сужающейся перекладине регистрировали время, за которое животное преодолевает расстояние в 1 м по приподнятой над поверхностью сужающейся перекладине, а также такие события, как постановки конечностей на нижнюю планку установки (ошибки), соскальзывания конечностей с перекладины, остановки.

В таблице 1 приведены измеренные показатели теста ходьбы по сужающейся дорожке у мышей в разных экспериментальных группах. Как правило, отмечали более низкое число ошибок, остановок и/или меньшее время прохождения сужающейся дорожки у самок по сравнению с самцами в одной группе. Так, статистически значимые отличия между значениями показателей у самцов и самок отмечены в возрасте 1 мес. в группах «0 Гр» и «1 Гр» по параметру общего времени ходьбы, в группе «0,1 Гр» — по числу ошибок.

В возрасте 6 мес. у самок было статистически значимо меньше, чем у самцов, число остановок в группе БК, число ошибок — в группе «0,1 Гр», время ходьбы — в группе «1 Гр». В 12 мес. статистически значимое сокращение общего времени ходьбы у самок выявлено в группах БК, «0,1 Гр» и «1 Гр»; числа остановок — в группах БК, «0,1 Гр» и «1 Гр»; числа соскальзываний — в группах БК и «5 Гр»; числа ошибок — в группах «0 Гр» и «0,1 Гр». В 18 мес. сокращение общего времени ходьбы отмечено в группах БК, «0 Гр» и «1 Гр», а числа остановок — в группах БК, «0 Гр» и «0,1 Гр» (табл. 1).

При сравнении показателей сенсомоторной функции у необлученных мышей групп «0 Гр» и БК нельзя сделать определенные выводы о влиянии фактора стресса на данные показатели. Так, если в 1 мес. самки группы «0 Гр» делали меньше ошибок, чем самки в группе БК, то в 6 мес., наоборот, число ошибок у самок «0 Гр» стало статистически значимо выше, чем в группе БК. В 12 мес. у животных обоих полов

⁴ R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2022. <https://www.R-project.org>

Таблица 1. Показатели теста ходьбы по сужающейся дорожке у мышей в разных экспериментальных группах

Возраст, мес.	Группа	Пол	Ошибки	Соскальзывания	Общее время ходьбы, с	Остановки
1	БК	♂ (<i>n</i> = 40)	8 ± 0,50	0,8 ± 0,18	5,6 ± 0,28	3,2 ± 0,51
		♀ (<i>n</i> = 40)	8,5 ± 0,77	0,7 ± 0,24	5,4 ± 0,21	2,8 ± 0,34
	0 Гр	♂ (<i>n</i> = 37)	7,2 ± 0,83	0,7 ± 0,22	5,7 ± 0,31	3,2 ± 0,38
		♀ (<i>n</i> = 37)	6,5 ± 0,51*	0,6 ± 0,21	4,8 ± 0,24 [□]	2,6 ± 0,38
	0,1 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	7,6 ± 0,78	0,7 ± 0,19	4,2 ± 0,13*♦	2 ± 0,37*
		♀ (<i>n</i> = 40)	4,8 ± 0,42*♦ [□]	0,6 ± 0,24	4,2 ± 0,22*	1,8 ± 0,24*
	1 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	8 ± 0,89	0,7 ± 0,22	5 ± 0,24	2,8 ± 0,40
		♀ (<i>n</i> = 41)	6,6 ± 0,64	0,7 ± 0,18	4,3 ± 0,16* [□]	1,9 ± 0,24*
	5 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	9,1 ± 0,86	0,8 ± 0,17	5,4 ± 0,28	2,5 ± 0,30
		♀ (<i>n</i> = 39)	7,4 ± 0,65	0,8 ± 0,23	5 ± 0,22	2 ± 0,25
6	БК	♂ (<i>n</i> = 40)	7,6 ± 0,55	0,9 ± 0,15	6,2 ± 0,21	3 ± 0,28
		♀ (<i>n</i> = 40)	6,9 ± 0,62	0,5 ± 0,10	6 ± 0,24	2,1 ± 0,24 [□]
	0 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	9,8 ± 1,01	0,7 ± 0,13	6,4 ± 0,35	3,5 ± 0,44
		♀ (<i>n</i> = 40)	9,6 ± 0,78*	0,5 ± 0,09	5,8 ± 0,25	2,8 ± 0,32
	0,1 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	10,3 ± 0,77*	0,7 ± 0,13	5,1 ± 0,21*♦	2,3 ± 0,20♦
		♀ (<i>n</i> = 39)	7,7 ± 0,48♦ [□]	0,4 ± 0,08	4,7 ± 0,25*♦	1,9 ± 0,23♦
	1 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	10,6 ± 0,76*	1 ± 0,15	5,8 ± 0,24	2,8 ± 0,33
		♀ (<i>n</i> = 40)	10,3 ± 0,76*	0,9 ± 0,15♦	5 ± 0,17*♦ [□]	2,7 ± 0,34
	5 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	8,8 ± 0,57	0,8 ± 0,13	5,4 ± 0,24*♦	2,6 ± 0,32
		♀ (<i>n</i> = 39)	8,8 ± 0,76	0,7 ± 0,12	4,8 ± 0,20*♦	2,4 ± 0,30
12	БК	♂ (<i>n</i> = 40)	9,8 ± 0,73	1,3 ± 0,17	6,8 ± 0,26	3,2 ± 0,44
		♀ (<i>n</i> = 40)	8 ± 0,75	0,6 ± 0,13 [□]	6 ± 0,24 [□]	2,6 ± 0,28
	0 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	7,1 ± 0,68*	0,6 ± 0,11*	5,4 ± 0,22*	3 ± 0,31
		♀ (<i>n</i> = 40)	9,9 ± 0,74 [□]	0,4 ± 0,11	4,7 ± 0,25*	2,3 ± 0,35
	0,1 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	9,9 ± 0,77*	0,5 ± 0,11*	5,1 ± 0,19*	2,4 ± 0,27
		♀ (<i>n</i> = 38)	7,6 ± 0,66♦ [□]	0,4 ± 0,09	4,6 ± 0,14* [□]	1,5 ± 0,23* [□]
	1 Гр	♂ (<i>n</i> = 40)	8,8 ± 0,87	0,4 ± 0,10*	6,1 ± 0,25♦	2,9 ± 0,29
		♀ (<i>n</i> = 40)	9,8 ± 0,65	0,4 ± 0,09	5,2 ± 0,19* [□]	1,9 ± 0,25 [□]
	5 Гр	♂ (<i>n</i> = 37)	11,3 ± 0,83♦	0,8 ± 0,14*	6,3 ± 0,38♦	2,8 ± 0,40
		♀ (<i>n</i> = 34)	9,9 ± 0,78	0,4 ± 0,10 [□]	6,3 ± 0,28♦	2 ± 0,32
18	БК	♂ (<i>n</i> = 24)	8,8 ± 0,70	0,2 ± 0,08	7,7 ± 0,39	4,9 ± 0,59
		♀ (<i>n</i> = 32)	9,3 ± 0,75	0,3 ± 0,09	6,4 ± 0,23 [□]	3 ± 0,37 [□]
	0 Гр	♂ (<i>n</i> = 38)	6 ± 0,79*	0,4 ± 0,10	9,5 ± 0,52*	4,7 ± 0,46
		♀ (<i>n</i> = 32)	8,1 ± 1,01	0,4 ± 0,12	6,3 ± 0,36 [□]	2,9 ± 0,40 [□]

Продолжение таблицы 1

Возраст, мес.	Группа	Пол	Ошибки	Соскальзывания	Общее время ходьбы, с	Остановки
18	0,1 Гр	♂ (n = 29)	8,6 ± 0,81*	0,6 ± 0,15*	5,8 ± 0,34**	2,9 ± 0,44**
		♀ (n = 26)	7,5 ± 0,86	0,3 ± 0,12	5,1 ± 0,21**	1,7 ± 0,27**□
	1 Гр	♂ (n = 38)	10,2 ± 0,63*	0,4 ± 0,11	7 ± 0,33*	3,3 ± 0,26**
		♀ (n = 39)	10 ± 0,65	0,7 ± 0,15*	5,8 ± 0,27□	2,6 ± 0,36
	5 Гр	♂ (n = 34)	13,2 ± 0,76**	0,8 ± 0,13*	7,2 ± 0,34*	3,9 ± 0,43
		♀ (n = 26)	11,9 ± 0,89**	0,5 ± 0,10	6,5 ± 0,30	3,4 ± 0,38

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: БК — биологический контроль; * — статистически значимые отличия от показателя в группе БК соответствующего возраста, $p < 0,05$; ** — статистически значимые отличия от значения показателя в группе «0 Гр» соответствующего возраста, $p < 0,05$; □ — статистически значимые отличия показателя самок от самцов той же группы, $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты многофакторного дисперсионного анализа

Факторы	Сенсомоторные показатели в тесте ходьбы по сужающейся перекладине							
	Общее время ходьбы		Ошибки		Соскальзывания		Остановки	
	F	p	F	p	F	p	F	p
Возраст	71,4	<0,001	15,1	<0,001	7,6	0,001	13,0	<0,001
Доза	27,7	<0,001	12,2	<0,001	3,7	0,012	13,0	<0,001
Стресс	2,61	0,11	0,72	0,40	7,5	0,006	0,22	0,64
Пол	74,2	<0,001	6,1	0,014	16,5	<0,001	43,8	<0,001

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: p — уровень статистической значимости различий.

в группе «0 Гр» общее время ходьбы было меньше, чем в БК, при этом у самцов также снижено относительно БК число соскальзываний и ошибок, что можно интерпретировать как улучшение координации. В 18 мес. у самцов группы «0 Гр» статистически значимо меньше ошибок, чем в группе БК, но больше общее время ходьбы (табл. 1).

Возрастное нарушение координации является одним из признаков изменения сенсомоторных функций, сопровождающих нейродегенеративные заболевания. Отмечено снижение координации по мере старения животных, что проявляется в увеличении времени прохождения дорожки и повышении числа остановок. У необлученных животных (группы БК и 0 Гр) при проведении регрессионного анализа было отмечено, что зависимость между возрастом и анализируемыми показателями лучше всего описывалась линейной функцией. Выявлено статистически значимое влияние возраста на общее время ходьбы ($R^2 = 0,06$; $F = 29,5$; $p < 0,001$), что проявлялось в увеличении времени ходьбы в среднем на $0,112 \pm 0,021$ с за каждый месяц. Также были выявлены статистически значимая положительная линейная связь между возрастом и числом остановок при прохождении перекладины ($R^2 = 0,03$; $F = 12,6$; $p < 0,001$) и отрицательная связь между возрастом и числом соскальзываний

($R^2 = 0,02$; $F = 7,6$; $p = 0,006$). При проведении регрессионного анализа не зафиксировано статистически значимой связи между возрастом и числом ошибок ($F = 1,3$; $p = 0,26$).

В многофакторном дисперсионном анализе с использованием главной линейной модели для оценки влияния изучаемых факторов на показатели сенсомоторной функции показано, что такие факторы, как возраст, доза облучения и пол, оказывали статистически значимое влияние на все исследуемые сенсомоторные показатели (табл. 2), тогда как статистически значимое влияние фактора стресса отмечено только для числа соскальзываний конечности ($F = 7,5$; $p = 0,006$). Исходя из результатов многофакторного дисперсионного анализа, время, необходимое для прохождения перекладины, с возрастанием дозы облучения увеличивалось с возрастом больше у самцов, чем у самок. Однако зависимость от дозы облучения носила нелинейный характер: минимальные значения времени характерны для облученных животных в дозе 0,1 Гр, а у необлученных в дозе 5 Гр этот показатель достигал значений необлученного контроля. Такие же закономерности отмечены для числа остановок при прохождении теста. Число ошибок при прохождении перекладины увеличивалось и с возрастом мышей, и с дозой облучения линейно, максимально при облучении в дозе 5 Гр, при этом

более выражено у самцов, чем у самок. Число соскальзываний уменьшалось с возрастом, но увеличивалось с дозой облучения в большей степени у самцов, чем у самок.

Для оценки влияния фактора облучения на показатели сенсомоторной функции у мышей учитывали выявленные половые и возрастные отличия. Для этого изучаемые параметры были стандартизованы по полу и возрасту: значения показателей у необлученных животных приняты за 1, а измерения для облученных самцов и самок отнесены к среднему значению соответствующего показателя самцов или самок в группе такого же возраста. При этом, поскольку многофакторный анализ не выявил существенного влияния фактора стресса на исследуемые показатели, а при сравнении групп «0 Гр» и БК по критерию Стьюдента отличия в разном возрасте носили несистемный характер, для описания изменения сенсомоторных показателей у облученных животных их сравнивали с объединенной контрольной группой (БК + «0 Гр»). Зависимость исследуемых параметров от дозы фракционированного облучения для животных разного возраста представлена на рисунках 1–4.

Показано влияние дозы фракционированного гамма-облучения на сенсомоторную функцию. Однако зависимость исследуемых параметров от дозы носила нелинейный характер. Выявлен длительно сохраняющийся (по меньшей мере до возраста 18 мес. у мышей) эффект улучшения сенсомоторных показателей (координации) у животных при облучении в дозе 0,1 Гр относительно необлученных животных. Так, в любом возрасте у животных группы «0,1 Гр» время, требуемое для прохождения перекладины, и число остановок были статистически значимо ниже, чем у необлученных животных (рис. 1, 2). Общее время ходьбы сокращалось на 15–30%, а число остановок — на 25–40%.

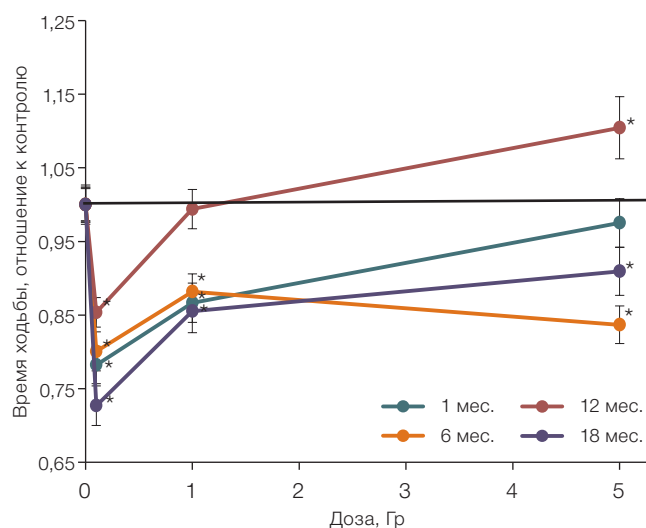


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Изменение времени ходьбы по сужающейся перекладине у мышей, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-облучению в различных дозах: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой необлученного контроля

В возрасте 1 мес. в этой группе также было статистически значимо снижено число ошибок (рис. 3), составлявшее в контроле $7,6 \pm 0,33$, а в группе «0,1 Гр» $6,2 \pm 0,50$ ($t = 2,28$; $p = 0,023$).

В возрасте 12 мес. отмечено снижение числа соскальзываний (рис. 4) до $0,4 \pm 0,11$ по сравнению с $0,70 \pm 0,071$ в контроле ($t = 2,46$; $p = 0,01$). Уменьшение этих параметров можно интерпретировать как длительно сохраняющееся улучшение координации у животных, облученных в дозе «0,1 Гр».

В группе «1 Гр» время ходьбы было статистически значимо меньше на 10–15%, чем в необлученном контроле, в возрасте 1, 6 и 18 мес. (рис. 1), число остановок — на 20% в возрасте 1 и 18 мес. (рис. 2), число соскальзываний — на 10% в 1 мес. и на 40% в 12 мес. (рис. 4). С другой стороны, число ошибок, совершаемых при прохождении теста животными группы «1 Гр», превышало контрольные значения в возрасте 6 мес: $10,4 \pm 0,52$ ошибки по сравнению с $8,5 \pm 0,39$ ошибок в контроле ($t = 3,03$; $p = 0,003$) и 18 мес.: $10,1 \pm 0,54$ ошибок по сравнению с $7,9 \pm 0,43$ ошибок в контроле ($t = 3,36$; $p < 0,001$); соответствующие данные представлены на рисунке 3.

При увеличении дозы облучения до 5 Гр общее время ходьбы и число ошибок и соскальзываний увеличивалось, не превышая, однако, контрольных значений до возраста 12 мес. При облучении животных в дозе 5 Гр время прохождения дорожки было статистически значимо снижено по сравнению с контролем в возрасте 6 и 18 мес. (рис. 1), а в возрасте 12 мес. отмечено увеличение среднего времени ходьбы до $6,3 \pm 0,2$ с по сравнению с $5,7 \pm 0,1$ с в контроле ($t = 2,46$; $p = 0,014$). Число остановок в этой группе было меньше, чем в контроле, только у животных в возрасте 1 мес.: $2,3 \pm 0,22$ остановки по сравнению с $3,0 \pm 0,20$ остановок в контроле ($t = 2,39$; $p = 0,018$).

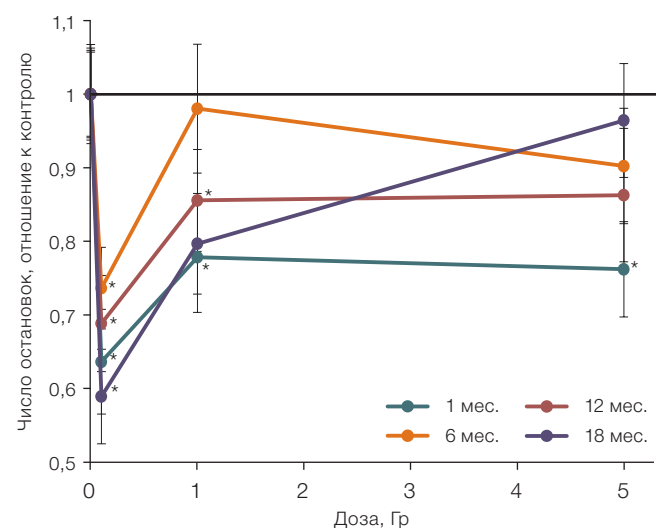


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Изменение числа остановок при ходьбе по сужающейся перекладине у мышей, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-облучению в различных дозах: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой необлученного контроля

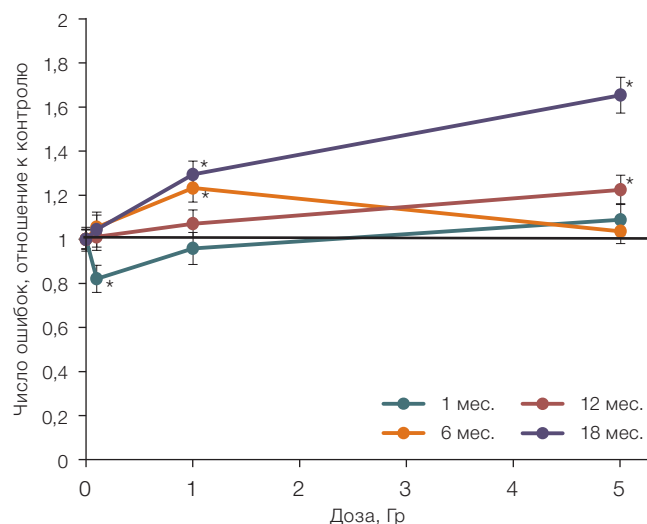


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Изменение числа ошибок при ходьбе по сужающейся перекладине у мышей, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-облучению в различных дозах: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой необлученного контроля

(рис. 2). При этом в отдаленном периоде после облучения в дозе 5 Гр статистически значимо увеличилось число ошибок в выполнении теста мышами в возрасте 12 мес.: $10,6 \pm 0,63$ ошибок против $8,7 \pm 0,37$ ошибок в контроле ($t = 2,68$; $p = 0,008$); в возрасте 18 мес.: $12,7 \pm 0,61$ ошибок против $7,9 \pm 0,43$ ошибок в контроле ($t = 6,52$; $p < 0,001$) (рис. 3). В возрасте 18 мес. также возросло до $0,72 \pm 0,13$ число соскальзываний конечностей с дорожки при значении этого показателя в контроле $0,36 \pm 0,05$ ($t = 3,05$; $p = 0,002$) (рис. 4). Эти изменения указывают на ухудшение сенсомоторных показателей у животных в отдаленном периоде после завершения фракционированного облучения.

Таким образом, в последний срок обследования (в возрасте 18 мес.) отмечены признаки снижения способности к координации у животных, облученных в кумулятивной дозе 5 Гр: хотя общее время ходьбы не отличалось от такового у необлученных животных, мыши группы «5 Гр» делали статистически значимо больше ошибок и допускали больше соскальзываний конечностей с перекладины. Такие изменения можно интерпретировать как признаки более раннего, чем в контрольной группе, возрастного изменения сенсомоторной функции.

Проведены попарные сравнения значений показателей в различных дозовых группах, нормированных по полу и возрасту, с помощью *post-hoc* анализа в однофакторном дисперсионном анализе с поправкой Бонферрони. Выявлено, что по критерию времени ходьбы и числу остановок группа «0,1 Гр» статистически значимо отличается от всех остальных экспериментальных групп ($p < 0,001$), а группы «1 Гр» и «5 Гр» не имеют значимых отличий по этим показателям друг от друга. По числу ошибок группа «0,1 Гр» статистически значимо отличается от групп «1 Гр» и «5 Гр» ($p < 0,001$), но не имеет отличий от необлученных животных, тогда

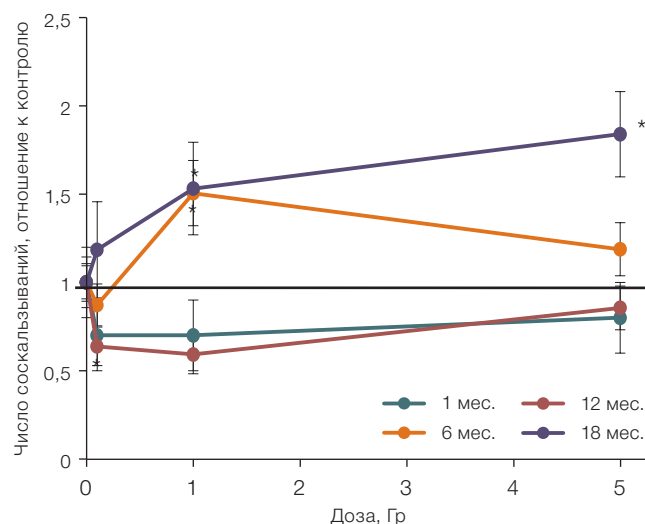


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Изменение числа соскальзываний при ходьбе по сужающейся перекладине у мышей, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-облучению в различных дозах: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой необлученного контроля

как между группами «5 Гр» и «1 Гр» нет значимых отличий по этому показателю. Стандартизованное число соскальзываний в группе «0,1 Гр» меньше, чем в группе «5 Гр» ($p = 0,039$).

Корреляционный анализ выявил наличие умеренной прямой корреляционной связи между различными параметрами теста ходьбы по сужающейся перекладине друг с другом. Так, показана умеренная прямая корреляционная зависимость между временем ходьбы и числом остановок ($r = 0,67$; $p < 0,001$), а также выявлена связь между возрастом и общим временем ходьбы ($r = 0,32$; $p < 0,001$). Полученные данные позволяют верифицировать пригодность использованного инструмента для оценки координации у животных. При нарушении координации животное цепко держится за перекладину, боясь падения, что удлиняет время ходьбы по перекладине, а чем лучше у животного координация, тем меньше общее время ходьбы, тем меньше животное допускает ошибок, реже оступается и останавливается.

Рассматриваемые в данной работе исследования сенсомоторной функции у облученных в раннем возрасте мышей являются частью более крупного эксперимента по оценке различных параметров высшей нервной деятельности и состояния головного мозга при фракционированном облучении. Так, например, в возрасте 2 мес. у животных, облученных в кумулятивной дозе 0,1 Гр, нами была выявлена стимуляция когнитивной функции (пространственной обучаемости) в лабиринте Барнса [16], а в течение всей жизни у этих же мышей отмечалось более тревожное, неophobic поведение в тесте закапывания стеклянных шариков [17]. При иммуногистохимическом исследовании зубчатой извилины гиппокампа у облученных в дозе 0,1 Гр мышей нами была обнаружена существенная стимуляция нейрогенеза (повышенное содержание

PROM1⁺ клеток), а также увеличение доли и числа GAP43⁺ клеток, экспрессирующих нейромодулин, ассоциированный с формированием синапсов [16]. Вероятно, изменения нейрогенеза и синаптической пластичности, а также стимуляция пространственной обучаемости и более выраженное неопобное поведение, повышение тревожности у облученных в дозе 0,1 Гр животных могут иметь отношение и к описанному здесь повышению скорости движения животных по приподнятой сужающейся перекладине.

В некоторых исследованиях представлены данные о нарушении координации животных в тесте подьема по перекладинам сразу после фракционированного облучения (5 фракций по 0,1 Гр рентгеновского излучения ежедневно, кумулятивная доза 0,5 Гр) [18], сопровождающееся также повышением тревожности животных и их двигательной активности в тесте открытого поля. В нашей работе не выявлено ранних нарушений координации при облучении в кумулятивных дозах 0,1–5 Гр, однако нужно учесть и другой, более протяженный режим фракционирования с меньшими дозами на каждую фракцию облучения.

В отдаленном периоде другими авторами описаны изменения сенсомоторной функции, выявленные в тесте реакции на акустический испуг: после однократного облучения в возрасте 10 недель в дозе 0,5 Гр у животных отмечалось снижение скорости реакции на звуковой раздражитель, эффект сохранялся до возраста 12 мес., а в возрасте 12 и 18 мес. у этих животных была снижена двигательная активность в тесте открытого поля [19]. При облучении же в малой дозе (0,063 Гр) не было обнаружено ранних эффектов, а в возрасте 18 мес. было показано повышение исследовательской активности животных в открытом поле и улучшение реакции на акустический испуг по сравнению с контрольными животными. Эти данные согласуются с полученными в нашей работе эффектами облучения в малой (0,1 Гр) и большой (5 Гр) дозах.

В целом нейропротективное действие облучения в малых дозах по таким критериям, как снижение провоспалительной активации микроглии, стимуляция когнитивной функции и нейрогенеза, показано в ряде

работ [10]. При облучении в больших дозах основными механизмами снижения когнитивных функций считаются нарушение взрослого нейрогенеза в нейрогенных нишах головного мозга (в гиппокампе и мозжечке), провоспалительная активация микроглии, нарушение окислительно-восстановительного статуса, энергетического обмена и функции митохондрий [2]. Эти же эффекты наряду с когнитивными изменениями потенциально могут приводить и к нарушению координации. Так, есть данные о снижении активности нейрогенеза и развитии нейровоспаления в мозжечке у крыс после фракционированного облучения в высоких дозах [20], хотя в данной работе не оценивали моторную функцию у облученных животных. В продолжение проведенного нами анализа можно рекомендовать провести гистологические исследования мозжечка и моторной коры подвергнутых фракционированному облучению в кумулятивной дозе 0,1 и 5 Гр животных в отдаленном периоде после облучения для поиска морфологических коррелятов выявленных поведенческих изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены изменения сенсомоторных показателей, характеризующих координацию у лабораторных животных, подвергнутых в раннем возрасте фракционированному гамма-излучению в различных дозах. Фракционированное гамма-облучение вызывает разнонаправленные, зависящие от дозы изменения сенсомоторной функции у мышей как в раннем, так и в отдаленном периоде. Сразу после завершения фракционированного облучения показано стимулирующее влияние облучения в кумулятивной дозе 0,1 Гр на сенсомоторные показатели у мышей; обнаруженное улучшение координации при облучении в дозе 0,1 Гр сохранялось вплоть до возраста 18 мес. При облучении в кумулятивной дозе 5 Гр впервые в эксперименте выявлены признаки ухудшения координации движений у мышей в отдаленном периоде после облучения, при этом в первые 6 мес. после облучения признаков нарушения сенсомоторной функции не выявлено.

Литература / References

1. Ушаков ИБ. Современные достижения и актуальные задачи космической радиобиологии. *Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. 2022;2:26–33.
Ushakov IB. Current Achievements and Relevant Tasks of Space Radiobiology. *A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin*. 2022;2:26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2782-6430-2022-2-26-33>
2. Kumar R, Kumari P, Kumar R. Central nervous system response against ionizing radiation exposure: cellular, biochemical, and molecular perspectives. *Molecular Neurobiology*. 2025;62(6):7268–95.
<https://doi.org/10.1007/s12035-025-04712-z>
3. Sharma NK, Sharma R, Mathur D, Sharad S, Minhas G, Bhatia K, et al. Role of ionizing radiation in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:134.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00134>
4. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL, Hamada N. Occupational exposure to chronic ionizing radiation increases risk of Parkinson's disease incidence in Russian Mayak workers. *International Journal of Epidemiology*. 2020;49(2):435–47.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyz230>
5. Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated mortality analysis of SELTINE, the French cohort of nuclear workers, 1968–2014. *Cancers*. 2022;15(1):79.
<https://doi.org/10.3390/cancers15010079>
6. Kinoshita H, Tanaka K, Nakao R, Iso F, Honda S, Tanaka G, et al. Comparison of mental cognitive function of A-bomb survivors and non-A-bomb survivors in Nagasaki. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019;73(9):594.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12898>
7. Ishihara K, Kato N, Misumi M, Kitamura H, Hida A, Yamada M. Radiation effects on late-life neurocognitive function in childhood atomic bomb survivors: a radiation effects research foundation adult health study. *Radiation Research*. 2022;197(4):403–7.
<https://doi.org/10.1667/RADE-21-00122.1>

8. Motamed MR, Fereshtehnejad SM, Abbasi M, Sanei M, Abbaslou M, Meysami S. X-ray radiation and the risk of multiple sclerosis: Do the site and dose of exposure matter? *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2014;28:145.
9. Lopes J, Leuraud K, Klokov D, Durand C, Bernier MO, Baudin C. Risk of developing non-cancerous central nervous system diseases due to ionizing radiation exposure during adulthood: systematic review and meta-analyses. *Brain Science*. 2022;12(8):984.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12080984>
10. Boyd A, Byrne S, Middleton RJ, Banati RB, Liu GJ. Control of Neuroinflammation through Radiation-Induced Microglial Changes. *Cells*. 2021;10(9):2381.
<https://doi.org/10.3390/cells10092381>
11. Fleming SM, Ekhtator OR, Ghisays V. Assessment of sensorimotor function in mouse models of Parkinson's disease. *JoVE*. 2013;(76):50303.
<https://doi.org/10.3791/50303>
12. Curzon P, Zhang M, Radek RJ, Fox GB. The behavioral assessment of sensorimotor processes in the mouse: acoustic startle, sensory gating, locomotor activity, rotarod, and beam walking. In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*; 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009.
13. Атаманюк НИ, Обвинцева НА, Перетыкин АА, Андреев СС, Тюхай МВ, Стяжкина ЕВ и др. Влияние фракционированного гамма-излучения в раннем постнатальном периоде на сенсомоторные показатели у мышей. *Вопросы радиационной безопасности*. 2025;2(118):69–75.
Atamanyuk NI, Obvintseva NA, Peretykin AA, Andreev SS, Tyukhay MV, Styazhkina EV, et al. Effect of fractionated gamma irradiation on sensorimotor indices in mice in the early postnatal period. *Radiation Safety Problems*. 2025;2(118):69–75 (In Russ.).
EDN: [ADDTOR](https://doi.org/10.3791/50303)
14. Luong TN, Carlisle HJ, Southwell A, Patterson PH. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *JoVE*. 2011;(49):2376.
<https://doi.org/10.3791/2376>
15. Нотова СВ, Казакова ТВ, Маршинская ОВ. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор). *Животноводство и кормопроизводство*. 2018;101(1):106–15.
Notova SV, Kazakova TV, Marshinskaya OV. Modern methods and equipment for assessing the behavior of laboratory animals (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2018;101(1):106–15 (In Russ.).
EDN: [OYSMIX](https://doi.org/10.3791/50303)
16. Атаманюк НИ, Обвинцева НА, Тюхай МВ, Андреев АИ, Пряхин ЕА. Влияние фракционированного гамма-облучения в первый месяц жизни на когнитивную функцию у мышей. *Радиация и риск*. 2024;33(4):107–18.
Atamanyuk NI, Obvintseva NA, Tyukhay MV, Andreev AI, Pryakhin EA. Effect of fractionated gamma irradiation on cognitive function in mice of the first month of life. *Radiation and Risk*. 2024;33(4):107–18 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-4-107-118>
17. Atamanyuk NI, Obvintseva NA, Peretykin AA, Pryakhin EA. The dose-dependent effect of fractionated γ -radiation on anxiety-like behavior in neonatal mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;176(6):727–30.
<https://doi.org/10.1007/s10517-024-06097-w>
18. Koturbash I, Jadavji NM, Kutanzi K, Rodriguez-Juarez R, Kogosov D, Metz GAS, et al. Fractionated low-dose exposure to ionizing radiation leads to DNA damage, epigenetic dysregulation, and behavioral impairment. *Environmental Epigenetics*. 2017;2(4):dvw025.
<https://doi.org/10.1093/eeep/dvw025>
19. Ung MC, Garrett L, Dalke C, Leitner V, Dragosa D, Hladik D, et al. Dose-dependent long-term effects of a single radiation event on behaviour and glial cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2021;97(2):156–69.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1857455>
20. Zhou K, Boström M, Ek CJ, Li T, Xie C, Xu Y, et al. Radiation induces progenitor cell death, microglia activation, and blood-brain barrier damage in the juvenile rat cerebellum. *Science Reports*. 2017;7:46181.
<https://doi.org/10.1038/srep46181>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.И. Атаманюк — создание рукописи и ее редактирование; Н.А. Обвинцева — проведение экспериментов, сбор данных; И.А. Шапошникова — статистический анализ данных; С.С. Андреев — разработка методов и процедур; Е.А. Пряхин — научное руководство проектом.

Об авторах:

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

Обвинцева Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5914-8913>

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

Андреев Сергей Сергеевич, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7192-7239>

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

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-355>

УДК 314.48



ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОЗЕРСКОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

М.В. Осипов[✉]

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

Введение. Пандемическое распространение заболеваемости COVID-19, наблюдавшееся в период с 2020 по 2021 год, оказало влияние на общую смертность среди населения. Особый интерес для исследователей приобретает изучение динамики показателя общей смертности среди работников атомной отрасли, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию, и населения, проживающего вблизи объектов атомной промышленности.

Цель. Анализ динамики общей смертности населения города атомной промышленности Озерск в период пандемии COVID-19 в зависимости от совокупного влияния факторов риска радиационной и нерадиационной природы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование жителей Озерского городского округа (ОГО), умерших от различных причин в период 2020–2023 гг. Анализировали ежегодные отчеты Росстата и муниципального отдела статистики. Данные о заболеваемости от COVID-19 предоставлены Центром гигиены и эпидемиологии № 71 г. Озерска. Оценка функции дожития в зависимости от наличия заболевания COVID-19, а также влияния возраста и дозы внешнего профессионального облучения работников ПО «Маяк» выполнена с использованием метода Каплана – Майера. Анализ влияния заболеваемости COVID-19 с учетом дозы профессионального облучения на интенсивность смертности от всех причин среди различных возрастных групп выполнен методом пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. На основании анализа динамики показателей общей смертности за 2013–2023 годы определен период, связанный с пиком пандемической активности. Выявлено влияние заболевания COVID-19 ($p < 0,05$) в зависимости от достигнутого возраста и дозы профессионального облучения на смертность от всех причин в течение пандемического периода. Влияние заболеваемости COVID-19 на общую смертность модифицировалось воздействием нескольких факторов риска, из которых значимое влияние оказывали достигнутый возраст ($p < 0,001$) и накопленная доза внешнего облучения ($p = 0,03$).

Выводы. Заболеваемость COVID-19 в пандемический период оказывала как прямое, так и опосредованное влияние на общую смертность среди населения Озерска. Наряду с прямым влиянием заболевания COVID-19, возраста и дозы внешнего облучения работников ПО «Маяк» большое значение при оценке динамики общей смертности в период пандемии имеет сочетание этих факторов. Полученные результаты представляют интерес для прогнозирования последствий, связанных с возникновением возможных пандемических ситуаций, и выработки эффективных стратегий по охране здоровья населения городов атомной промышленности.

Ключевые слова: пандемия; COVID-19; общая смертность; профессиональное облучение; риск

Для цитирования: Осипов М.В. Особенности динамики общей смертности населения Озерского городского округа в период пандемии COVID-19. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):197–204. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-355>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: не требовалось одобрение биоэтического комитета, поскольку исследование выполнено на основе обезличенных данных медицинских карт (архивные материалы).

Благодарность: автор выражает благодарность сотрудникам отдела статистики администрации Озерского городского округа и Центра гигиены и эпидемиологии № 71 за оказанную помощь в проведении исследования.

Потенциальный конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ Осипов Михаил Викторович osipov@subi.su

Статья поступила: 17.07.2025 **После доработки:** 19.09.2025 **Принята к публикации:** 15.10.2025 **Online first:** 30.12.2025

FEATURES OF THE OVERALL MORTALITY DYNAMICS IN THE POPULATION OF OZERSK URBAN DISTRICT DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Mikhail V. Osipov[✉]

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

Introduction. The pandemic spread of COVID-19, observed in 2020–2021, had an impact on overall mortality among the population. Of particular interest to researchers is the study of trends in overall mortality rates among nuclear industry workers exposed to occupational radiation, as well as among the population living near nuclear facilities.

Objective. Analysis of the overall mortality dynamics among the population of Ozersk — a nuclear industry city — during the COVID-19 pandemic, depending on the combined effect of radiation and non-radiation risk factors.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted among residents of the Ozersk Urban District (OUD) who died from various causes during the period 2020–2023. Annual reports from Rosstat and the municipal statistics department were analyzed. Data on COVID-19 incidence were provided by the Center for Hygiene and Epidemiology No. 71 in Ozersk. The assessment of survival function depending on the presence of COVID-19, as well as the influence of age and occupational external radiation dose among PA «Mayak» workers, was performed using the Kaplan–Meier method. The analysis of the impact of COVID-19 incidence, adjusted for occupational radiation dose, on the all-cause mortality rate across different age groups was carried out using the Cox proportional hazards model.

© М.В. Осипов, 2026

Results. Based on the analysis of overall mortality trends for the period 2013–2023, a period associated with the peak of pandemic activity was identified. The impact of COVID-19 on all-cause mortality during the pandemic period was revealed, depending on attained age and occupational radiation dose ($p < 0.05$). The effect of COVID-19 incidence on overall mortality was modified by several risk factors, among which attained age ($p < 0.001$) and accumulated external radiation dose ($p = 0.03$) exerted a significant influence.

Conclusions. COVID-19 incidence during the pandemic period had both direct and indirect effects on overall mortality among the population of Ozersk. Alongside the direct impact of COVID-19, age, and external radiation dose among PA «Mayak» workers, the combination of these factors is also important when assessing the dynamics of overall mortality during the pandemic. The obtained results are of interest for predicting the consequences of potential future pandemic situations and for developing effective strategies to protect the health of populations in nuclear industry cities.

Keywords: pandemic; COVID-19; all-cause mortality; occupational exposure; risk

For citation: Osipov M.V. Features of the overall mortality dynamics in the population of Ozersk urban district during the COVID-19 pandemic. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):197–204. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-355>

Funding: this study was conducted without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: ethical approval was not required for this study since anonymized medical record data (archival materials) were used.

Acknowledgments: the author gratefully acknowledges the support of the Statistics Department (Administration of the Ozersk Urban District) and the Center for Hygiene and Epidemiology No. 71 in carrying out this study.

Potential conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

✉ Mikhail V. Osipov osipov@subi.su

Received: 17 July 2025 **Revised:** 19 Sep. 2025 **Accepted:** 15 Oct. 2025 **Online first:** 30 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 привело к пандемии заболеваемости COVID-19, что обусловило рост показателя общей смертности среди населения как в целом по России, так и в различных регионах по сравнению с предыдущими годами [1, 2]. Основными факторами риска, влияющими на смертность от всех причин в период пандемии, помимо заболевания COVID-19, считаются пожилой возраст, мужской пол, наличие коморбидных состояний и этнические различия [3].

Спецификой общей смертности среди населения города атомной промышленности Озерска является хроническое воздействие ионизирующего излучения, которому подвергаются работники производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк») [4]. В многочисленных исследованиях доказано влияние ионизирующего излучения на риск смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) и прочих причин [5–7], что может рассматриваться как дополнительный фактор риска, влияющий на интенсивность смертности в период пандемии.

Среди опубликованных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях из списков, индексируемых в научно-электронных библиотеках «elibrary» и «Pubmed», недостаточно изучен вопрос сочетанного влияния заболевания COVID-19, с учетом других факторов риска, включая дозы профессионального облучения, на интенсивность смертности от всех причин в период пандемии.

Цель исследования — анализ динамики общей смертности населения города атомной промышленности Озерск в период пандемии COVID-19 в зависимости от совокупного влияния факторов риска радиационной и нерадиационной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование жителей Озерского городского округа (ОГО), умерших от различных причин в период 2020–2023 гг. Для вычисления грубого показателя общей смертности использовали данные официальной статистики^{1,2} за период 2013–2023 гг. Показатель общей смертности (μ) на 1000 человек (‰) вычислялся по стандартной методике, приведенной в работе [1]. Анализ интенсивности риска смерти был выполнен в когорте лиц, доживших до даты объявления пандемии COVID-19 (11.03.2020) и умерших от всех причин в последующий трехлетний период.

Источником информации для проведения исследования являлись данные о заболеваемости и смертности от COVID-19, предоставленные Центром гигиены и эпидемиологии № 71 г. Озерска. Данные о дозе внешнего профессионального облучения для работников производственного объединения «Маяк» получены из регистра работников ПО «Маяк» [5, 6]. Функция дожития по методу Каплана – Майера для умерших от всех причин в течение периода 2020–2023 гг. вычислялась в зависимости от возраста, достигнутого на момент смерти [8]. Для характеристики достигнутого возраста на дату начала наблюдения использовали категориальную переменную, содержащую возрастные интервалы 0–19, 20–39, 40–59, 60–79, 80 лет и старше. Укрупнение возрастных интервалов использовалось в целях увеличения статистической мощности для групп с небольшим количеством наблюдений ($n < 30$).

В зависимости от наличия факта найма на основные или вспомогательные производства ПО «Маяк» в период 1948–2016 гг. население ОГО подразделяли на две категории: «население» и «персонал». Данные о величине накопленной эффективной дозы внешнего

¹ Паспорт Озерского городского округа <http://ozerskadm.ru/regulatory/passport/> (дата обращения: 22.02.2025).

² Федеральная служба государственной статистики (Росстат) <http://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 22.02.2025).

гамма-облучения для персонала были получены с использованием регистра персонала ПО «Маяк» [10]. Сравнительный анализ интенсивности риска смерти для различных возрастных групп населения с учетом дозы профессионального облучения проводился с использованием метода пропорциональных рисков Кокса [11]. Интенсивность смертности от всех причин (h) определяли соотношением (1):

$$h_t = h_0(t) \times e^{\beta x_i}, \quad (1)$$

где h_t — интенсивность риска смерти от всех причин в момент времени t ; $h_0(t)$ — базовая интенсивность риска смерти в момент времени t ; β_i — коэффициент регрессии; x_i — значение ковариаты, определяющей фактор риска.

Модель регрессии строили путем пошагового включения предикторов в базовую модель. Для сравнения базовой и расширенной моделей использовался тест отношения правдоподобий (Likelihood ratio test, LRT). Проверка предположения о пропорциональности рисков проводилась при помощи теста Кокса (Cox proportional hazards test), критическое значение вероятности отвержения нулевой гипотезы о том, что пропорциональность рисков нарушена, оценивали на уровне значимости 0,95. Оценку статистической значимости коэффициента регрессии проводили с использованием теста хи-квадрат Вальда (Wald's Chi-square). Проверка мультиколлинеарности параметров осуществлялась при помощи оценки фактора инфляции переменных (VIF), рассчитываемого по формуле (2):

$$VIF = \frac{1}{1 - R_j^2}, \quad (2)$$

где R_j^2 — коэффициент детерминации при регрессии j -й переменной.

Допустимое значение коэффициента мультиколлинеарности j -й переменной в модели принималось ≤ 5 . Оценка статистической значимости различий между функциями выживаемости для различных факторов риска проводилась с использованием непараметрического критерия (log-rank тест) [9]. Для принятия решения о статистической значимости различий использовался общепринятый уровень значимости $\alpha = 0,05$, соответствующий доверительному интервалу 95%. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы на основании данных о численности населения и количестве умерших от всех причин в Озерском городском округе и в России за период 2013–2023 гг. были вычислены грубые показатели общей смертности от всех причин (Crude Mortality Rate, CMR). Динамика изменения грубого показателя общей смертности в Озерском городском округе по сравнению с данными по России за период 2013–2023 гг. представлена на рисунке 1.

Установлено, что динамика показателя общей смертности в период 2020–2023 гг. в ОГО аналогична уровням по России в целом. При этом значения

показателя общей смертности в ОГО начиная с 2016 г. и в течение всего пандемического периода являются более высокими по сравнению с показателями по России (максимальное расхождение наблюдалось в 2021 г.: 17,2% по РФ и 18,3% по г. Озерску) (рис. 1). Превышение показателя общей смертности по г. Озерску по сравнению с данными по России при сопоставлении нестандартизованных показателей может являться следствием различий в возрастном составе населения.

Значимое превышение показателя общей смертности в ОГО относительно его среднего значения, рассчитанного для предпандемического периода (13,7%) [2], зафиксировано в течение трехлетнего периода 2020–2022 гг. Выраженное отклонение показателя смертности от всех причин в ОГО от его ожидаемого значения наблюдали в 2020 г. на уровне 16,2%, оно достигло пика (18,3%) в 2021 г. с последующим резким снижением в 2022 г. до 14,6%, вернувшись к допандемическим значениям (12,7%) в 2023 г. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более детального рассмотрения периода 2020–2022 гг., соответствующего максимальной пандемической активности.

Для этой цели была выделена когорта жителей ОГО, доживших до даты объявления пандемии и умерших от всех причин в течение периода 11.03.2020–31.12.2022.

Распределение изучаемой когорты по полу, возрасту, наличию заболевания COVID-19 как основной причины смерти и интервалам накопленной дозы внешнего гамма-излучения персонала представлено в таблице 1.

Представленные данные свидетельствуют о практически равном соотношении мужчин и женщин среди умерших от всех причин в пандемический период. Наибольшая доля умерших от всех причин в пандемический период (81,4%) соответствовала достигнутому возрасту старше 60 лет. Среднее значение достигнутого возраста на дату начала наблюдения составило $70,90 \pm 0,25$ года: для мужчин — $65,90 \pm 0,35$ года,

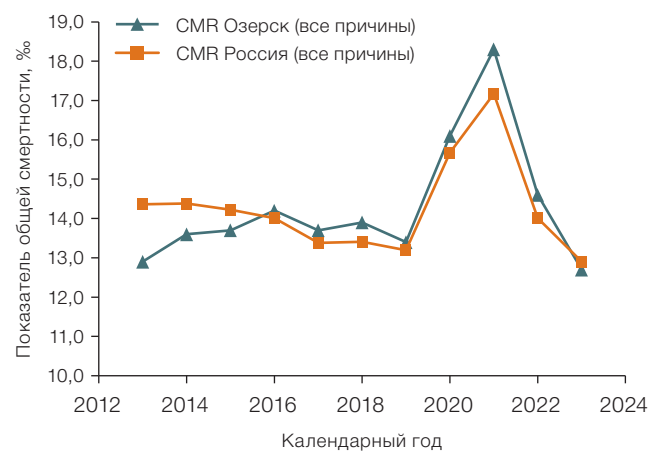


Рисунок подготовлен автором

Рис. 1. Показатели общей смертности (CMR) в России и в Озерском городском округе за период 2013–2023 гг.

Таблица 1. Характеристика когорты жителей Озерского городского округа, умерших в пандемический период, в зависимости от достигнутого возраста, пола, дозы внешнего производственного облучения и заболевания COVID-19

Параметр	Абсолютное количество	Доля, %	COVID-19 (%)*
Пол			
Мужчины	1961	49,4	459 (46,3)
Женщины	2008	50,6	532 (53,7)
Достигнутый возраст, лет			
0–19	21	0,5	3 (0,3)
20–39	188	4,7	30 (3,0)
40–59	638	16,1	135 (13,6)
60–79	1695	42,7	477 (48,1)
80+	1427	36,0	346 (34,9)
Накопленная доза, мЗв			
0	117	2,9	23 (2,3)
0–9	389	9,8	100 (10,1)
10–99	339	8,5	78 (7,9)
100+	63	1,6	14 (1,4)
Не измерялась (население)	3061	77,1	776 (78,3)
Основная причина смерти			
U07.1, U07.2	425	10,7	370 (37,3)
Прочие причины	3421	89,3	621 (62,7)
Всего	3969	100,0	991 (25,0)

Таблица составлена автором

Примечание: * — доля в % рассчитана от общего числа случаев в каждой подгруппе.

для женщин — $75,80 \pm 0,32$ года. Средний возраст смерти населения ОГО в пандемический период составил $72,50 \pm 0,32$ года: для мужчин — $67,50 \pm 0,35$ года, для женщин — $77,30 \pm 0,32$ года. Доля умерших, основной причиной смерти которых являлось заболевание COVID-19 (включая лиц с отсутствием идентификации SARS-CoV-2), составила 10,7%.

В изучаемой когорте доля случаев заболевания COVID-19, накопленных за пандемический период, составила 25% и преобладала среди женщин (53,7%). Распределение по достигнутому возрасту достигало максимума 48,1% среди лиц 60–80 лет. Суммарная доля лиц, заболевших COVID-19 в течение пандемического периода и подвергавшихся воздействию внешнего гамма-облучения, составила 21,7%. Доля лиц, обращавшихся за медицинской помощью по поводу заболевания COVID-19 в течение пандемического периода, у которых именно это заболевание стало основной причиной смерти, составила 37,2%.

Оценка интенсивности смерти от всех причин в зависимости от возраста населения ОГО выполнена при помощи функции дожития по методу Каплана – Майера для возрастных интервалов 0–39, 40–59,

60–79, 80 лет и старше. Динамика интенсивности риска смерти от всех причин среди населения ОГО по возрастным интервалам представлена на рисунке 2.

Функция дожития характеризует фактически наблюдаемую долю (%) лиц, доживших до определенного момента наблюдения в зависимости от достигнутого возраста. Данные, представленные на рисунке 2, свидетельствуют об изменении интенсивности общей смертности населения в различных возрастных группах, более выраженной в течение первых двух лет пандемического периода (2020–2021 гг.). Наименьшая интенсивность смертности от всех причин в течение всего периода пандемии была характерна для мужчин и женщин трудоспособного возраста (40–59 лет). Попарное сравнение функций дожития при помощи log-rank теста показало наличие статистически значимых различий ($p = 0,012$) для возрастных интервалов 19–39 лет (средний достигнутый возраст $34,00 \pm 0,33$ года) и 40–59 лет (средний достигнутый возраст $51,70 \pm 0,22$ года).

Количество работников ПО «Маяк», умерших в течение изучаемого периода, составило 908 (22,9%) человек. Среднее значение накопленной дозы

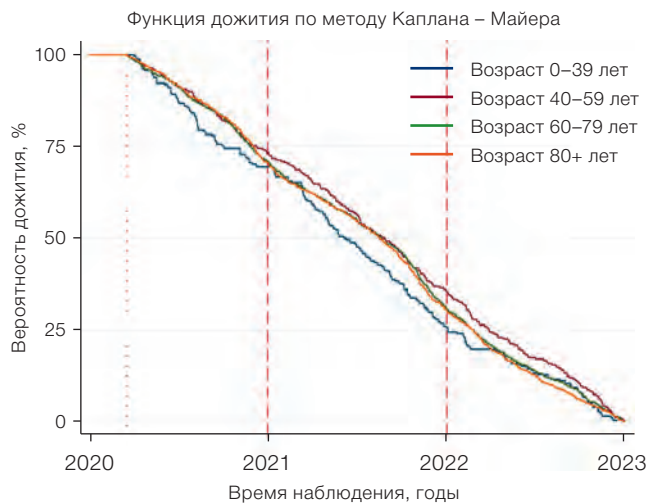


Рисунок подготовлен автором

Рис. 2. Функция дожития для различных возрастных групп населения Озерского городского округа, умерших в течение пандемического периода: точками обозначена дата 11.03.2020

внешнего гамма-облучения для работников (включая 117 человек с нулевыми измеренными дозами) составило $27,60 \pm 1,97$ мЗв (медиана 7,11 мЗв, максимум 547,05 мЗв). Функция дожития по методу Каплана – Майера была построена для категорий «население» и «персонал». Динамика интенсивности смертности от всех причин среди населения ОГО в зависимости от наличия контакта с воздействием производственного облучения представлена на рисунке 3.

Данные, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о наблюдаемых небольших различиях в показателях интенсивности общей смертности среди персонала ПО «Маяк» по сравнению с населением во время пика распространения коронавирусной инфекции в 2021 г. Сравнение функций дожития среди персонала для маргинальных категорий накопленной дозы внешнего облучения (измеренное значение дозы 0 мЗв и лица, накопившие дозу более 100 мЗв) при помощи log-rank теста показало пограничную статистическую

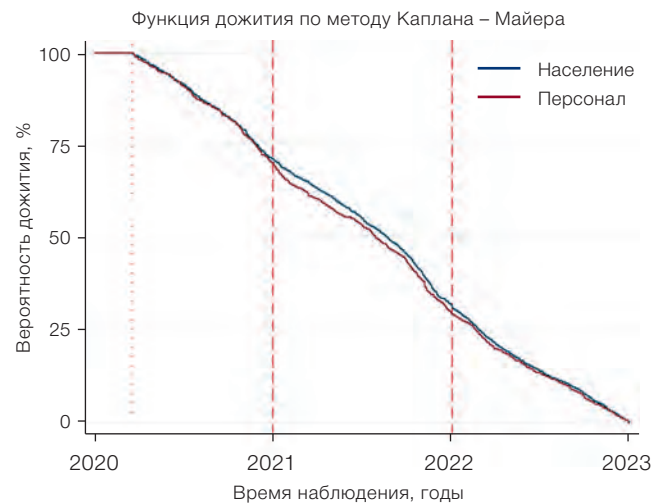


Рисунок подготовлен автором

Рис. 3. Функция дожития для умерших в Озерском городском округе в течение пандемического периода в зависимости от наличия контакта с воздействием внешнего профессионального облучения

значимость различий в интенсивности смертности от всех причин в период пандемии ($p = 0,053$).

Результаты регрессионного анализа интенсивности смертности от всех причин с учетом возраста, пола, заболевания COVID-19 и накопленной дозы внешнего гамма-облучения, выполненные в многофакторной модели регрессии Кокса, представлены в таблице 2.

Оценки параметров модели свидетельствуют о том, что влияние пола не является линейным предиктором при сравнении смертности от всех причин в период пандемии. Доза внешнего гамма-облучения, включенная в модель в виде линейного предиктора, статистически значимо влияла ($p = 0,033$) на изучаемый показатель (0,1% на 1 мЗв), при этом поправка на наличие заболевания COVID-19 (U07.X) приводила к увеличению статистической значимости полученного коэффициента ($p = 0,01$) и изменению интенсивности общей смертности на 1%. Данное наблюдение свидетельствует, что хроническое воздействие ионизирующего

Таблица 2. Результаты моделирования интенсивности смерти от всех причин с учетом возраста, пола и накопленной дозы внешнего облучения (доверительный интервал 95%)

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	p	[95% ДИ]	
Пол (мужчины)	1,064	0,034	0,062	0,997	1,137
Возраст (категории по 20 лет)	1,093	0,022	<0,001	1,050	1,138
Накопленная доза, мЗв	1,001	0,0005	0,033	1,0001	1,002
COVID-19	4,942	0,20	<0,001	4,560	5,357
Взаимодействие переменных					
COVID-19	1,424	0,228	0,027	1,041	1,948
Влияние возраста и COVID-19	1,494	0,074	<0,001	1,356	1,647
Влияние дозы и COVID-19	1,002	0,001	0,050	0,999	1,004

Таблица составлена автором

излучения у работников ПО «Маяк» являлось фактором, который в период пандемии более специфичен для причин смерти, не связанных с COVID-19.

Исходя из прогнозных оценок, полученных в модели, для персонала ПО «Маяк», облученного в дозе 27,6 мЗв (среднее значение в изучаемой когорте), интенсивность риска смерти от всех причин возрастала на 2,8% по сравнению с необлученными. Прогноз влияния величины накопленной дозы внешнего гамма-облучения на интенсивность смертности в пандемический период среди работников ПО «Маяк», нанятых на основные и вспомогательные производства в период 1948–2000 гг., представлен на рисунке 4.

Оценки риска, полученные в модели Кокса (рис. 4), показывают, что фактически накопленные уровни доз внешнего облучения работников, нанятых на производство в период с 1948 по 2010 год, и доживших до даты объявления пандемии (в среднем $27,6 \pm 1,97$ мЗв), приводили к статистически значимому, но количественно небольшому изменению показателя интенсивности риска смерти от различных причин.

В целях прогнозирования рисков было смоделировано влияние высоких доз внешнего облучения 1 Зв, характерных для начального периода эксплуатации ПО «Маяк» (с 1948 по 1957 год) на интенсивность риска смерти от всех причин в условиях пандемии. Результаты моделирования показали, что в случае, если бы все члены изучаемой когорты на дату входа под наблюдение смогли накопить дозы внешнего производственного гамма-облучения в 1 Зв (обозначено на рис. 4 пунктиром), то влияние дозы внешнего облучения на интенсивность общей смертности в период пандемии было бы сопоставимо с влиянием наличия диагноза заболевания COVID-19 (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют, что заболевание COVID-19 является значимым предиктором, увеличивающим интенсивность риска смерти от всех причин среди населения ОГО, и модифицируется

влиянием дозы профессионального внешнего облучения и достигнутого возраста. Оценка прямого эффекта заболевания COVID-19 свидетельствует об увеличении изучаемого показателя в когорте в 4,9 раза при наличии у пациента по крайней мере одного случая заболевания, по поводу которого он обращался за медицинской помощью. Включение в модель взаимодействия наличия заболевания COVID-19 с достигнутым возрастом показало, что прямой эффект наличия заболевания «маскирует» влияние возраста (табл. 2). На каждые 20 лет увеличения достигнутого возраста эффект наличия заболевания COVID-19 увеличивает интенсивность риска смерти от всех причин на 49%, при этом влияние прямого эффекта остается статистически значимым, но снижается до 1,42 ($p < 0,05$).

Включение в модель взаимодействия дозы облучения персонала и заболевания COVID-19 показало, что по сравнению с интактным населением интенсивность риска смерти от всех причин у облученных, заболевших COVID-19, была выше на 0,2%, однако данный коэффициент имел пограничную статистическую значимость ($p = 0,05$), что указывает на возможную нелинейность отмеченного взаимодействия.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании не использовались данные, характеризующие динамику распространения новой коронавирусной инфекции («пандемические волны»), различия в штаммах вируса, а также количество инфицированных, перенесших заболевание в легкой форме и не обращавшихся за медицинской помощью.

Одним из мешающих факторов, влияющих на сравнительную оценку грубого показателя общей смертности с данными национальной статистики, являются различия в ожидаемой продолжительности жизни населения Озерского городского округа, и России [12].

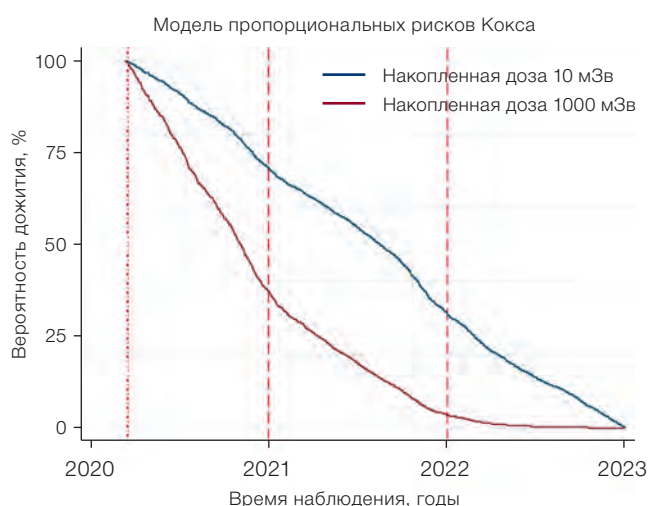


Рисунок подготовлен автором

Рис. 4. Прогнозные оценки интенсивности риска смерти от различных причин в течение пандемического периода 2020–2023 гг. для персонала ПО «Маяк» в зависимости от накопленной дозы внешнего гамма-облучения

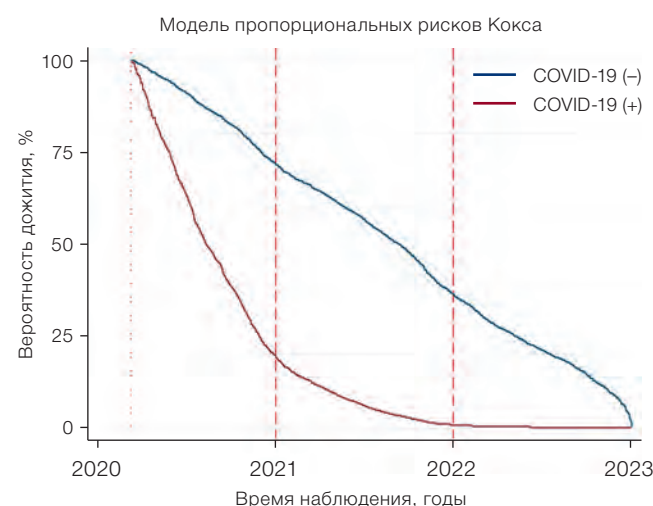


Рисунок подготовлен автором

Рис. 5. Прогнозные оценки интенсивности риска смерти от различных причин в течение пандемического периода 2020–2023 гг. в зависимости от наличия или отсутствия установленного диагноза заболевания COVID-19

Специфическим фактором риска, оказывающим влияние на интенсивность смертности от всех причин, является хроническое радиационное воздействие, которому подвергается персонал предприятия ядерно-промышленного комплекса. Влияние производственного облучения на риск смерти от различных заболеваний, помимо онкологических, является широко изучаемым в последнее время [7, 13]. Результаты настоящего исследования косвенно свидетельствуют в пользу предположения о наличии связи между влиянием ионизирующего излучения, и риском смерти неонкологических заболеваний.

Структура смертности от всех причин в пандемический период, помимо умерших непосредственно от COVID-19 как основной причины смерти (U07.1, U07.2), включает различные кластеры заболеваний, таких как злокачественные новообразования (C00–C97). Влияние облучения, рассматриваемого как потенциальная причина возникновения заболеваний у облученного персонала [5], может служить объяснением наблюдаемого увеличения интенсивности риска смерти от всех причин в исследуемой когорте после исключения из анализа умерших от COVID-19.

К возможным ограничениям настоящего исследования относится длительность периода наблюдения, который включает только первые три года с момента объявления пандемии COVID-19. Несмотря на то что официально пандемия потеряла статус чрезвычайного события в 2022 году, присутствие инфекционного агента SARS-CoV-2 в популяции [14] продолжает оставаться актуальным вопросом для наблюдения с учетом возможных отдаленных последствий COVID-19, влияние которых на риск смерти еще недостаточно изучено.

Для более глубокого понимания механизмов влияния пандемии в контексте здоровья населения и персонала предприятий ядерно-промышленного комплекса необходимо детальное рассмотрение связи радиационных факторов риска и специфических причин смерти. В частности, изучение закономерностей влияния COVID-19 на риск смерти от злокачественных новообразований является актуальным вопросом в зарубежных исследованиях [15]. С учетом повышенной вероятности развития злокачественных новообразований легкого у работников плутониевого производства [16]

в плане продолжения исследований представляет интерес изучение взаимосвязи между дозой внутреннего облучения от инкорпорированного ^{239}Pu и смертностью от рака легкого в период пандемии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно заключению Всемирной организации здравоохранения, вероятность возникновения в будущем ситуаций пандемического распространения новой коронавирусной инфекции не исключается. Исходя из этого, анализ последствий прошедшей пандемии является актуальным с точки зрения обеспечения готовности к подобным ситуациям в целях минимизации возможного ущерба здоровью населения. Результаты проведенного исследования показали, что среди населения города атомной промышленности Озерск период пандемии сопровождался изменением интенсивности риска смерти от всех причин, в зависимости от влияния различных факторов. Наиболее подверженными влиянию пандемии являлись лица молодого и пожилого возраста, а также работники, имевшие контакт с воздействием внешнего производственного облучения. Влияние наличия заболевания COVID-19 на интенсивность риска смерти от всех причин осуществлялось как по прямому, так и по опосредованному механизму. Наиболее значимым модификатором риска смерти от всех причин у заболевших COVID-19 являлся достигнутый возраст. Наряду с прямым влиянием заболевания COVID-19, возраста и дозы внешнего облучения работников ПО «Маяк» большое значение при оценке динамики общей смертности в период пандемии имеет сочетание этих факторов риска. Наличие статистически значимой модификации влияния наличия заболевания COVID-19 и дозы облучения свидетельствует о необходимости дальнейшего, более детального изучения радиобиологических закономерностей протекания патологических процессов в организме лиц, подвергавшихся сочетанному воздействию факторов риска радиационной и нерадиационной природы. Полученные результаты также представляют интерес для прогнозирования последствий возможных пандемических ситуаций и выработки эффективных стратегий по охране здоровья профессионально облученных лиц.

Литература / References

- Осипов МВ, Соколова ВА, Кушнир АС. Оценка влияния пандемии COVID-19 на общий коэффициент смертности населения Озерского городского округа. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022;24(2):74–80. Osipov MV, Sokolova VA, Kushnir AS. Evaluation of the impact of COVID-19 pandemic on overall mortality in Ozersk urban district. *Extreme Medicine*. 2022;24(2):74–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2022.011>
- Osipov MV, Fomin EP. Assessment of COVID-19 pandemic-related detrimental impact on the population of nuclear city population: Two-year results. *Russian Open Medical Journal*. 2023;12:e0101. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0101>
- Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2023;64(1):90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- Новоселов ВН, Носач ЮФ, Ентяков БН. *Атомное сердце России*. Ред. Баранов СВ. Челябинск: Автограф; 2014. Novoselov VN, Nosach YuF, Entyakov BN. *Atomic heart of Russia*. Ed. Baranov SV. Chelyabinsk: Autograph, 2014 (In Russ.).
- Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiation Research*. 2003;159(6):787–98. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0787:cmrawaj2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0787:cmrawaj2.0.co;2)
- Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, Schonfeld S, Koshurnikova N. Radiation effects on mortality from solid

- cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117784>
7. Moseeva MB, Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock R. Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2014;53(2):469–77. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0517-x>
 8. Gomes AP, Costa B, Marques R, Nunes V, Coelho C. Kaplan–Meier Survival Analysis: Practical Insights for Clinicians. *Acta Medica Portuguesa*. 2024;37(4):280–5. <https://doi.org/10.20344/amp.21080>
 9. Singh R, Mukhopadhyay K. Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas. *Perspectives in Clinical Research*. 2011;2(4):145–8. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.86872>
 10. Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. *Radiation Research*. 1999;152(4):352–63.
 11. Deo SV, Deo V, Sundaram V. Survival analysis—part 2: Cox proportional hazards model. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;37(2):229–33. <https://doi.org/10.1007/s12055-020-01108-7>
 12. Тельнов ВИ, Третьяков ФД. Динамика возрастнo-половой структуры населения г. Озерска (1953–2008 годы). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2009;4:108–22.
 - Telnov VI, Tretyakov FD. Dynamics of age and sex structure of the population of Ozersk (1953–2008). *Extreme Medicine*. 2009;4:108–22 (In Russ.).
 13. Azizova TV, Muirhead CR, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Sumina MV, O'Hagan J, et al. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2011;50(4):539–52. <https://doi.org/10.1007/s00411-011-0377-6>
 14. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M, et al. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Current Biology*. 2021;31:R918–29. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.049>
 15. Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, Scheet P, Giordano SH. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients with or without Cancer. *JAMA Oncology*. 2022;8(1):69–78. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5148>
 16. Stram DO, Sokolnikov M, Napier BA, Vostrotin VV, Efimov A, Preston DL. Lung Cancer in the Mayak Workers Cohort: Risk Estimation and Uncertainty Analysis. *Radiation Research*. 2021;195(4):334–46. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00094.1>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE. Исследование выполнено автором лично в полном объеме.

Об авторе:

Осипов Михаил Викторович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0732-0379>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-396>

УДК 614.876



ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ФАНТОМ ДЛЯ ДОЗИМЕТРИИ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ 15-ЛЕТНИХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

П.А. Шарагин^{1,2}, Е.И. Толстых¹, Е.А. Шишкина^{1,2}

¹ Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Введение. Вычислительные фантомы широко применяются для оценки доз облучения красного костного мозга от остеотропных радионуклидов. Наиболее распространенными такими радионуклидами являются изотопы стронция. Создание фантомов для $^{89,90}\text{Sr}$ требует аккуратного описания формы, размеров и микроархитектуры костей. На сегодняшний день опубликованы описания фантомов новорожденного, годовалого, 5-летних и 10-летних детей, а также взрослых мужчины и женщины. Данное исследование является продолжением работы по созданию цифровых моделей скелета для людей разного пола и возраста.

Цель. Разработка вычислительных фантомов скелетов 15-летних юношей и девушек для оценки доз в красном костном мозге (ККМ) от инкорпорированных бета-излучающих радионуклидов.

Материалы и методы. Для создания фантомов был использован SPSPD (stochastic parametric skeletal dosimetry) подход. Были выделены участки скелета с активным гемопоэзом, которые были разделены на сегменты. Параметры моделей сегментов были оценены по данным литературы и включали в себя: характеристики микроструктуры кости, толщину слоя кортикальной кости, размеры костей и их участков, а также долю содержания ККМ, химический состав и плотность моделируемых сред. Также были оценены значения вариабельности этих параметров.

Результаты. Разработанные фантомы 15-летних юношей и девушек включают по 46 сегментов; параметры 14 из них различались для юношей и девушек. Размеры фантомов были 3,5–66 мм, а толщина кортикальной кости 0,3–2,3 мм.

Выводы. Фантомы, полученные в рамках данной работы, отражают размеры и структуру участков скелета с активным гемопоэзом 15-летних юношей и девушек, учитывают половые различия, а также имитируют вариабельность характеристик скелета.

Ключевые слова: трабекулярная кость; кортикальная кость; дозиметрия костного мозга; вычислительные фантомы; стронций

Для цитирования: Шарагин П.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга для 15-летних юношей и девушек. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):205–214. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-396>

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда по мероприятию «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (региональный конкурс) Соглашение № 25-25-20092 поддерживаемое регионом, — программа Челябинской области «Развитие науки в Челябинской области», грант в форме субсидии (Соглашение № 30-2025-003346).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Шарагин Павел Алексеевич sharagin@urcrn.ru

Статья поступила: 08.09.2025 **После доработки:** 21.10.2025 **Принята к публикации:** 14.11.2025 **Online first:** 27.12.2025

COMPUTATIONAL PHANTOM FOR RED BONE MARROW DOSIMETRY IN 15-YEAR-OLD ADOLESCENTS

Pavel A. Sharagin^{1,2}, Evgenia I. Tolstykh¹, Elena A. Shishkina^{1,2}

¹ Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics, Ozersk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Introduction. Computational phantoms are widely used for assessing radiation doses to the red bone marrow (RBM) from bone-seeking radionuclides. Among them, strontium isotopes are the most common. The development of phantoms for $^{89,90}\text{Sr}$ requires accurate description of bone shape, size, and microarchitecture. To date, phantoms for newborns, one-year-old, five-year-old, and 10-year-old children, as well as for adult males and females, have been proposed. This study is a continuation of our work on creating digital skeletal models for humans of different sexes and ages.

Objective. Development of computational phantoms for the skeleton for 15-year-old adolescents with the purpose of assessing doses in RBM from incorporated beta-emitting radionuclides.

Materials and methods. The phantoms were developed using the stochastic parametric skeletal dosimetry (SPSPD) approach. Skeletal regions with active hematopoiesis were identified and segmented. The parameters of the segment models were estimated based on literature data, including bone microstructural characteristics, cortical bone layer thickness, bone and segment dimensions, the fractional content of RBM, and the chemical composition and density of the modeled media. The variability ranges of these parameters were also assessed.

Results. The developed phantoms for 15-year-old male and female adolescents comprise 46 segments each; parameters for 14 of these segments differed between males and females. The phantom dimensions ranged 3.5–66 mm; the cortical bone thickness varied 0.3–2.3 mm.

Conclusions. The phantoms developed in this work reflect the dimensions and structure of skeletal regions with active hematopoiesis in 15-year-old adolescents, account for sexual dimorphism, and simulate the variability of skeletal characteristics.

Keywords: trabecular bone; cortical bone; bone marrow dosimetry; computational phantoms; strontium

© П.А. Шарагин, Е.И. Толстых, Е.А. Шишкина, 2025

For citation: Sharagin P.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A. Computational phantom for red bone marrow dosimetry in 15-year-old adolescents. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):205–214. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-396>

Funding: this work was supported by a grant of the Russian Science Foundation entitled “Conducting fundamental scientific research and exploratory scientific research by small individual scientific groups” — Regional Competition (Agreement No. 25-25-20092), supported by the Chelyabinsk Region within the program “Science Development in the Chelyabinsk Region”, grant as a subsidy (Agreement No. 30-2025-003346).

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

✉ Pavel A. Sharagin sharagin@urcrm.ru

Received: 08 Sept. 2025 **Revised:** 21 Oct. 2025 **Accepted:** 14 Nov. 2025 **Online first:** 27 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Оценка доз от инкорпорированных остеотропных радионуклидов играет важную роль в прогнозировании радиогенных рисков для людей, проживающих на загрязненных территориях. Наиболее распространенными такими радионуклидами являются изотопы стронция, которые попадали в окружающую среду в результате как глобального поступления, так и других техногенных радиационных инцидентов. ^{90}Sr является долгоживущим остеотропным бета-излучающим радионуклидом, его накопление в костной ткани приводит к хроническому облучению красного костного мозга, что увеличивает риск развития лейкозов [1–4].

Оценка доз от изотопов стронция включает в себя использование биокинетической и дозиметрической моделей. В Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ)¹ ранее была разработана биокинетическая модель, которая имитирует процессы транспорта Sr внутри организма; результатом использования этой модели является удельная активность Sr в костной ткани. Дозиметрическая модель позволяет рассчитать коэффициенты перехода (DF) от удельной активности радионуклида в костной ткани (Бк/г) к мощности поглощенной дозы (Гр/с) в красном костном мозге (ККМ) [5]. Одним из этапов разработки такой модели является создание вычислительных фантомов — трехмерных моделей, имитирующих взаимное расположение и состав сред, в которых в дальнейшем будет проводиться симуляция переноса излучений. Разработка таких фантомов для бета-излучателей является сложной задачей, так как они должны адекватно описывать как линейные размеры костей, так и их микроструктуру.

Современные фантомы, используемые для внутренней дозиметрии стронция, основаны на анализе медицинских изображений скелетов людей² [6–10]. В связи с этим такие фантомы имеют существенный недостаток для их применения в когортных исследованиях: из-за ограниченного количества аутопсийного материала не позволяют оценить неопределенности, связанные с изменчивостью размеров и микроархитектуры скелета внутри популяции.

В УНПЦ РМ был разработан альтернативный подход — параметрический метод стохастического моделирования костных структур — SPSPD-моделирование (Stochastic parametric skeletal dosimetry) [11]. В рамках данного метода параметры фантомов оцениваются на основе опубликованных результатов измерений костей, а не по медицинским изображениям. Большое

количество литературных источников позволяет оценить изменчивость характеристик скелета внутри популяции и связанную с ней вариабельность DF.

В предыдущих опубликованных работах были впервые представлены параметры фантомов скелета новорожденного, годовалого, 5-летних и 10-летних детей, а также взрослых мужчины и женщины [12–16]. Участки скелета с активным гемопоэзом 15-летних лиц и взрослых совпадают. Кроме того, многие участки скелета людей в возрасте 15 лет схожи по своей форме и характеристикам микроструктуры с участками скелета взрослых. По этой причине фантомы 15-летних юношей и девушек создавались на основе фантомов для взрослых, т.е. часть параметров фантомов 15-летних принималась равными таковым для взрослых. Как и для взрослых, для 15-летних лиц также важно оценить половые различия. Таким образом, настоящее исследование — это новый этап работы по созданию вычислительных фантомов для различных возрастных групп.

Цель исследования — разработка вычислительных фантомов скелета 15-летних юношей и девушек для оценки доз в ККМ от инкорпорированных бета-излучающих радионуклидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этапы создания фантомов не отличались от таковых для прочих возрастных групп [11]. На первом этапе выделяли объекты моделирования — участки скелета с активным гемопоэзом и оценивали массовую долю ККМ в каждом таком участке. Далее по данным литературы оценивали линейные размеры и характеристики микроструктуры костей. После этого каждый моделируемый участок скелета был разделен на меньшие части. Для каждой такой части был сгенерирован вычислительный фантом.

Доля ККМ в различных костях скелета была оценена на основе опубликованных данных [17]. В рамках SPSPD-подхода моделируется не весь скелет, а лишь его участки, содержащие ККМ. Это правило справедливо и для отдельных костей, т.е. моделировались только их участки, содержащие ККМ. В этой связи на основе результатов МРТ-исследований [18–23] было оценено распределение ККМ внутри костей.

Параметры фантомов 15-летних юношей и девушек, как и параметры фантомов прочих возрастных групп, включали усредненные значения параметров микроструктуры кости: трабекулярную толщину (Tb , Th),

¹ В настоящее время — Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики.

² Pafundi D. Image-based skeletal tissues and electron dosimetry models for the ICRP reference pediatric age series. Dissertation for the degree of doctor of the philosophy. University of Florida; 2009.

среднее расстояние между трабекулами ($Tb. Sp.$), отношение объема костной ткани к объему кости (BV/TV) [24]. Размеры костей и их участков и толщина слоя кортикальной кости ($Ct. Th.$) также являлись параметрами фантомов. Все эти параметры оценивались нами на основе результатов измерений с использованием гистоморфометрии и микроКТ (компьютерная микротомография), опубликованных в литературных источниках.

Данные литературы собирали и анализировали согласно описанной ранее методике [24]. Параметры фантомов взрослых мужчины и женщины [16] использовались для тех участков скелета, для которых не было найдено опубликованных данных. Для анализа принимали результаты измерений костей европеоидов и монголоидов, т.к. эти этнические группы характерны для Уральского региона в возрасте 13–17 лет.

Для оценки параметров микроархитектуры использовали результаты исследований, полученные с использованием гистоморфометрии и микроКТ (компьютерная микротомография). Для оценки толщины кортикального слоя кости принимали опубликованные результаты измерений с использованием КТ, микроКТ, а также микрометров. Линейные размеры костей оценены на основе опубликованных результатов измерений с применением анатомических боксов, ультразвуковых и рентгенологических исследований, а также компьютерной томографии (КТ).

При отсутствии половых различий исследуемых характеристик кости наборы данных для обоих полов были объединены. В этом случае участок кости моделировали независимо от пола. В других случаях фантомы для разных полов были смоделированы отдельно.

Каждый участок скелета с активным гемопоэзом был разделен на меньшие части — сегменты. Все сегменты имеют однородные костную микроархитектуру и толщину кортикального слоя и описываются простыми геометрическими формами [25]. Для каждого сегмента был смоделирован базовый фантом сегмента кости (БФСК). Разделение на сегменты проводилось таким образом, чтобы каждый сегмент имел однородную микроархитектуру, однородную толщину кортикального слоя. Для БФСК, представляющих собой вытянутые цилиндры или вытянутые либо плоские прямоугольные параллелепипеды, моделировался только участок БФСК, максимальные линейные размеры которого достигают 30 мм. Дальнейшее увеличение наибольшего размера такого БФСК не оказывает влияния на DF [26]. Таким образом, сегментация позволяет учесть неоднородную микроархитектуру внутри кости и толщину кортикального слоя, а также уменьшить размер фантомов, благодаря чему можно увеличить их разрешение, что улучшает точность моделирования.

Плотность и химический состав моделируемых сред (минерализованной кости и костного мозга (КМ)) были одинаковы для всех БФСК и оценивались на основе литературных источников [27, 28].

Генерирование БФСК проводилось в программе *Trabecula*, разработанной в нашей лаборатории [29]. БФСК состоит из трех сред: костного мозга (КМ) — ткани-мишени, а также кортикальной (КК) и трабекулярной (ТК) кости — двух отдельных тканей-источников.

Трабекулярная кость была смоделирована в виде трехмерной сети костных тяжей — трабекул, взаимное расположение и толщина которых случайно выбраны внутри границ варибельности параметров микроархитектуры кости, оцененной на основе опубликованных данных [30–34]. Костный мозг расположен в пространствах между трабекулами, а КК покрывает ТК снаружи сплошным слоем с заданной толщиной. Размер вокселя для каждого БФСК подбирался таким образом, чтобы он не превышал 70% $Tb. Th.$ и был в пределах 50–140 мкм [29]. Объемы сред, составляющих фантом, рассчитывались в программе *Trabecula*.

Фантомы, созданные в рамках SPSPD-подхода, позволяют оценить неопределенности DF , связанные с изменчивостью характеристик скелета внутри популяции. Для этого были смоделированы наборы дополнительных фантомов (ДФСК) для каждого БФСК. В то время как БФСК моделировался со средними значениями параметров, значения параметров ДФСК были случайно разыграны в границах минимальных и максимальных измеренных значений их варибельности. Метод оценки неопределенностей был подробно описан ранее [35].

Участки скелета с активным гемопоэзом подростка в возрасте 15 лет, сегментация кости и срезы отдельных сегментов на примере ключицы представлены на рисунке.

Набор участков скелета с активным гемопоэзом для 15-летних лиц не отличался от такового для взрослого, однако есть различия в распределении ККМ между этими участками, что продемонстрировано в таблице 1.

Как показано в таблице 1, скелет 15-летних лиц включает 12 участков скелета с активным гемопоэзом с массовой долей ККМ в пределах от 1,0 до 18,6%. Половые различия в распределении ККМ внутри скелета отсутствуют.

Элементный состав моделируемых сред равен таковому для взрослых [16] и был оценен по опубликованным данным [28].

Опубликованные результаты измерений плотности кортикального слоя кости 15-летних лиц [27] были использованы в настоящем исследовании в качестве плотности КК и ТК ($1,85 \text{ г/см}^3$). Плотность ККМ принималась равной $1,0 \text{ г/см}^3$ [28].

Не было обнаружено значимых половых различий характеристик костной микроархитектуры [26], поэтому данные мужского и женского пола были объединены. В таблице 2 приведены значения параметров микроархитектуры БФСК 15-летних юношей и девушек.

Значения варибельности параметров микроархитектуры внутри кости использовались для возмущения характеристик модели трехмерной сети трабекул, что увеличивало ее реалистичность. Для 15-летних подростков не было найдено таких значений варибельности, поэтому эти значения принимались такими же, как для взрослых [36].

Линейные размеры и толщина кортикального слоя, принятые для БФСК 15-летних юношей и девушек, представлены в таблице 3. Источники данных, использованные для получения этих параметров, представлены в опубликованной работе [24].

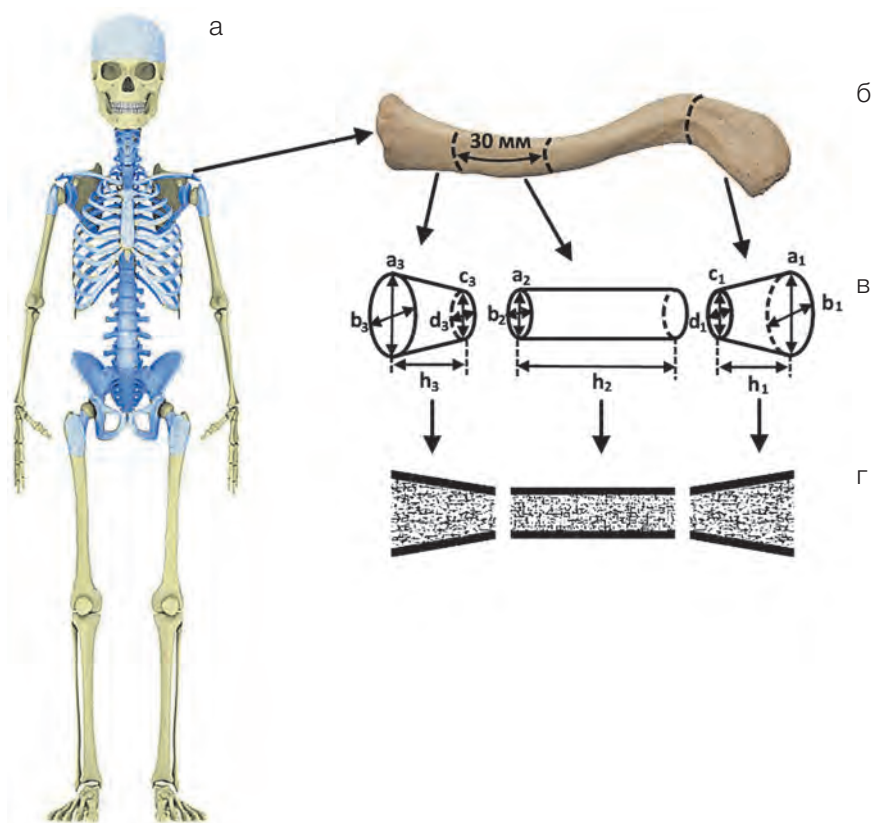


Рисунок подготовлен авторами

Рис. Участки скелета с активным гемопоэзом для подростка мужского пола в возрасте 15 лет и их сегментация на примере ключицы: а — скелет 15-летнего (синим цветом выделены моделируемые участки скелета с активным гемопоэзом); б — ключица (пунктирными линиями выделены сегменты кости); в — схема разделения кости на базовые фантомы сегмента кости (БФСК) и их линейные параметры; г — БФСК ключицы кости в воксельном представлении в разрезе (черным цветом показаны воксели, имитирующие минерализованную кость, белым — костный мозг)

Таблица 1. Массовые доли красного костного мозга (ККМ) (% от общей массы ККМ в скелете) в основных гемопоэтических сайтах скелета 15-летних лиц

Гемопоэтический сайт	Массовая доля ККМ, %	
	15-летние лица	Взрослые
Бедро	15,7	5,9
Плечо	3,8	3,6
Крестец	8,5	7,4
Тазовые кости	18,6	23,2
Череп	10,2	6,2
Ключица	1,0	0,8
Лопатка	3,3	4,7
Рёбра	13,7	9,8
Грудина	1,8	1,8
Шейные позвонки	3,3	3,5
Грудные позвонки	11,0	17,5
Поясничные позвонки	10,6	15,5

Таблица подготовлена авторами по данным [19]

Таблица 2. Параметры микроархитектуры кости, принятые для базовых фантомов сегмента кости (БФСК) 15-летних юношей и девушек

Гемопозитический сайт	<i>BV/TV</i> , %	<i>Tb. Th.</i> , мм	<i>Tb. Sp.</i> , мм
Бедро (шейка)	35 (23–43)	0,24 (22)	0,54 (14)
Бедро (область бугорков)	26 (17–32)	0,24 (22)	0,54 (14)
Плечевая кость	22 (11–32)	0,21 (13)	0,58 (32)
Ребра	12 (5–25)	0,14 (12)	0,82 (11)
Подвздошная кость	25 (20–29)	0,16 (10)	0,46 (0,07)
Седялищная кость и лобковая кость	25 (20–29)	0,16 (10)	0,75 (9)
Череп	52 (41–65)	0,29 (32)	0,57 (35)
Ключица (центральная часть)	15 (10–20)	0,2 (32)	0,8 (25)
Ключица (концевые сегменты)	29 (15–46)	0,14 (31)	0,8 (25)
Лопатка	22 (9–47)	0,24 (42)	0,96 (23)
Грудина	15 (8–22)	0,15 (29)	1,4 (9)
Шейные позвонки	21 (16–28)	0,14 (14)	0,15 (10)
Грудные позвонки	14 (7–19)	0,12 (17)	0,6 (15)
Поясничные позвонки + крестец	14 (7–19)	0,12 (17)	0,6 (15)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным [25]

Примечание: в скобках дан коэффициент вариации (CV) в %, для *BV/TV* дан диапазон возможных значений.

Таблица 3. Размеры и толщина слоя кортикальной кости для базовых фантомов сегмента кости (БФСК) 15-летних юношей и девушек

Гемопозитический сайт	Сегмент	Форма ¹	Пол	Параметры фантома, мм (в скобках дан CV, %)²					
				<i>h</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>Ct. Th.</i>
Бедро	Проксимальный конец (шейка)	ц	м	29,6 (5)	36 (14)	32 (13)	–	–	1,9 (19)
			ж	30,5 (5)	29,4 (14)	23,9 (13)	–	–	1,9 (19)
	Проксимальный конец (область бугорков)	дц	м	41 (4)	66 (6)	44 (6)	30 (7)	30 (7)	2,3 (15)
			ж	34,5 (5)	58 (7)	39 (7)	27 (6)	27 (6)	2,3 (15)
Плечо	Проксимальный конец	дц	м	28 (12)	56 (5)	56 (5)	19,4 (4)	19,4 (4)	1,1 (16)
			ж	24,9 (12)	51,3 (5)	51,3 (5)	19,4 (4)	19,4 (4)	1,1 (16)
Ребра	Ребра ⁴ 1–2	п	м+ж	17 (12)	30	7 (14)	–	–	0,7 (38)
	Ребра ⁴ 11–12	п	м+ж	11 (18)	30	6 (17)	–	–	0,7 (38)
	Ребра ⁴ 3, 4, 9, 10	п	м+ж	13 (8)	30	7 (14)	–	–	1,2 (38)
	Ребра ⁴ 5, 6, 7, 8	п	м+ж	14 (14)	30	8 (13)	–	–	0,7 (38)
Крестец	Тело 1	п	м	30 (7)	40 (11)	24,5 (10)	–	–	1,2 (35)
			ж	30 (9)	37,8 (11)	22,2 (12)	–	–	1,2 (35)
	Тело 2–3	п	м	46 (8)	28,7 (11)	15 (9)	–	–	1,2 (35)
			ж	45,2 (15)	28 (11)	13,8 (13)	–	–	1,2 (35)

Гемопозитиче- ский сайт	Сегмент	Форма ¹	Пол	Параметры фантома, мм (в скобках дан CV, %) ²					
				<i>h</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>Ct. Th.</i>
Крестец	Тело 4–5	п	м	36 (9)	28 (11)	8 (13)	–	–	1,2 (35)
			ж	35 (14)	28 (11)	8,5 (12)	–	–	1,2 (35)
	Ножка 1	ц	м+ж	13,9 (14)	23,7 (15)	15,3 (11)	–	–	1,2 (35)
	Ножка 2	ц	м+ж	14,2 (14)	25 (11)	13,6 (17)	–	–	1,2 (35)
	Ножка 3	ц	м+ж	13,9 (14)	18,3 (11)	13,2 (14)	–	–	1,2 (35)
	Ножка 4	ц	м+ж	13,9 (14)	14,5 (11)	11,2 (18)	–	–	1,2 (35)
	Крыло 1	п	м	30 (13)	20 (10)	42 (13)	–	–	1,2 (35)
			ж	30 (9)	21 (15)	38,6 (8)	–	–	1,2 (35)
	Крыло 2	п	м	26 (15)	23 (17)	25 (8)	–	–	1,2 (35)
			ж	26 (9)	23 (17)	22,7 (13)	–	–	1,2 (35)
	Крыло 3–4	пр	м+ж	19 (16)	18 (9)	38,5 (15)	38,5 (15)	–	1,2 (35)
Тазовые кости	Крыло под- вздошной кости	п	м+ж	9,5 (31)	30	30	–	–	1 (30)
	Гребень под- вздошной кости	п	м	11 (15)	30	13 (9)	–	–	1 (30)
			ж	11 (15)	30 ⁶	13 (9)	–	–	1 (30)
	Задняя часть подвздошной кости	п	м+ж	19 (16)	30	30	–	–	1 (30)
	Верхняя ветвь седалищной кости	ц	м+ж	30 ⁶	34 (9)	25 (8)	–	–	0,5 (30)
	Нижняя ветвь лобковой кости	дц	м+ж	47 (17)	16 (25)	22 (23)	26 (23)	14 (36)	0,5 (30)
	Верхняя ветвь лобковой кости (нижняя часть)	п	м	32 (19)	15 (20)	29 (20)	–	–	0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴
			ж	31 (13)	14 (7)	33 (18)	–	–	0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴
	Верхняя ветвь лобковой кости (верхняя часть)	п	м	51,2 (8)	14,5 (20)	16 (20)	–	–	0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴
			ж	83 (7)	11 (18)	16 (20)	–	–	0,7 (30) ⁴ 1,5 (12) ⁴
	Вертлужная впадина	т	м+ж	29 (10)	26 (10)	21 (20)	–	–	0,5 (30) ⁵ 3,6 (30) ⁵
Череп	Плоские кости свода ⁴	п	м+ж	5,2 (12)	30 ⁶	30 ⁶	–	–	1,3 (33) ³ 1,5 (22) ³
Ключица	Акромиальный конец	ц	м	19,8 (5)	22 (9)	12 (29)	12 (17)	12 (8)	0,8 (26)
			ж	20,7 (9)	21 (6)	10 (32)	10 (9)	10 (10)	0,8 (26)
	Тело	дц	м	30	12 (17)	12 (8)	–	–	1,8 (2)
			ж	30	10 (9)	10 (10)	–	–	1,8 (2)

Продолжение таблицы 3

Гемопозитиче- ский сайт	Сегмент	Форма ¹	Пол	Параметры фантома, мм (в скобках дан CV, %)²					
				<i>h</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>Ct. Th.</i>
Ключица	Грудинный конец	дц	м	19,8 (5)	26 (15)	24 (13)	12 (17)	12 (8)	0,8 (26)
			ж	20,7 (9)	24 (16)	21 (14)	10 (9)	10 (10)	0,8 (26)
Лопатка	Гленоид	ц	м+ж	16,9 (8)	30,7 (11)	22,3 (18)	—	—	0,9 (28)
	Акромион	п	м+ж	8,8 (18)	32,4 (4)	25,2 (4)	—	—	0,8 (13)
	Латеральный край	п	м+ж	30	3,5 (3)	10 (12)	—	—	0,8 (13)
Грудина	Тело	п	м+ж	10,6 (14)	30	30	—	—	0,9 (44)
Шейные позвонки	Тело позвонка 3–7	ц	м+ж	11,9 (11)	15,2 (8)	19 (14)	—	—	0,3 (7)
	Тело позвонка 2	п	м+ж	19,2 (13)	14,3 (10)	17,5 (3)	—	—	0,3 (7)
	Боковая масса позвонка 1	п	м+ж	15 (13)	11,4 (9)	10,5 (9)	—	—	0,3 (7)
Грудные позвонки	Тело позвонка	ц	м+ж	18,6 (16)	28,7 (19)	24,9 (20)	—	—	0,4 (25)
	Дужка + нижн. суставной отросток	п	м+ж	32 (12)	10,2 (14)	4,2 (13)	—	—	1,3 (16)
	Остистый отросток	п	м+ж	9,3 (18)	33 (18)	4,9 (18)	—	—	0,4 (25)
	Верхний суставной отросток	п	м+ж	11,4 (12)	11,3 (14)	4,4 (11)	—	—	1,3 (16)
	Поперечный отросток	п	м+ж	9,9 (18)	14,8 (18)	8,6 (19)	—	—	0,4 (25)
Поясничные позвонки	Тело позвонка	ц	м+ж	24,7 (12)	31,5 (8)	44,5 (9)	—	—	0,4 (25)
	Дужка + нижн. суставной отросток	п	м+ж	20,4 (10)	12,7 (13)	4,1 (13)	—	—	1,0 (34)
	Остистый отросток	п	м+ж	24 (10)	31 (10)	5,6 (10)	—	—	0,4 (25)
	Верхний суставной отросток	п	м+ж	14 (14)	15 (13)	12 (17)	—	—	1,0 (34)
	Поперечный отросток	п	м+ж	10,7 (10)	20,5 (11)	5,6 (10)	—	⁻⁶	0,4 (25)

Таблица подготовлена авторами по собственным данным [25, 36]

Примечание: м — мужчина; ж — женщина; м+ж — БФСК моделировался независимо от пола; ¹ — форму фантома обозначали следующим образом: ц — цилиндр, дц — деформированный цилиндр, п — прямоугольный параллелепипед, пр — призма с треугольным основанием; т — полый цилиндр; ² — размеры БФСК обозначали следующим образом: *h* — высота; *a* — большая ось (цилиндр), большая ось для большего основания (дц) или сторона *a* (полый цилиндр) или внешний диаметр (полый цилиндр); *b* — малая ось (цилиндр), малая ось для большего основания (деформированный цилиндр) или сторона *b* (полый цилиндр) или внутренний диаметр (полый цилиндр); *c* — большая ось для меньшего основания (деформированный цилиндр); *d* — малая ось для меньшего основания (деформированный цилиндр); для призмы (призма с треугольным основанием): *a*, *b*, *c* — стороны треугольного основания; ³ — для внутренней и внешней поверхности черепа отличалась толщина кортикальной кости; ⁴ — симфизальная поверхность покрыта более толстым слоем корт. к., остальные поверхности БФСК — более тонким; ⁵ — большее значение *Ct.Th.* характерно для медиальной стороны вертлужной впадины, меньшее — для прочих сторон БФСК; ⁶ — БФСК имитировал лишь часть моделируемого сегмента кости в случае, если размеры сегмента кости значительно превышали 30 мм, т. к. в таких случаях, с точки зрения дозиметрии, не имеет смысла моделировать весь участок кости целиком; «—» — размер не используется для построения фантома данного сегмента.

В отличие от параметров микроструктуры кости линейные размеры ряда костей зависят от пола, поэтому их размеры были оценены отдельно для юношей и девушек.

SPSD-фантомы скелета 15-летних юношей и девушек состоят из 46 БФСК, из которых 14 сегментов специфичны для лиц мужского пола, еще 14 — для женского, а 32 сегмента моделировались одинаково для обоих полов, что показано в таблице 3.

Крестец был наиболее сегментированным участком скелета с активным гемопоэзом. В его составе было 10 БФСК, в то же время для моделирования плечевой кости и черепа использовали по одному БФСК.

Базовые фантомы сегментов костей 15-летнего подростка в большинстве случаев имеют форму цилиндров или прямоугольных параллелепипедов. Их размеры были от 3,5 до 66 мм. Половые различия характерны для многих БФСК, наибольшие различия свойственны нижней части верхней ветви лобковой кости — 66%. Слой кортикальной кости смоделированных фантомов был в пределах от 0,3 мм (тела шейных позвонков) до 2,3 мм (проксимальный конец бедренной кости). BV/TV варьировал в пределах от 12 до 52%, толщина трабекул была от 0,1 до 0,29 мм, а размер межтрабекулярного пространства — от 0,45 до 1,4 мм (табл. 4).

Популяционная вариабельность отдельных линейных размеров фантомов была от 3% (тела шейных позвонков) до 36% (нижняя ветвь лобковой кости), в среднем для всех размеров всех БФСК равна 30%. Наибольшая вариабельность толщины слоя кортикальной кости оценена для грудины — 44%, а наименьшая — для тел шейных позвонков — 3%. В среднем

вариабельность *Ct. Th.* составила 27%. Для параметров микроархитектуры этот показатель составлял 6–42%. Объем сгенерированных ДФСК был в пределах 23–264% от объема БФСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки параметров фантомов 15-летних юношей и девушек было использовано порядка ста литературных источников, включающих описание образцов костей (более 5000) от 4592 человек [24]. Для построения этих фантомов всего было оценено 197 параметров, характеризующих линейные размеры, и 138 параметров, характеризующих микроструктуру костей скелета. Как упоминалось ранее, часть параметров фантомов 15-летних юношей и девушек принималась равной таковым для взрослых, а именно: параметры микроархитектуры для ключицы, ребер, лопатки, черепа, шейных позвонков и грудины, линейные размеры шейки бедра, плечевой кости, костей таза и ребер.

В возрасте 15 лет во многих участках скелета завершены процессы окостенения, и эти участки моделировались таким же набором сегментов, что и для взрослых, но с другими параметрами. К ним относятся: бедренная и плечевая кости, кости таза, крестец, череп, ребра и лопатка. С другой стороны, некоторые участки скелета, смоделированные для взрослых, у 15-летних подростков не моделировались, например суставные отростки и дужки грудных и поясничных позвонков. В этой связи фантом скелета 15-летних юношей и девушек состоит из меньшего количества сегментов, чем фантомы взрослых, но большего количества, чем фантомы скелета детей младших возрастных групп.

Таблица 4. Сравнение объемов БФСК для 15-летних лиц и для взрослых мужчины и женщины

БФСК	Моделируемая среда	Объем, см ³			
		Взрослые		15-летние подростки	
		Мужчина	Женщина	Мужчина	Женщина
Шейка бедренной кости	КМ	18,43	10,39	13,6	7,92
	ТК	3,68	2,14	7,38	4,31
	КК	5,94	4,58	5,8	4,62
	Весь БФСК	28,05	17,11	25,35	16,85
Проксимальный конец плечевой кости	КМ	32,26	24,2	23,9	18,36
	ТК	2,02	1,54	6,27	4,82
	КК	3,47	3,14	3,54	2,95
	Весь БФСК	37,75	28,88	33,71	26,13
Тело первого крестцового позвонка	КМ	21,87	18,37	23,07	19,53
	ТК	3,84	3,24	3,55	3,1
	КК	3,70	3,47	2,79	2,55
	Весь БФСК	29,41	25,08	29,41	25,18

Таблица подготовлена авторами по собственным данным [25, 36]

Распределение ККМ для детей в возрасте 15 лет схоже с таковым для взрослых, однако доля ККМ в позвонках у взрослых больше, чем у 15-летних, а доля ККМ в бедренной и плечевой кости, напротив, — меньше.

BV/TV для БФСК 15-летних лиц в среднем составляет 20%, что несколько выше, чем для взрослых (17,3%). Возрастные изменения *Tb. Th.* незначительны, *Tb. Sp.* для 15-летних подростков на 18% ниже, чем для взрослых. В таблице 4 приведено сравнение объемов сред в составе БФСК для 15-летних юношей и девушек, а также для взрослых мужчины и женщины.

Из-за меньших линейных размеров общий объем БФСК 15-летних подростков меньше, чем у взрослых, на 21%. Половые различия усредненных значений объемов БФСК составили 11% и для отдельных сегментов достигали 73% (ребра 11–12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа является шестой в рамках серии статей, посвященных параметрам вычисли-

тельных фантомов скелета людей разного возраста и пола. В ней приведено описание SPSPD-фантомов скелета для 15-летних юношей и девушек. Фантомы состоят из 46 БФСК. Для 14 из 46 сегментов были учтены половые различия линейных размеров.

На основе оценки вариабельности параметров для каждого базового фантома сегмента кости было сгенерировано по 12 ДФСК. DF, рассчитанные для ДФСК, будут использованы для оценки их популяционной вариабельности.

Сгенерированные фантомы могут применяться для внутренней дозиметрии остеотропных бета-излучателей у населения, а также для дозиметрии других бета-излучающих радионуклидов, в том числе применяемых в радионуклидной терапии, таких как ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$.

Дальнейшие исследования будут посвящены расчету DF, а также вычислительным фантомам для внутренней дозиметрии остеотропных радионуклидов во внутриутробном периоде.

Литература / References

1. Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, Mikryukova L, Degteva M, Shagina N, et al. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2013;52(1):47–57. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0438-5>
2. Аклеев АВ. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга; 2012. Akleyev AV. *Chronic radiation syndrome among residents of the Techa River riverside villages*. Chelyabinsk: Book; 2012 (In Russ.).
3. Preston DL, Sokolnikov ME, Krestinina LY, Stram DO. Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies. *Radiation Protection Dosimetry*. 2017;173(1–3):26–31. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw316>
4. Spiers FW, Beddoe AH, Whitwell JR. Mean skeletal dose factors for beta-particle emitters in human bone. Part I: volume-seeking radionuclides. *The British Journal of Radiology*. 1978;51(608):622–7. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-51-608-622>
5. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AY, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose from Environmental Exposures. *Health Physics*. 2019;117(4):378–87. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001067>
6. O'Reilly SE, DeWeese LS, Maynard MR, Rajon DA, Wayson MB, Marshall EL, et al. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult female—internal electron sources. *Physics in Medicine and Biology*. 2016;61(24):8794–824. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/61/24/8794>
7. Xu XG, Chao TC, Bozkurt A. VIP-Man: an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Physics*. 2000;78(5):476–86. <https://doi.org/10.1097/00004032-200005000-00003>
8. Shah AP, Bolch WE, Rajon DA, Patton PW, Jokisch DW. A paired-image radiation transport model for skeletal dosimetry. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(2):344–53.
9. Hough M, Johnson P, Rajon D, Jokisch D, Lee C, Bolch W. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult male—internal electron sources. *Physics in Medicine and Biology*. 2011;56(8):2309–46. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/8/001>
10. Bolch WE, Eckerman K, Endo A, Hunt JGS, Jokisch DW, Kim CH, et al. ICRP Publication 143: Paediatric Reference Computational Phantoms. *Annals of the ICRP*. 2020;49(1):5–297.
11. Degteva MO, Tolstykh EI, Shishkina EA, Sharagin PA, Zalyapin VI, Volchkova AY, et al. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: General approach and application to active marrow exposure from bone-seeking beta-particle emitters. *PLOS One*. 2021;16(10):e0257605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257605>
12. Шарагин ПА, Шишкина ЕА, Толстых ЕИ. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга новорожденного ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022;24(4):74–82. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI. Computational red bone marrow dosimetry phantom of a one-year-old child enabling assessment of exposure due to incorporated beta emitters. *Extreme Medicine*. 2023;24(4):74–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2022.045>
13. Шарагин ПА, Шишкина ЕА, Толстых ЕИ. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга годовалого ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(3):44–55. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI. Computational red bone marrow dosimetry phantom of a one-year-old child enabling assessment of exposure due to incorporated beta emitters. *Extreme Medicine*. 2023;25(3):44–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.030>
14. Шарагин ПА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга пятилетнего ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(4):86–97. Sharagin PA, Tolstykh EI, Shishkina EA. Computational phantom for a 5-year old child red bone marrow dosimetry due to incorporated beta emitters. *Extreme Medicine*. 2023;25(4):86–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.061>
15. Шарагин ПА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга десятилетнего ребенка от инкорпорированных бета-излучателей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(2):38–48. Sharagin PA, Tolstykh EI, Shishkina EA. Computational

- phantom for the dosimetry of the red bone marrow of a 10-year-old child due to incorporated beta-emitters. *Extreme Medicine*. 2024;26(2):38–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2024.032>
16. Шарагин ПА, Толстых ЕИ, Шишкина ЕА. Вычислительный фантом для дозиметрии красного костного мозга для взрослых мужчины и женщины. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):220–8. Sharagin PA, Tolstykh EI, Shishkina EA. Computational phantom for red bone marrow dosimetry in adult males and females. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):220–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2025-286>
 17. Cristy M. Active bone marrow distribution as a function of age in humans. *Physics in Medicine and Biology*. 1981;26(3):389–400. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/26/3/003>
 18. Robinson RA. Chemical analysis and electron microscopy of bone. *Bone as a tissue*. New York: McGraw-Hill; 1960.
 19. Vogler JB. 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988;168(3):679–93. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.3.3043546>
 20. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiology*. 1998;27:471–83. <https://doi.org/10.1007/s002560050423>
 21. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *European Radiology*. 1998;8(8):1327–34. <https://doi.org/10.1007/s003300050547>
 22. Taccone A, Oddone M, Dell'Acqua AD, Occhi M, Ciccone MA. MRI “road-map” of normal age-related bone marrow. II. Thorax, pelvis and extremities. *Pediatric Radiology*. 1995;25(8):596–606. <https://doi.org/10.1007/bf02011826>
 23. Taccone A, Oddone M, Occhi M, Dell'Acqua AD, Ciccone MA. MRI «road-map» of normal age-related bone marrow. I. Cranial bone and spine. *Pediatric Radiology*. 1995;25(8):588–95. <https://doi.org/10.1007/bf02011825>
 24. Tolstykh EI, Sharagin PA, Shishkina EA, Volchkova AYU, Smith MA, Napier BA. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for human: anatomical-morphological basis and parameter evaluation. *PLOS One*. 2025;20(7):e0327156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327156>
 25. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI, Volchkova AYU, Smith MA, Degteva MO. Segmentation of hematopoietic sites of human skeleton for calculations of dose to active marrow exposed to bone-seeking radionuclides. *Conference proceedings of sixth international conference on radiation and applications in various fields of research*. Macedonia; 2018. <https://doi.org/10.21175/RadProc.2018.33>
 26. Шишкина ЕА, Шарагин ПА, Волчкова АЮ. Аналитическое описание дозообразования в костном мозге от ^{90}Sr , инкорпорированного в кальцифицированных тканях. *Вопросы радиационной безопасности*. 2021;3:72–82
 - Shishkina EA, Sharagin PA, Volchkova AYU. Analytical Description of the Dose Formation in Bone Marrow due to ^{90}Sr Incorporated in Calcified Tissues. *Radiation Safety Issues*. 2021;3:72–82 (In Russ.). EDN: LYGTKD
 27. Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. *Annals of the ICRP*. 2002;32(3–4):1–277. [https://doi.org/10.1016/S0146-6453\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S0146-6453(03)00002-2)
 28. Woodard HQ, White DR. The composition of body tissues. *British Journal of Radiology*. 1986;59:1209–18. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-59-708-1209>
 29. Shishkina EA, Timofeev YS, Volchkova AY, Sharagin PA, Zalyapin VI, Degteva MO, et al. Trabecula: A Random Generator of Computational Phantoms for Bone Marrow Dosimetry. *Health Physics*. 2020;118(1):53–9. <https://doi.org/10.1097/hp.0000000000001127>
 30. Parisien MV, McMahon D, Pushparaj N, Dempster DW. Trabecular architecture in iliac crest bone biopsies: intra-individual variability in structural parameters and changes with age. *Bone*. 1988;9(5):289–95. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(88\)90012-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(88)90012-9)
 31. Hazrati Marangalou J, Ito K, Taddei F, van Rietbergen B. Inter-individual variability of bone density and morphology distribution in the proximal femur and T12 vertebra. *Bone*. 2014;60:213–20. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.12.019>
 32. Van Dessel J, Huang Y, Depypere M, Rubira-Bullen I, Maes F, Jacobs R. A comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on trabecular bone structures in the human mandible. *Dento Maxillo Facial Radiology*. 2013;42(8):20130145. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20130145>
 33. Fanuscu MI, Chang TL. Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;15(2):213–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.00969.x>
 34. Ibrahim N, Parsa A, Hassan B, van der Stelt P, Aartman IH, Nambiar P. Influence of object location in different FOVs on trabecular bone microstructure measurements of human mandible: a cone beam CT study. *Dento Maxillo Facial Radiology*. 2014;43(2):20130329. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20130329>
 35. Shishkina EA, Sharagin PA, Tolstykh EI, Smith MA, Napier BA, Degteva MO. Uncertainty of stochastic parametric approach to bone marrow dosimetry of $^{89,90}\text{Sr}$. *Heliyon*. 2024;10(4):e26275. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26275>
 36. Sharagin PA, Shishkina EA, Tolstykh EI, Smith MA, Napier BA. Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: Pediatric and adult computational skeleton phantoms for internal bone marrow dosimetry. *PLOS One*. 2025;20(7):e0327479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327479>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.А. Шарагин — получение, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; Е.И. Толстых — разработка методики исследования, редактирование статьи; Е.А. Шишкина — разработка концепции, редактирование статьи.

Об авторах:

Шарагин Павел Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1457-4916>

Толстых Евгения Игоревна, д-р биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4958-3214>

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

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-424>

УДК 612.17:796.015.1



ВЛИЯНИЕ ЗАПЛЫВОВ В ЛЕДЯНОЙ ВОДЕ НА ПРОВОДЯЩУЮ СИСТЕМУ СЕРДЦА И ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ У ПЛОВЦОВ ЗИМНЕГО ПЛАВАНИЯ

Т.И. Баранова¹, Ю.В. Украинцева², М.А. Карпова¹, Т.В. Рыбьякова³, А.Д. Ванькова¹, А.А. Толеген¹, М.С. Тарасова⁴, М.Г. Оганнисян⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

³ Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный центр спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Зимнее плавание как вид спорта отличается от классического плавания и плавания в открытой воде экстремальной холодовой нагрузкой на организм. При заплывах в холодной воде с погружением лица в воду реализуется нырательная реакция, которая в условиях низких температур может сопровождаться формированием сердечных аритмий. Мы полагаем, что для допуска к занятиям холодным плаванием необходима разработка специальных критериев.

Цель. Изучение особенностей изменений состояния сердечно-сосудистой, нервной систем, вегетативной регуляции и метаболических показателей у пловцов зимнего плавания при температуре воды от +0,5 до +2,0 °C на различных дистанциях и 10-минутном заплыве на 450–550 м.

Материалы и методы. В условиях соревновательной деятельности и учебно-тренировочных сборов (при температуре воды от +0,5 до +1,5 °C, температуре воздуха от -15 до -18 °C) проведено обследование 24 спортсменов зимнего плавания: 9 женщин (23–55 лет; средний возраст 39,1 ± 2,7 года); 3 мужчин в возрасте 71 ± 3 года; 12 мужчин (35–60 лет; средний возраст 43,0 ± 1,8 года), имевших медицинский допуск к занятиям. Состояние испытуемых анализировали до и после заплывов на дистанциях 25 м кролем на спине, 25 и 200 м вольным стилем на груди и после 10-минутного заплыва на 400–450 м. Для оценки функционального состояния проведены: электрокардиография в 12 отведениях, измерение артериального давления, определение концентрации глюкозы в капиллярной крови, определение простой сенсомоторной реакции на световой раздражитель. Статистический анализ для выявления различий между показателями выполнен с использованием пакета программного обеспечения GraphPad Prism 8 для Windows 10.

Результаты. Установлено статистически значимое повышение среднегрупповых показателей уровня глюкозы в капиллярной крови после заплывов на 25 м ($p < 0,05$), 200 м ($p < 0,01$) и 400 м относительно исходного состояния; увеличение времени простой сенсомоторной реакции после 10-минутных заплывов: в исходном состоянии 263 ± 10 и 328 ± 21 мс после заплыва ($p < 0,01$). По данным ЭКГ в исходном состоянии у 67% обследованных выявлено уширение зубца Р > 0,11 мс. После заплывов на короткие дистанции 25 м длительность зубца Р выходит за верхний предел нормы у 85% обследованных. По сравнению с заплывами на спине заплывы с погружением лица в воду сопровождались достоверно более выраженным уширением зубца Р ($p < 0,05$), замедлением проведения через предсердия — PQ ($p < 0,01$), более выраженным увеличением QTc показателя ($p < 0,05$). Величина QTc прогрессирующе увеличивается в соответствии с длительностью заплывов. При 10-минутном заплыве у 50% обследованных QTc > 500 мс.

Выводы. Низкая температура воды — фактор, который даже у адаптированных к холоду спортсменов провоцирует стресс, сопровождающийся повышением глюкозы в крови. При заплывах с погружением лица в воду реализуется нырательный рефлекс, который в холодной воде может провоцировать сердечные аритмии. При заплывах на длинные дистанции происходит замедление проведения в нервной системе, что отражается в увеличении времени простой сенсомоторной реакции и замедлении проводимости миокарда, достигающего патологического значения. В связи с этим считаем, что для новичков, желающих заниматься холодным плаванием, во избежание риска патологического ответа сердечно-сосудистой системы необходима разработка и введение в практику допуска дополнительного критерия — оценки реакции сердечно-сосудистой системы на водно-холодовую иммерсию.

Ключевые слова: холодное плавание; нервная система; сердечно-сосудистая система; автономная регуляция; сердечные аритмии; внутрисердечное проведение; гипертензивный ответ; сенсомоторная реакция; водно-холодовая иммерсия

Для цитирования: Баранова Т.И., Украинцева Ю.В., Карпова М.А., Рыбьякова Т.В., Ванькова А.Д., Толеген А.А., Тарасова М.С., Оганнисян М.Г. Влияние заплывов в ледяной воде на проводящую систему сердца и вегетативную регуляцию у пловцов зимнего плавания. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):215–225. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-424>

Финансирование: исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по теме «Адаптация организма человека к экстремальным факторам среды» № 46195617.

Соответствие принципам этики: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 40 от 07.03.2012). Все испытуемые предварительно были ознакомлены с протоколом обследования, подписали согласие об участии в нем и дали разрешение на публикацию обезличенных данных.

Благодарности: президенту Всероссийской федерации зимнего плавания Замыслову Андрею Вадимовичу и президенту Федерации зимнего плавания в г. Москве, ответственному секретарю Всероссийской федерации зимнего плавания Петровой Елене Евгеньевне за предоставленную возможность проведения исследования в рамках соревнований и сборов, а также за искреннюю заинтересованность в получении объективных результатов.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Баранова Татьяна Ивановна baranovati@gmail.com

Статья поступила: 02.11.2025 **После доработки:** 18.12.2025 **Принята к публикации:** 24.12.2025 **Online first:** 17.02.2026

© Т.И. Баранова, Ю.В. Украинцева, М.А. Карпова, Т.В. Рыбьякова, А.Д. Ванькова, А.А. Толеген, М.С. Тарасова, М.Г. Оганнисян, 2026

IMPACT OF ICE-WATER SWIMS ON CARDIAC CONDUCTION AND AUTONOMIC REGULATION IN WINTER SWIMMERS

Tatiana I. Baranova^{1✉}, Yulia V. Ukraintseva², Maria A. Karpova¹, Tatiana V. Rybyakova³, Anna D. Vankova¹, Aizhan A. Tolegen¹, Maria S. Tarasova⁴, Mkrtich G. Ogannisyan⁴

¹ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, Russia

⁴ National Center for Sports Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. As a kind of sport, winter swimming differs from pool- or open-water swimming due to the extreme cold stress it places on the body. Swims in cold water with facial immersion trigger a diving reflex, which may be accompanied by the development of cardiac arrhythmias under low-temperature conditions. We believe that specific criteria should be developed for permitting individuals to engage in cold-water swimming.

Objective. Study of the characteristics of changes in the state of the cardiovascular and nervous systems, autonomic regulation, and metabolic parameters in winter swimmers at water temperatures from +0.5 °C to +2.0 °C both over various standard distances and during a 10-min swim of 450–550 m.

Materials and methods. Under competitive conditions and during training camps (at water temperatures from +0.5 °C to +1.5 °C and air temperatures from –15 °C to –18 °C), 24 winter swimmers were examined. These were 9 women aged 23–55 (mean age 39.1 ± 2.7 years); 3 men aged 71 ± 3 years; and 12 men aged 35–60 (mean age 43 ± 1.8 years), all of whom had received medical clearance for participation. The participants' condition was analyzed before and after swims at distances of 25 m backstroke, 25 m and 200 m front crawl (freestyle), as well as after a 10-min swim of 400–450 m. The functional state of the body was assessed using 12-lead electrocardiography, blood pressure measurement, determination of capillary blood glucose concentration, and assessment of simple sensorimotor reaction to a light stimulus. Statistical analysis to identify differences between parameters was performed using the GraphPad Prism 8 software package for Windows 10.

Results. A statistically significant increase in the mean capillary blood glucose levels was observed after swims of 25 m ($p < 0.05$), 200 m ($p < 0.01$), and 400 m compared to the baseline. An increase in the simple sensorimotor reaction time after 10-min swims was noted; thus, the baseline of 263 ± 10 ms vs. 328 ± 21 ms after the swim ($p < 0.01$). According to ECG data, at baseline, 67% of the examined individuals showed a widened P wave > 0.11 ms. After short-distance swims of 25 m, P wave duration exceeded the upper limit of normal in 85% of the examined. Compared to backstroke swims, swims with facial immersion in water were accompanied by a significantly more pronounced widening of the P wave ($p < 0.05$), slowing of atrial conduction PQ ($p < 0.01$), and a more pronounced increase in the QTc interval ($p < 0.05$). The QTc value progressively increased in accordance with the duration of the swims. During a 10-min swim, 50% of the examined individuals showed a QTc > 500 ms.

Conclusions. Low water temperature is a factor that, even in cold-adapted athletes, provokes stress accompanied by an increase in blood glucose. During swims in cold water with facial immersion, the activated diving reflex triggers cardiac arrhythmias. During long-distance swims, conduction in the nervous system slows down, manifested in an increased simple sensorimotor reaction time and slowed myocardial conduction, reaching pathological values. In this regard, we believe that an additional criterion for medical clearance — assessment of the response of the cardiovascular system to cold-water immersion — should be developed and implemented for beginners wishing to engage in cold-water swimming, in order to avoid the risk of a pathological cardiovascular reaction.

Keywords: cold-water swimming; nervous system; cardiovascular system; autonomic regulation; cardiac arrhythmias; intracardiac conduction; hypertensive response; sensorimotor reaction; cold-water immersion

For citation: Baranova T.I., Ukraintseva Yu.V., Karpova M.A., Rybyakova T.V., Vankova A.D., Tolegen A.A., Tarasova M.S., Ogannisyan M.G. Impact of ice-water swims on cardiac conduction and autonomic regulation in winter swimmers. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):215–225. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-424>

Funding: the research was conducted within the framework of the scientific research work of the Saint Petersburg State University on the topic “Human Adaptation to Extreme Environmental Factors” No. 46195617.

Compliance with ethical principles: the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of St. Petersburg State University (minutes No. 40 dated 07.03.2012). All participants were previously informed about the examination protocol, signed a consent form for participation, and provided their permission for the publication of anonymized data.

Acknowledgements: the authors express their gratitude to Andrey V. Zamyslov, the President of the All-Russian Winter Swimming Federation, and Elena E. Petrova, the President of the Moscow Winter Swimming Federation and the Executive Secretary of the All-Russian Winter Swimming Federation, for providing the opportunity to conduct the research during competitions and training camps, as well as for their genuine interest in obtaining objective results.

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

✉ Tatiana I. Baranova baranovati@gmail.com

Received: 2 Nov. 2025 **Revised:** 18 Dec. 2025 **Accepted:** 24 Dec. 2025 **Online first:** 17 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время холодное плавание получило популярность во всем мире. В Российской Федерации в 2022 г. зимнее плавание было включено во Всероссийский реестр видов спорта¹. Несмотря на достаточно развитую систему любительского зимнего плавания, систематических научных исследований

в области подготовки пловцов-спортсменов зимнего плавания нет. В связи с этим необходимо проведение квалифицированной научно-исследовательской работы, в процессе которой должны быть решены многие задачи. Среди важнейших из них — категоризация соревновательных дистанций и определение порядка их расположения во время соревнований. Используемая в Российской Федерации классификация категорий

¹ Приказ Министерства спорта Российской Федерации № 333 «О признании и включении во Всероссийский реестр видов спорта спортивных дисциплин, вида спорта и внесении изменений во Всероссийский реестр видов спорта» от 12.04.2022.

первенств по зимнему плаванию базируется на категориях, предлагаемых IWSA² (International Winter Swimming Association — Международная ассоциация зимнего плавания), где категория «А» («Ice water») с температурой воды от 0 до +2 °С предназначена для дистанций (в метрах) 25/50/100/200; категория «В» («Freezing water») с температурой воды от +2,1 до +5 °С — для дистанций (в метрах) 25/50/100/200/400; категория «С» («Cold water») с температурой воды от +5,1 до +9 °С — для дистанций (в метрах) 25/50/100/200/400/500/1000.

При заплывах в холодной воде в условиях соревнований на организм спортсмена действуют несколько экстремальных факторов. Во-первых, соревновательный стресс, который сопровождается активацией симпатoadреналовой системы [1], мобилизующей функциональные резервы организма. Во-вторых, холодное воздействие воды, вызывающее реализацию комплекса защитных компенсаторных реакций от переохлаждения: рефлекторную констрикцию периферических сосудов, перераспределение крови к внутренним органам (к «ядру»), активацию реакций, направленных на выработку тепла (дрожательный и недрожательный термogenesis). В-третьих, при погружении в холодную воду с головой реализуется комплекс сердечно-сосудистых реакций, так называемый diving reflex. При этом под воздействием адренергических влияний происходит резкое сужение периферических сосудов; одновременно увеличивается холинергическое влияние на миокард и рефлекторно замедляется сердечный ритм, а при воздействии на дыхательные пути происходит рефлекторное апноэ и сужение бронхов, но расширяются сосуды бассейна легочных артерий, мозга и сердца и происходит перераспределение к ним крови [1, 2].

Одновременная активация парасимпатических (diving reflex — нырательный рефлекс) и симпатических (холодовой стресс, условия соревнований) влияний на сердце может приводить к так называемому вегетативному конфликту, что при водной иммерсии низких температур может приводить к формированию аритмий, в том числе фатального характера [3]. Следует также отметить, что под влиянием физической и холодной нагрузок происходит увеличение окислительных процессов с образованием АТФ и выделением тепла, которое используется для поддержания температуры тела. Все это увеличивает нагрузку на газотранспортные системы организма, и прежде всего на сердечно-сосудистую систему. Вместе с тем понижение температуры тела в агрессивно холодной среде на доли градусов может привести к нарушению работы нервной системы и замедлению внутрисердечного проведения, а мощный периферический вазоспазм — к повышению артериального давления.

Цель работы — изучение особенностей изменений состояния сердечно-сосудистой, нервной систем, вегетативной регуляции и метаболических показателей у пловцов зимнего плавания при температуре воды от +0,5 до +2,0 °С на различные дистанции и 10-минутном заплыве на 450–550 м.

Задачи исследования:

1. Оценить проводимость миокарда (длительность зубцов Р, Q, QRS, QT, QTc, ось сердца) у адаптированных пловцов зимнего плавания в состоянии покоя

и ее изменение под влиянием заплывов разной длительности (25 м кролем на спине, 25 м кролем на груди, 200 м вольным стилем, заплыв на 400–450 м в течение 10 мин) при температуре воды от +0,5 до +1,5 °С.

2. Исследовать влияние нырательного рефлекса на проводимость миокарда при заплывах в холодной воде посредством сравнения заплывов на спине и кролем на груди на дистанциях 25 м.

3. Изучить изменение системной гемодинамики (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений) при кратковременных и длительных холодных нагрузках.

4. Оценить изменения уровня глюкозы капиллярной крови и времени простой сенсомоторной реакции как интегральных показателей стресс-реализующей и нервной-мышечной реакции на водно-холодовую иммерсию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование выполнено в условиях соревновательной деятельности и учебно-тренировочных сборов, проводившихся в г. Переславле-Залесском 12–14 января 2024 г. (Кубок Дружбы) и в г. Москве 23–24 февраля 2024 г. (Кубок Дружбы). Все испытуемые считались условно здоровыми и имели медицинский допуск к соревнованиям, были адаптированы к холодному плаванию, имели стаж занятий зимним плаванием не менее двух лет, выполнили необходимую холодную нагрузку в тренировочном процессе.

К заплывам на определенные дистанции спортсмены допускались согласно критериям IISA (International Ice Swimming Association) при наличии подтверждения о заплывах на соответствующую дистанцию в категории «А» в тренировочном процессе. Оценивали динамику функционального состояния организма пловцов после заплывов на дистанциях 25 м кролем на спине, 25 м кролем на груди и 200 м вольным стилем. Кроме того, вне соревнований проводился 10-минутный заплыв на дистанции 400 м, соответствующий требованиям IISA, но не предусмотренный правилами по виду спорта «зимнее плавание» в Российской Федерации. О необходимости введения этой дистанции в настоящее время ведутся дискуссии, что и побудило нас к проведению этого исследования.

Обследованы 24 человека: 9 женщин (23–55 лет, средний возраст $39,1 \pm 2,7$ года); 3 мужчин в возрасте 71 ± 3 года; 12 мужчин (35–60 лет, средний возраст $43,0 \pm 1,8$ года). Заплывы проводили в первой половине дня. Температура воды составляла от +0,5 до +1,5 °С, температура воздуха — от -15 до -18 °С. В соответствии с правилами Международных ассоциаций зимнего плавания (IWSA и IISA) участники плыли без гидрокостюмов. Для заплыва на короткие дистанции случайным образом были отобраны спортсмены (мужчины и женщины в возрасте 23–39 лет), имевшие допуск к заплывам и стаж занятий холодным плаванием не менее двух лет. В группу для заплыва на 350–450 м (10-минутный заплыв) было отобрано 10 человек: 9 мужчин и одна женщина в возрасте 35–55 лет (средний возраст $43,0 \pm 2,3$ года). Все они имели допуск к заплывам на длинные дистанции по правилам

² The International Winter Swimming Association. General rules. <https://iwsa.me/winter-swimming-world-championship/rules/>

IISA и Правилам по виду спорта «зимнее плавание», утвержденным Минспортом России³. Обследованы фактически все спортсмены, участвовавшие в сборах и соревнованиях, имевшие допуск к заплыву на дистанции 400 м (10-минутный заплыв). Эти же пловцы вошли в группы для исследования после заплывов на дистанции 25 и 200 м. Согласно анализу протоколов время заплывов на 25 м составляло 12,4–32,0 с; контрольное время при заплывах на 200 м для мужчин — 5 мин, для женщин — 5 мин 30 с.

В группы не включали начинающих спортсменов первого сезона, чтобы исключить недостаточно адаптированных лиц, испытывающих при заплывах в данной категории «А» сильный холодовой стресс. Группы формировали таким образом, чтобы в процентном соотношении по возрасту они соответствовали составу занимающихся холодовым плаванием во Всероссийской федерации зимнего плавания.

Исходную оценку функционального состояния организма проводили с 8 до 9 часов утра до приема пищи. Для этого применяли доступные в условиях соревнований методы исследований: электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях (длительность записи 10 с, скорость записи 50 мм/с) с помощью кардионализатора «Поли-спектр-8/Е» и электрокардиографа «Нейрософт» (Россия). При этом оценивали наличие аритмий, проводимость миокарда: длительность проведения интервалов кардиоцикла (в мс) — R-R, P, PQ, QRS, QT; по формуле Базетта определяли QTc-показатель; определяли электрическую ось сердца (в градусах); для выяснения рисков гипертензивного ответа измеряли уровни артериального давления (АД в мм рт. ст.) (тонометр A&D Medical UA-787, Япония); риск гипергликемического ответа на заплывы в холодной воде оценивали по уровню глюкозы в капиллярной крови (ммоль/л) с использованием One Touch Select Plus (LifeScan Europe GmbH, Китай).

Влияние водно-холодовой иммерсии на функциональное состояние нервной системы и скорость нервно-мышечного проведения оценивали по времени простой сенсомоторной реакции (ПСМР в мс) на световой раздражитель (регистрировали 12 ответов) с помощью УПФТ-1/30 «Психофизиолог» («Медиком-МТД», Россия).

Измеряли антропометрические показатели пловцов: рост (в см) ростометром медицинским подвесным настенным (рулетка) (KaWe, Германия), массу тела (в кг) с использованием весов медицинских портативных (ВМЭН-150-50/100-Д2-А), рассчитывали индекс массы тела (по формуле Кетле: ИМТ = вес (кг) / рост (м)²)⁴. Повторно функциональные показатели фиксировали перед заплывом (за 15 мин) и сразу после заплыва в процессе восстановления. При этом ЭКГ после заплывов регистрировали на 5–7 мин восстановления. В это же время отмечали уровни артериального давления (АД). Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли на 7–10 мин после заплыва; после заплыва на 10–12 мин проводили оценку простой сенсомоторной реакции на световой раздражитель.

При анализе данных сопоставляли показатели «до – после» заплывов на всех дистанциях, а также

сравнивали параметры после всех заплывов между собой. Для статистического анализа данных использовали пакет GraphPad Prism 8 для Windows 10. Значимость различий для не связанных между собой переменных парных рядов оценивали с применением непараметрического критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, для связанных («до – после» заплыва) парных рядов использовали T-критерий Вилкоксона. В выборках с нормальным распределением рассчитывали среднее и ошибку среднего ($M \pm m$) в целом по группам. Для оценки значимости различий использовали t-критерий Стьюдента и one-way ANOVA. Статистически значимым считали уровень p -values < 0,05. Помимо этого, для показателей ПСМР и показателей ЭКГ определяли статистическую значимость изменений индивидуально для каждого испытуемого «до – после» заплыва. Для оценки статистической значимости индивидуальных изменений показателей использовали непараметрический T-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антропометрические показатели спортсменов-любителей, адаптированных к холодовому плаванию

Средний рост женщин составлял $167,1 \pm 1,9$ (155–175) см; вес — $64,4 \pm 2,1$ (53–72) кг; индекс массы тела (ИМТ) — $22,7 \pm 2,4$ (20,4–25,2) кг/м². Средний рост мужчин основной группы — $178,8 \pm 4,1$ (169–190) см; вес — $80,9$ (63–107) кг; ИМТ — $25,3 \pm 4,5$ (20,1–34,3) кг/м². Рост мужчин старшего возраста составлял 189, 181, 182 см; вес — 103, 84, 89 кг соответственно; ИМТ — 31,1, 23,5, 24,4 кг/м². Индекс массы тела у пловцов не превышал показателей нормы и составил в среднем по группе $22,7 \pm 2,4$ (20,4–25,1) кг/м², у одной женщины выявлена недостаточность массы тела (ИМТ = 17,9 кг/м²). Среди мужчин-пловцов зимнего плавания выявлено три человека с избыточной массой тела и с индексом массы тела 25,5–29,8 кг/м², два человека были с массой тела, соответствующей ожирению 1-й степени (ИМТ = 31,2 и 34,5 кг/м²).

Следует отметить, что все мужчины с избыточным весом адаптированы к заплывам на длинные дистанции 400 м и длительному нахождению в ледяной воде. Остальные пять спортсменов-пловцов, входившие в группу 10-минутного заплыва (350–450 м), имели индекс массы тела, близкий к верхней границе нормы WHO⁵.

Изменение проводимости миокарда под влиянием заплывов различной длительности в открытой холодной воде

Анализ фоновой ЭКГ, зарегистрированной в состоянии покоя у адаптированных к холодовому плаванию спортсменов, выявил у 16 из 24 замедление проведения через предсердия (длительность зубца Р превышала норму, >110–138 мс), у 4 спортсменов наблюдали замедление распространения возбуждения

³ Приказ Минспорта России № 1026 «Об утверждении правил вида спорта «зимнее плавание» от 16.10.2024.

⁴ Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Today*. 2015;50(3):117–28. <https://doi.org/10.1097/nt.000000000000092>

⁵ World Health Organization (WHO). Body mass index (BMI). URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index> (дата обращения: 07.10.2025).

по желудочкам (QRS 102–116 мс), у 6 человек QTс выходил за пределы нормы (452–466 мс) (табл. 1).

Заплывы на дистанциях проводились способами плавания: кролем на спине без погружения лица в воду и вольным стилем — кролем на груди с погружением лица в воду. Более выраженные изменения проводимости миокарда выявлены при заплывах на 25 м вольным стилем с погружением лица в воду. При этом в среднем по группе происходило статистически значимое замедление скорости проведения импульса по предсердиям (увеличение длительности зубца Р), а также от синусового узла до желудочков (увеличение PQ-интервала) (табл. 1). У 3 человек после заплыва длительность зубца Р значительно превышала норму (>120 мс). Интервал PQ значительно выходил за пределы нормы у двух человек (>210 мс). В целом по группе наблюдали увеличение длительности распространения возбуждения по желудочкам в виде статистически значимого удлинения QRS-интервала ($p < 0,05$), у семи из 17 человек этот показатель значительно выходил за пределы нормы и превышал 100 мс. Отмечено также достоверное ($p < 0,001$) увеличение скорректированного интервала QTс у 8 из 17 пловцов на уровне 485 мс и более, что значительно превышало нормальные значения.

Наиболее выраженные изменения проводимости возбуждения в миокарде выявлены после длительных заплывов на 200 и 400–450 м в течение 10 мин. Так, статистически значимо после 10-минутного заплыва уменьшалась длительность R–R-интервалов

практически у всех спортсменов. На этом фоне зарегистрировано статистически значимое уменьшение PQ-интервала. Длительность реполяризации миокарда оставалась в пределах нормы, но его скорректированная по частоте величина QTс значительно выходила за ее пределы у 8 из 10 пловцов (табл. 1).

Таким образом, наиболее значимые изменения проводимости биоэлектрического сигнала в миокарде были отмечены у пловцов при длительных 10-минутных заплывах ($p < 0,01$). После заплывов на короткие дистанции наблюдали замедление проводимости от синусового до атриовентрикулярного узла (увеличение PQ относительно исходного состояния $p < 0,001$ (табл. 1), а при длительных заплывах, напротив, — ускорение проведения (уменьшение PQ относительно исходного состояния $p < 0,01$ (табл. 1). Корректированный QTс-интервал увеличивался пропорционально длительности заплывов. Достоверность увеличения этого показателя после 10-минутных заплывов по сравнению с заплывами на 25 м составляла $p < 0,01$ относительно исходного состояния $p < 0,001$.

Изменение уровней артериального давления под влиянием заплывов в открытой холодной воде различной длительности

В исходном состоянии покоя показатели уровня систолического АД превышали оптимальный уровень (140 мм рт. ст.) у трех человек, а диастолического АД

Таблица 1. Динамика показателей проводимости миокарда при заплывах в холодной воде ($t = +0,5^\circ$) различной длительности

Показатели электрокардиограммы							
ЧСС, уд/мин	RR ср, мс	P, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс	QT, с	Ось QRS, градусы
Исходное состояние, $n = 24$							
75,5 ± 2,4 (57–97)	810 ± 37 (620–1090)	112 ± 3 (90–138)	154 ± 3 (138–201)	93 ± 3 (108–116)	382 ± 7 (354–451)	425 ± 5 (395–466)	49 ± 9 (–24–95)
Заплыв на 25 м кролем на спине (диапазон длительности заплывов 17–32 с), $n = 13$							
68,4 ± 3,9 (55–95)	906 ± 60 (718–1100)	115 ± 7 (80–148)	160 ± 5 (140–187)	98 ± 4 (84–112)	409 ± 13 (398–473)	434 ± 10 (409–455)	41 ± 14 (–32–96)
Заплыв на 25 м кролем на груди (диапазон длительности заплывов 15–31 с), $n = 17$							
79,5 ± 3,7 (54–103) [#]	761 ± 35 (584–1106) [#]	139 ± 15 (102–210) ^{3*#}	170 ± 10 (126–234) [*]	100 ± 4 (74–116) [*]	410 ± 13 (374–392)	471 ± 15 (432–529) ^{2*#}	39 ± 18 (–42–88)
Заплыв на 200 м вольным стилем (диапазон длительности заплывов 2 мин 52 с — 5 мин 3 с), $n = 10$							
92,4 ± 5,3 (59–105) [*]	670 ± 45 (569–1010) [*]	113 ± 3 (76–142)	160 ± 17 (140–182)	102 ± 6 (78–142) ^{**}	382 ± 11 (344–432)	470 ± 8 (429–501) [*]	45 ± 10 (15–95)
Заплыв, 10 мин (350–550 м), вольным стилем, $n = 10$							
95,9 ± 6,4 (85–114) ^{2*}	645 ± 46 (528–703) ^{2*}	115 ± 6 (80–152) ^{2*}	129 ± 10 (86–162) ^{2*2*2*}	109 ± 7 (83–137) ^{2*}	358 ± 17 (186–392) ^{3*4*}	532 ± 19 (403–797) ^{3*3*2*}	71 ± 9 (36–90) ^{2*}

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * $p < 0,05$; ^{2*} $p < 0,01$; ^{3*} $p < 0,001$ — значимость различий между «исходное состояние — после заплыва»; ^{*} $p < 0,05$; ^{2*} $p < 0,01$; ^{3*} $p < 0,001$ — сравнение «после заплывов 10 мин (350–450 м) вольным стилем — 25 м кролем на спине»; ^{*} $p < 0,05$; ^{2*} $p < 0,01$ — сравнение «после заплывов 10 мин (350–450 м) вольным стилем — 25 м кролем на груди»; [#] $p < 0,05$ — сравнение «после заплывов 25 м кролем на спине — 25 м кролем на груди»; данные указаны в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего $M \pm m$, в скобках — диапазоны минимальных и максимальных значений.

(выше 90 мм рт. ст.) — у двух человек. После 25 м заплыва кролем на груди средние по группе показатели уровня систолического давления значительно повысились (до заплыва $131,2 \pm 2,6$ мм рт. ст., после заплыва — $143,3 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 1). В пределах нормы они сохранились только у 18% спортсменов. После 25 м заплыва на спине уровни систолического и диастолического давления также повысились, но их значения варьировали в пределах нормы у 50% участников. Уровень систолического давления после заплыва на 25 м кролем на груди в целом по группе достоверно повысился (до заплыва — $131,2 \pm 2,6$ мм рт. ст.; после — $147,9 \pm 2,5$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), статистически значимого изменения диастолического давления после заплывов на короткие дистанции (25 м) не выявлено (рис. 2). После длительных заплывов на 200 и 400–450 м средние показатели артериального

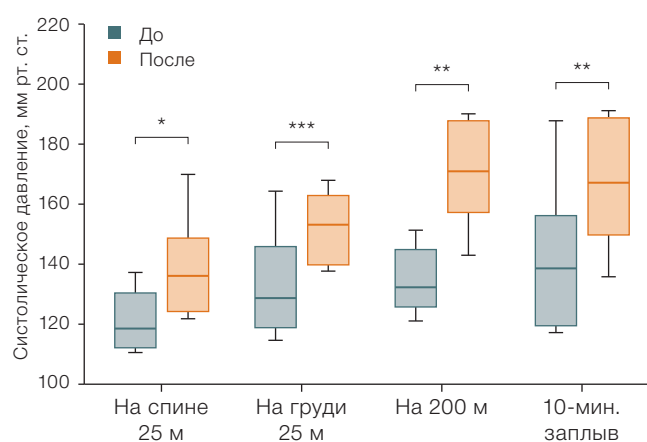


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Показатели уровня систолического артериального давления до и после заплывов на различных дистанциях

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий между исходными показателями и после заплывов.

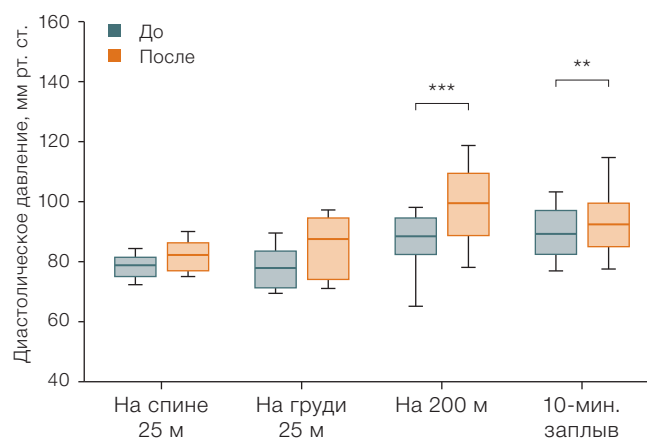


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Показатели уровня диастолического артериального давления (мм рт. ст.) до и после заплывов на различных дистанциях

Примечание: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — значимость различий между исходными показателями и после заплывов.

давления повышались значительно больше, чем после коротких дистанций, но при этом у трех из 10 пловцов оставались в пределах нормы уровни систолического и диастолического давления. У двух спортсменов уровни систолического и у одного диастолического давления значительно выходили за пределы нормы (показатели систолического превышали 190 мм рт. ст., а диастолического — 102 мм рт. ст.) (рис. 1).

Изменение уровней глюкозы в капиллярной крови под влиянием заплывов в открытой холодной воде различной длительности

У всех обследованных спортсменов уровни глюкозы до приема пищи не превышали нормальных величин ($4,3\text{--}6,1$ ммоль/л). Показатели уровней глюкозы перед заплывами у некоторых спортсменов незначительно превышали норму. После заплывов на дистанции 25 м вольным стилем на груди у 85% спортсменов уровни глюкозы повышались (в среднем по группе до заплыва $5,7 \pm 0,1$, после — $6,9 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$); при заплывах на 25 м на спине отмечены повышения уровней глюкозы у 70% испытуемых (в среднем по группе до заплыва $5,9 \pm 0,2$, после — $6,9 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,05$). После заплывов на 200 и 350–450 м (10-минутный заплыв) уровни глюкозы повышались у 9 из 10 обследованных. В среднем по группе до заплыва уровень глюкозы составлял $6,2 \pm 0,2$, после — $8,2 \pm 0,25$ ммоль/л; $p < 0,01$ (рис. 3).

Изменение времени сенсомоторной реакции под влиянием заплывов в открытой холодной воде различной длительности

После заплывов на короткие дистанции (25 м) на спине и кролем на груди время простой сенсомоторной реакции на световой раздражитель по среднegrupповому значению изменялось незначительно. По индивидуальным показателям у некоторых пловцов он незначительно увеличивался, у других (3 спортсмена), напротив, уменьшался (табл. 2).

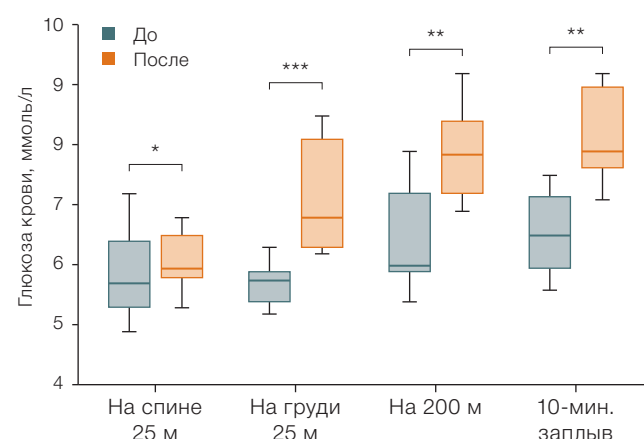


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Показатели глюкозы в капиллярной крови до и после заплывов на различных дистанциях

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — значимость различий между исходным состоянием и после заплывов.

После 200 м заплыва у 6 из 11 обследованных этот показатель увеличивался статистически значимо, у остальных изменялся незначительно. После 10-минутного заплыва увеличение времени реакции статистически значимо наблюдали у 9 из 10 испытуемых (в среднем по группе до заплыва — $263 \pm 10,1$ мс, после заплыва — $328 \pm 21,3$ мс; $p < 0,01$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ антропометрических показателей адаптированных к холодовому плаванию спортсменов-любителей по среднегрупповому показателю не превышал показателей нормы. В то же время у пловцов, адаптированных к заплывам на длинные дистанции (10-минутный заплыв на 350–400 м), индекс массы тела находился либо на верхней границе нормы, либо даже превышал ее, отмеченные сдвиги представлены в работах других авторов [3].

Показатель ИМТ является косвенным критерием наличия жировой ткани в организме, но он признан на международном уровне в качестве маркера ожирения и тучности⁶ [4, 5]. При этом у атлетически развитых людей ИМТ может быть связан не с объемом жировой ткани, а с развитой мышечной тканью. Традиционно у пловцов холодового плавания повышенный уровень жира в организме связывают с защитой от гипотермии «ядра» [6–9].

Кроме того, охлаждение организма большего размера с большей массой тела происходит медленнее [10]. Однако в современных работах показано, что ИМТ у спортсменов холодового плавания статистически значимо не отличается от этого показателя у пловцов классического плавания в бассейне с водой обычной температуры [11].

Полученные нами данные согласуются со сложившимися в настоящее время представлениями. Пловцы, принимавшие участие в заплывах в экстремальных условиях ледяной воды на короткие дистанции, могут иметь невысокий показатель ИМТ, находящийся даже у нижней границы нормы, но заплывы на длинные дистанции способны выдержать только спортсмены с достаточно высоким ИМТ.

Анализ уровня глюкозы в крови утром натощак не выявил среди спортсменов холодового плавания лиц с гипергликемией, но после заплывов по среднегрупповым показателям концентрация глюкозы в капиллярной крови статистически значимо повышалась.

При заплывах на короткие дистанции показатель был повышен у 80% пловцов, а после длинных дистанций повышение глюкозы наблюдали у 90% обследованных. Значительного снижения уровня глюкозы у пловцов после заплывов не отмечено.

Повышение уровня глюкозы в крови при заплывах в условиях соревнований в экстремально холодной воде может быть стресс-индуцировано [13–15]. Стресс считается адаптивной реакцией организма на сильный возмущающий стимул окружающей среды [15]. Повышение активности симпатoadреналовой системы в ответ на комплекс стрессорных факторов не только увеличивает объем субстрата для окисления в виде глюкозы, но также стимулирует активность недрожательного термогенеза — механизма ускоренного теплообразования за счет возрастания метаболической активности в бурой (или бежевой у человека) жировой ткани. Происходит это посредством активации симпатoadреналовой системой β_2 -адренорецепторов (β_2AR) бурых адипоцитов, повышения уровня цАМФ с последующей экспрессией митохондриального мембранного белка термогенина (разобщающего белка 1 — UCP1). Термогенин (UCP1) позволяет рассеивать энергию в виде тепла вместо выработки АТФ [16]. Как показали исследования, адаптация к плаванию в воде низких температур (от 0 до +2 °C) приводит к снижению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови, но катехоламины при этом остаются на высоком уровне [17]. В настоящее время имеются данные о том, что, помимо окисления жирных кислот, во время активации термогенеза в бурых адипоцитах происходит также повышение использования глюкозы [18–20]. Но все же, как убедительно доказывают исследования последних лет [21], основным субстратом окисления при дрожательном и недрожательном термогенезе являются липиды (их доля в теплопроизводстве составляет 50%), 30% приходится на мышечный гликоген, 10% обеспечивается белками и только 10% — глюкозой плазмы. Возможно, с этим связано сохранение повышенного содержания глюкозы крови после заплывов на 200 и 400–450 м (10-минутный заплыв).

Время простой сенсомоторной реакции (ПСМР) было использовано для оценки сочетанного влияния соревновательного стресса, холодового фактора и физической нагрузки на функциональное состояние нервно-мышечной системы. Согласно полученным результатам, при заплывах на 25 м (время заплывов 15–30 с) в целом по группе статистически значимых

Таблица 2. Время простой сенсомоторной реакции, мс

Заплыв 25 м кролем на спине, $n = 13$		Заплыв 25 м вольным стилем, $n = 24$		Заплыв 200 м вольным стилем, $n = 11$		Заплыв 10 мин, 350–400 м вольным стилем, $n = 10$	
До заплыва	После заплыва	До заплыва	После заплыва	До заплыва	После заплыва	До заплыва	После заплыва
$257,0 \pm 6,4$	$250,0 \pm 7,3$	$251,0 \pm 6,8$	$247,0 \pm 6,2$	$245,0 \pm 6,4$	$256,0 \pm 10,3$	$263,0 \pm 10,1$	$328,0 \pm 21,3^{**}$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: $^{**} p < 0,01$ — уровень статистической значимости различий между исходным состоянием и после заплывов; данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего $M \pm m$.

⁶ Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. The American college of sports medicine's guidelines for exercise testing and prescription. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2010. URL: <https://acsm.org/education-resources/books/guidelines-exercise-testing-prescription/> (дата обращения: 07.10.2025).

изменений не обнаружено. Главным фактором, влияющим на нервную систему при заплывах на короткие дистанции, является стрессовое воздействие (соперновательный и холодовой стресс). Это подтверждается повышением уровней глюкозы в капиллярной крови. Умеренная активация стресс-реализующей симпатoadrenalной системы может как ускорять, так и замедлять скорость процессов в ЦНС в зависимости от стрессоустойчивости организма [22]. После заплыва на 200 м (время заплывов от 2 мин 51 с до 5 мин 2 с) у половины обследованных анализ индивидуальных показателей продемонстрировал статистически значимое замедление ПСМР, у другой половины анализ не выявил значимых изменений. При этом заплыве охлаждение организма, вероятно, сказывается на скорости нервных процессов, скорости нервно-мышечной передачи, мышечного ответа и в целом на длительности сенсомоторной реакции (особенно у пловцов с временем заплыва, превышающим 3 мин).

Более выраженное статистически значимое замедление ПСМР по среднегрупповому показателю выявлено при 10-минутном заплыве. При этом замедление ПСМР обнаружено у 9 из 10 пловцов. Главным фактором, определившим это замедление, по всей видимости, является охлаждение организма. Так, в некоторых исследованиях было показано, что длительное воздействие низких температур ухудшает память и снижает внимание, влияя на скорость реакции и принятие решений. Достаточно длительное погружение в холодную воду ведет к снижению температуры мозга на доли градуса, вызывая когнитивные нарушения за счет замедления нейронной проводимости и синаптических механизмов передачи [23–25].

Анализ динамики показателей сердечно-сосудистой системы выявил зависимость изменений от длительности пребывания в холодной воде. Параметры АД в исходном состоянии в среднем по группе соответствовали возрастной норме. При заплывах на 25 м в целом по группе систолическое давление статистически значимо повышалось, диастолическое давление повышалось незначительно. Тем не менее следует отметить, что у двух обследованных оно вышло за пределы нормы: систолическое повысилось за 160 мм рт. ст., а диастолическое — 104 мм рт. ст. При коротких заплывах основным фактором, повышающим АД, по-видимому, является активация стресс-реализующей симпатoadrenalной системы. При более длительных заплывах на 200 и 400–450 м, помимо реакции стресса, повышению артериального давления способствуют защитные реакции от теплопотери — стойкая длительная констрикция периферических сосудов, повышающая периферическое сопротивление. Понижение систолического давления при одновременном повышении диастолического с уменьшением пульсового давления, сочетавшегося с понижением ЧСС, наблюдали у одного пловца. Такую реакцию организма на рассматриваемую нагрузку следует считать неблагоприятной.

Анализ ЭКГ в исходном состоянии выявил у 66% обследованных пловцов замедление проводимости через предсердия. В клинической практике этот факт считается неблагоприятным, его связывают с признаком расширения предсердных камер и блокад предсердного проведения, рассматривают как фактор риска различных клинических событий: фибрилляции

предсердий и ишемического инсульта [26–28]. Вместе с тем уширение зубца Р может быть обусловлено физиологическим состоянием, часто наблюдающимся у спортсменов, тренирующихся в аэробной зоне мощности. В этом случае уширение зубца Р может быть связано с гипертрофией предсердий, обусловленных адаптацией к данному виду деятельности [29, 30].

Поскольку холодное плавание — аэробный вид деятельности [31, 32], оказывающий существенную нагрузку на газотранспортные системы организма, вполне правомерно предположить, что он оказывает существенную нагрузку на сердце, способствуя гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца, в том числе предсердий.

Сравнение изменения проводимости миокарда после заплывов на 25 м кролем на спине и на груди с погружением лица в воду показало более выраженное замедление проведения при заплывах с погружением лица в воду. Это может быть связано с реализацией так называемого нырятельного рефлекса и усилением вагусных парасимпатических влияний на синусовый узел сердца [2]. Отмечено также, что замедление проведения, особенно в предсердиях (длительность зубца Р), сразу после заплывов выражено у обследованных по-разному. У одного пловца время проведения уменьшается, у трех изменяется незначительно, оставаясь в пределах нормы, у пяти превышает верхний предел нормы (112–122 мс), у восьми значительно превышает норму (125–210 мс). Мы полагаем, что это связано с различной реактивностью миокарда на влияния *п. vagus* при реализации нырятельного ответа во время заплыва с погружением лица в воду [33].

При более длительных заплывах на 200 и 400–450 м скорость проведения в предсердиях возвращается к исходному уровню. На наш взгляд, это обусловлено тем, что одновременно с парасимпатическим воздействием начинают проявляться симпатические влияния на миокард, связанные с холодным стрессом. Как известно, парасимпатические холинергические влияния реализуются быстрее (<1 с от начала воздействия), чем симпатические (>5 с от начала воздействия) [34].

О том, что организм испытывает стресс, свидетельствует повышение глюкозы в крови во время заплывов, особенно при заплывах на длинные дистанции. Длительность проведения биоэлектрического сигнала через миокард желудочков прогрессирующе увеличивается (увеличение QTc) соответственно длительности нахождения в воде. Причиной этому могут быть несколько факторов: во-первых, нарушения электролитного баланса (например, гипокалиемия), связанные с физической нагрузкой на фоне высокого уровня катехоламинов [35], которые особенно повышаются на фоне холодового стресса при длинных заплывах; во-вторых, использование лекарств, удлиняющих QT, метаболические изменения. Однако спортсмены-любители, принимавшие участие в заплывах, были предварительно предупреждены о нежелательности приема таких средств. В-третьих, не следует исключать случаи с наследственной предрасположенностью удлинения QT-интервала, например мутацией гена *KCNQ1*. Физические нагрузки и высокий уровень катехоламинов, связанный с холодным стрессом у таких спортсменов, могут быть провоцирующим фактором [36]. Следует также отметить, что увеличение

корректированного QT-интервала (QTc) наблюдается при всех заплывах с погружением лица в воду, но не при заплывах на спине. Это, по нашему мнению, является еще одним доказательством того, что нырятельный рефлекс, реализующийся при погружении лица в воду во время заплывов в холодной воде, играет существенную роль в формировании рисков сердечных аритмий.

Наши исследования подтверждаются данными, полученными в совместной работе словенских и французских ученых, также наблюдавших увеличение интервала QTc при заплывах на длинные дистанции, но в менее экстремально холодной воде — при 15 °C. При этом ими не обнаружено прямой корреляции между величиной охлаждения тела и нарастанием QTc-показателя. В наших исследованиях выраженное увеличение времени QTc, превышающее 500 мс, наблюдается при наиболее длительных заплывах. Возможно, зависимость между проведением электрического сигнала в миокарде и степенью снижения температуры тела существует. Для подтверждения этого требуются дополнительные исследования. Можно предположить, что удлинение интервала QTc возникает в результате кумулятивного эффекта ряда факторов: холодового и соревновательного стресса, нарушения электролитного баланса в результате интенсивной физической нагрузки, охлаждения организма и холинергических реакций нырятельного ответа, а также определяется генетически детерминированными особенностями организма [37, 38].

Замедление проводимости миокарда также может быть связано с высокой реактивностью миокарда на холинергические влияния *n. vagus* [33] при реализации нырятельной реакции во время погружения в воду. В этом случае дополнительный фактор низкой температуры, вызывающий охлаждение организма, может оказаться провоцирующим сердечные аритмии либо приводить к остановке сердца. Такие случаи в практике холодового плавания случались и в литературе описаны. Поэтому мы считаем, что для допуска к занятиям холодовым плаванием должно проводиться дополнительное изучение реакции сердечно-сосудистой системы на водно-холодовую иммерсию.

Таким образом, показана зависимость гемодинамических и нейрофизиологических реакций от длительности заплыва: на всех дистанциях повышается систолическое АД и уровень глюкозы, а выраженное замедление простой сенсомоторной реакции и наиболее значимое удлинение интервала QTc фиксируются при 10-минутных заплывах. Это дополняет теорию о ступенчатой стресс-реакции на холод и физическую нагрузку и связывает кардиальные метаболические и регуляторные изменения нервно-мышечной системы в единую функциональную модель. Полученные нами результаты демонстрируют роль нырятельного рефлекса: заплывы с погружением лица в ледяную воду вызывают более выраженное замедление проводимости и удлинение интервала QTc, чем заплывы на спине, что конкретизирует механизм «вегетативного конфликта» (одновременная активация симпатки и парасимпатки) как фактора риска аритмий при холодовой иммерсии. Подобные механизмы обсуждаются и в международной литературе по автономному конфликту и аритмиям при погружении в холодную воду.

Результаты нашего исследования могут быть интересны кардиологам и врачам функциональной диагностики. Полученные данные демонстрируют необходимость введения в медицинский допуск к занятиям спортивным холодовым плаванием дополнительного критерия — реакции сердечно-сосудистой системы на водно-холодовую иммерсию. Они могут быть использованы при категоризации соревновательных дистанций и регламента их расположения в программе стартов; разработке протоколов допуска, мониторинга и реабилитации пловцов зимнего плавания; создании образовательных программ для тренеров и новичков по безопасному вхождению в холодовое плавание.

Небольшой объем выборки (24 человека) и преобладание хорошо адаптированных спортсменов-любителей ограничивает возможность прямой экстраполяции результатов на абсолютно неадаптированных новичков. В дальнейшем при исследованиях в этом направлении необходимо проводить сравнение заплывов в холодной воде с результатами заплывов в воде «комфортной» температуры. Это позволит однозначно разделить вклад хронической аэробной тренировки и именно холодового фактора в формирование исходных изменений ЭКГ (уширение P, QTc). Следует также отметить, что оценка влияния гипотермии на проводимость миокарда и процессы нервной системы носит косвенный характер (по QTc и времени ПСМР), что требует подтверждения в исследованиях с прямым контролем температуры «ядра» тела. Целесообразно также провести оценку состава тела (жировая масса, толщина подкожной жировой клетчатки). Роль жирового компонента в теплосбережении и переносимости длинных дистанций оценивалась нами по косвенному показателю (ИМТ) и нуждается в уточнении. Перспективным представляется изучение полиморфизмов генов кодирующих белков калиевых каналов, связанных с удлинением QT: это могло бы выявить лиц с потенциальным риском увеличения QTc в условиях заплывов в холодной воде.

ВЫВОДЫ

1. Установлено замедление проведения электрического импульса через предсердия (длительность зубца P > 0,11 мс, выходящая за верхние пределы нормы) в исходном состоянии покоя у 67% обследуемых пловцов; после заплывов на короткие дистанции (25 м) длительность зубца P значительно выходила за верхний предел нормы у 85% обследованных.

2. Выявлена прямая зависимость между показателем QTc и величиной дистанции, а также длительностью ее преодоления. При 10-минутном заплыве увеличение длительности интервала QTc наблюдали у всех пловцов. При этом у трех из десяти QTc находится на верхней границе нормы, а у пяти значительно превышает верхнюю границу нормы — QTc > 500 мс.

3. При сравнении проводимости миокарда после заплывов на короткие дистанции (25 м) на груди с погружением лица в воду вольным стилем с заплывами кролем на спине выявлено статистически значимо более выраженное замедление проведения биопотенциала через предсердия и желудочки миокарда, что, вероятно, обусловлено реализацией нырятельного рефлекса и усилением холинергических влияний *n. vagus* на миокард.

4. Установлено значимое повышение систолического артериального давления после заплывов на всех дистанциях; статистически значимое повышение диастолического артериального давления по среднегрупповому показателю наблюдали только после 10-минутного заплыва.

5. Статистически значимое по среднегрупповому показателю повышение уровня глюкозы после заплывов на всех дистанциях относительно исходного

состояния отражало наличие стресса даже у адаптированных к холодовому плаванию пловцов.

6. Выявлено увеличение времени простой сенсорной реакции на световой раздражитель относительно исходного состояния после длительных 10-минутных заплывов на 350–450 м, что отражало замедление процессов в центральном и периферическом отделах нервной системы.

Литература / References

1. Podyacheva E, Zemlyanukhina T, Shadrin L, Baranova T. Features of hemodynamics of pulmonary circulation during the diving reflex. *Biological Communications*. 2020;65(3):244–51.
<https://doi.org/10.21638/spbu03.2020.304>
2. Nordine M, Schwarz A, Bruckstein R, Gunga HC, Opatz O. The Human Dive Reflex During Consecutive Apnoeas in Dry and Immersive Environments: Magnitude and Synchronicity. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:725361.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.725361>
3. Tipton M, Montgomery H. The experience of drowning. *Medico-Legal Journal*. 2022;90(1):17–26.
<https://doi.org/10.1177/00258172211053127>
4. World Health Organization (WHO) Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004;363(9403):157–63.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15268-3)
5. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–7.
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.39>
6. Kenny J, Cullen S, Warrington GD. The “Ice-Mile”: Case Study of 2 Swimmers’ Selected Physiological Responses and Performance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2017;12(5):711–4.
<https://doi.org/10.1123/ijspp.2016-0323>
7. Notley SR, Mitchell D, Taylor NAS. A century of exercise physiology: concepts that ignited the study of human thermoregulation. Part 4: evolution, thermal adaptation and unsupported theories of thermoregulation. *European Journal of Applied Physiology*. 2024;124(1):147–218.
<https://doi.org/10.1007/s00421-023-05262-9>
8. Stephens JM, Halson SL, Miller J, Slater GJ, Chapman DW, Askew CD. Effect of Body Composition on Physiological Responses to Cold-Water Immersion and the Recovery of Exercise Performance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2018;13(3):382–9.
<https://doi.org/10.1123/ijspp.2017-0083>
9. Tikuisis P. Prediction of survival time at sea based on observed body cooling rates. *Aviation, Space and Environmental Medicine*. 1997;68(5):441–8.
10. Tarlochan F, Ramesh S. Heat transfer model for predicting survival time in cold water immersion. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*. 2005;17(4):159–66.
<https://doi.org/10.4015/S1016237205000251>
11. Knechtle B, Barkai R, Hill L, Nikolaidis PT, Rosemann T, Sousa CV. Influence of Anthropometric Characteristics on Ice Swimming Performance-The IISA Ice Mile and Ice Km. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(13):6766.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18136766>
12. Sancini A, Ricci S, Tomei F, Pacchiarotti A, Nardone N, Ricci P, et al. Work related stress and blood glucose levels. *Annali di Igiene*. 2017;29(2):123–33.
<https://doi.org/10.7416/ai.2017.2139>
13. Song G, Liu X, Lu Z, Guan J, Chen Y, Li Y, et al. Relationship between stress hyperglycaemic ratio (SHR) and critical illness: a systematic review. *Cardiovascular Diabetology*. 2025;24(1):188.
<https://doi.org/10.1186/s12933-025-02751-3>
14. Bosiacki M, Tarnowski M, Misiakiewicz-Has K, Lubkowska A. The Effect of Cold-Water Swimming on Energy Metabolism, Dynamics, and Mitochondrial Biogenesis in the Muscles of Aging Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):4055.
<https://doi.org/10.3390/ijms25074055>
15. Knechtle B, Stjepanovic M, Knechtle C, Rosemann T, Sousa CV, Nikolaidis PT. Physiological Responses to Swimming Repetitive “Ice Miles”. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2021;35(2):487–94.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002690>
16. Paulo E, Wu D, Wang Y, Zhang Y, Wu Y, Swaney DL, et al. Sympathetic inputs regulate adaptive thermogenesis in brown adipose tissue through cAMP-Salt inducible kinase axis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11001.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29333-6>
17. Leppäluoto J, Westerlund T, Huttunen P, Oksa J, Smolander J, Dugue B, et al. Effects of long-term whole-body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, β -endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2008;68:145–53.
<https://doi.org/10.1080/00365510701516350>
18. Raiko JRH, Saari T, Orava J, Savisto N, Parkkola R, Haarpanta-Solin M, et al. Changes in electrocardiogram parameters during acute nonshivering cold exposure and associations with brown adipose tissue activity, plasma catecholamine levels, and brachial blood pressure in healthy adults. *Physiological Reports*. 2021;9(3):e14718.
<https://doi.org/10.14814/phy2.14718>
19. Wakabayashi H, Sakaue H, Nishimura T. Recent updates on cold adaptation in population and laboratory studies, including cross-adaptation with nonthermal factors. *Journal of Physiological Anthropology*. 2025;44(1):7.
<https://doi.org/10.1186/s40101-025-00387-6>
20. Wang Z, Ning T, Song A, Rutter J, Wang QA, Jiang L. Chronic cold exposure enhances glucose oxidation in brown adipose tissue. *The EMBO Reports*. 2020;21(11):e50085.
<https://doi.org/10.15252/embr.202050085>
21. Chen W, Xu Z, You W, Zhou Y, Wang L, Huang L, et al. Cold exposure alters lipid metabolism of skeletal muscle through HIF-1 α -induced mitophagy. *BMC Biology*. 2023;21:27.
<https://doi.org/10.1186/s12915-023-01514-4>
22. Scotto CR, Petitcollin F, Dupuy O, Casiez G, Dugué B, Toussaint L. Arm cooling selectively impacts sensorimotor control. *Journal of Neurophysiology*. 2024;131(4):607–18.
<https://doi.org/10.1152/jn.00196.2023>
23. Jones DM, Bailey SP, Roelands B, Buono MJ, Meeusen R. Cold acclimation and cognitive performance: a review. *Autonomic Neuroscience*. 2017;208:36–42.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.11.004>
24. Taylor L, Watkins SL, Marshall H, Dascombe BJ, Foster J.

- The impact of different environmental conditions on cognitive function: a focused review. *Frontiers in Physiology*. 2016;6:372.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00372>
25. Khan AM, Finlay JM, Clarke P, Sol K, Melendez R, Judd S, et al. Association between temperature exposure and cognition: a cross-sectional analysis of 20,687 aging adults in the United States. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1484.
<https://doi.org/10.1186/s12889-021-11533-x>
 26. Massin SZ, Denham N, Kakarla J, Hans AK, Vigmond E, Chauhan VS. Left atrial deceleration outperforms regional conduction velocity in predicting arrhythmia recurrence following atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm O2*. 2025;6(7):928–39.
<https://doi.org/10.1016/j.hroo.2025.03.020>
 27. Istolahti T, Eranti A, Huhtala H, Lyytikäinen LP, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. The prevalence and prognostic significance of interatrial block in the general population. *Annals of Medicine*. 2020;52(3–4):63–73.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1731759>
 28. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, Cygankiewicz I, Soliman EZ, Gorenek B, et al. P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research—A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(4):e010435.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010435>
 29. Konieczny K, Banks L, Osman W, Glibbery M, Connelly KA, Yan AT, et al. Prolonged P wave duration is associated with right atrial dimensions, but not atrial arrhythmias, in middle-aged endurance athletes. *Journal of Electrocardiology*. 2019;56:115–20.
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.07.002>
 30. Banks L, Al-Mousaway S, Altaf MA, Koneczny KM, Osman W, Currie KD, et al. Cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes: relation between signal-averaged electrocardiogram and LV mass. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2021;320(1):H316–22.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00602.2020>
 31. Manolis AS, Manolis SA, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki N, Melita H. Winter Swimming: Body Hardening and Cardiorespiratory Protection Via Sustainable Acclimation. *Current Sports Medicine Reports*. 2019;18(11):401–15.
<https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000653>
 32. Bosiacki M, Tarnowski M, Misiakiewicz-Has K, Lubkowska A. The Effect of Cold-Water Swimming on Energy Metabolism, Dynamics, and Mitochondrial Biogenesis in the Muscles of Aging Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):4055.
<https://doi.org/10.3390/ijms25074055>
 33. Баранова ТИ, Рыбьякова ТВ, Дмитриева МО, Анисимов ДА, Тарасова МС, Оганнисян МГ. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы организма человека на погружение в холодную воду. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023;25(4):106–15.
Baranova TI, Rybyakova TV, Dmitrieva MO, Anisimov DA, Tarasova MS, Ogannisyan MG. Specifics of reaction of human cardiovascular system to immersion in cold water. *Extreme Medicine*. 2023;25(4):106–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47183/mes.2023.053>
 34. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *PACE*. 2010;33(11):1407–17.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>
 35. Jha S. A Case Report on QTc Prolongation: Understanding the Medication Risks and Electrolyte Imbalance. *Cureus*. 2022;14(1):e21421.
<https://doi.org/10.7759/cureus.21421>
 36. Lazzarini E, Lodrini AM, Arici M, Bolis S, Vagni S, Panella S, et al. Stress-induced premature senescence is associated with a prolonged QT interval and recapitulates features of cardiac aging. *Theranostics*. 2022;12(11):5237–57.
<https://doi.org/10.7150/thno.70884>
 37. Faivre-Rampant V, Hingrand C, Mezanger A, Saloux E, Ollitrault P, Alvado S, et al. Cardiac electrical and functional activity following an outdoor cold-water swimming event. *Journal of Thermal Biology*. 2024;125:103996.
<https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2024.103996>
 38. Wu X, Larsson HP. Insights into Cardiac IKs (KCNQ1/KCNE1) Channels Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9440.
<https://doi.org/10.3390/ijms21249440>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.И. Баранова — формулирование идеи, гипотезы, цели исследования, научное руководство проектом, написание первоначального текста статьи; Ю.В. Украинцева — проведение экспериментов, сбор данных; М.А. Карпова — управление данными (подготовка, аннотирование, хранение); Т.В. Рыбьякова — редактирование, доработка текста; А.Д. Ванькова — составление таблиц и рисунков; А.А. Толеген — проверка результатов, воспроизводимости; М.С. Тарасова — редактирование текста, подготовка итоговой версии рукописи; М.Г. Оганнисян — организационное управление проектом, создание программного обеспечения, скриптов, алгоритмов.

Об авторах:

Баранова Татьяна Ивановна, д-р биол. наук, доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0524-2933>

Украинцева Юлия Валерьевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3717-1271>

Карпова Мария Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5105-2830>

Рыбьякова Татьяна Всеволодовна, канд. пед. наук, доцент, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8966-3987>

Ванькова Анна Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1250-5435>

Толеген Айжан Айтбайкызы, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2970-129X>

Тарасова Мария Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-1814>

Оганнисян Мкртыч Гагикович, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7074-5337>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-405>

УДК 616.71-007.234



ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ СПОРТСМЕНОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

Е.П. Исаева^{1,4,5}, П.Л. Окорочков^{1,2}, С.А. Столярова^{1,4}, И.В. Зябкин^{1,4}, М.Р. Исаев³¹ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия⁴ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия⁵ Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Синдром относительного дефицита энергии у спортсменов мужского пола может приводить к развитию функционального гипогонадизма (ФГ), сопровождающегося дефицитом тестостерона и нарушениями процессов ремоделирования костной ткани.

Цель. Оценка гормонального профиля и параметров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у несовершеннолетних спортсменов в зависимости от наличия ФГ.

Материалы и методы. Проведено одностороннее одномоментное исследование, включившее 50 юных спортсменов 15–18 лет (средний возраст 16,5 [15,9; 16,9] года), входящих в состав сборных команд Российской Федерации по трем видам спорта (греко-римская борьба, дзюдо, футбол) и разделенных на две группы в зависимости от наличия ФГ (по уровню общего тестостерона ≤ 12 нмоль/л). В группу с ФГ включены 12 спортсменов; в группу сравнения без ФГ — 38 атлетов. У спортсменов в сыворотке крови определяли уровни паратиреоидного гормона, 25-гидроксивитамина D, маркеров метаболизма костной ткани (остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (β -CrossLaps), N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), а также активность общей щелочной фосфатазы. Для оценки гормонального профиля исследовали уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, общего тестостерона и лептина в сыворотке крови. Оценка композиционного состава тела проведена методом биоимпедансного анализа. Половое развитие оценивали по классификации Tanner. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoftInc., США).

Результаты. У спортсменов с ФГ выявлено статистически значимо большее процентное содержание жировой ткани в организме по сравнению со сверстниками с нормальным уровнем общего тестостерона (13,5 [8,1; 19,9] и 10,1 [9,0; 12,2]% соответственно, $p = 0,034$, в то время как по количеству тощей массы тела исследуемые группы статистически значимо не различались (58,3 [46,5; 82,0] и 61,9 [55,4; 67,0] кг соответственно, $p = 0,742$). У спортсменов с андрогенным дефицитом выявлен более низкий уровень ЛГ по сравнению со спортсменами без ФГ (1,6 [0,9; 2,9] и 2,7 [1,7; 3,4] МЕ/л соответственно, $p = 0,031$) при сопоставимых значениях ФСГ и ингибина В (3,4 [2,2; 4,2] и 3,5 [2,1; 5,7] МЕ/л соответственно, $p = 0,547$; 176,5 [147,0; 248,6] и 194,5 [166,0; 231,6] пг/мл соответственно, $p = 0,586$). Уровни маркеров метаболизма костной ткани у спортсменов с ФГ статистически значимо не отличались от группы спортсменов с нормальным уровнем тестостерона.

Выводы. Развитие ФГ у несовершеннолетних высококвалифицированных спортсменов мужского пола сопровождается нарушением функции гонадостата и сохранной функцией клеток Сертоли. Андрогенный дефицит у спортсменов ассоциирован с увеличением содержания жировой ткани в организме, но не сопровождается изменением количества тощей массы тела. У юных спортсменов мужского пола ФГ не оказывает негативного влияния на процессы ремоделирования костной ткани, учитывая отсутствие статистически значимых изменений параметров метаболизма костной ткани.

Ключевые слова: юные спортсмены; спортивная медицина; функциональный гипогонадизм; тестостерон; остеокальцин; β -CrossLaps; витамин D

Для цитирования: Исаева Е.П., Окорочков П.Л., Столярова С.А., Зябкин И.В., Исаев М.Р. Параметры метаболизма костной ткани и гормональные характеристики несовершеннолетних спортсменов с функциональным гипогонадизмом. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):226–233. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-405>

Финансирование: исследование выполнено в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Развитие персонализированного подхода в ведении несовершеннолетних спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации» (шифр «Дети в спорте-25/27»).

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» (протокол № 1 от 13.02.2025). Родители/опекуны или законные представители спортсменов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Исаева Елена Петровна dora7474@mail.ru

Статья поступила: 29.09.2025 **После доработки:** 28.11.2025 **Принята к публикации:** 02.12.2025 **Online first:** 02.02.2026

PARAMETERS OF BONE TISSUE METABOLISM AND HORMONAL CHARACTERISTICS IN ADOLESCENT ATHLETES WITH FUNCTIONAL HYPOGONADISM

Elena P. Isaeva^{1,4,5✉}, Pavel L. Okorokov^{1,2}, Svetlana A. Stolyarova^{1,4}, Ilya V. Zabkin^{1,4}, Maxim R. Isaev³¹ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia⁴ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Introduction. The syndrome of relative energy deficiency (RED-S) in male athletes can lead to the development of functional hypogonadism (FH), characterized by testosterone deficiency and impairments in bone tissue remodeling processes.

Objective. Assessment of the hormonal profile and parameters of bone tissue metabolism in blood serum in adolescent athletes in the setting of FH presence/absence.

Materials and methods. A single-center, cross-sectional study involved 50 adolescent athletes aged 15–18 years (median age 16.5 [15.9; 16.9] years), all members of Russian national teams in three kinds of sport (Greco-Roman wrestling, judo, and football). The participants were divided into two groups based on FH presence (according to the total testosterone level ≤ 12 nmol/L). The FH group included 12 athletes; the comparison group without FH comprised 38 athletes. Serum levels of parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D, and bone metabolism markers (osteocalcin, C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CrossLaps), N-terminal propeptide of type I procollagen), as well as total alkaline phosphatase activity, were determined in all athletes. To assess the hormonal profile, serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), inhibin B, total testosterone, and leptin were investigated. Body composition assessment was performed using bioelectrical impedance analysis. Sexual development was assessed according to the Tanner rating. Statistical data processing was carried out using the Statistica v. 10.0 software package (StatSoft Inc.; USA).

Results. Athletes with FH exhibited a statistically significantly higher percentage of body fat compared to their peers with normal total testosterone levels (13.5 [8.1; 19.9]% and 10.1 [9.0; 12.2]%, respectively, $p = 0.034$). Conversely, the groups did not differ statistically significantly in terms of lean body mass (58.3 [46.5; 82.0] kg and 61.9 [55.4; 67.0] kg, respectively, $p = 0.742$). Athletes with androgen deficiency showed a lower level of LH compared to athletes without FH (1.6 [0.9; 2.9] IU/L and 2.7 [1.7; 3.4] IU/L, respectively, $p = 0.031$), while FSH and inhibin B levels were comparable (3.4 [2.2; 4.2] IU/L and 3.5 [2.1; 5.7] IU/L, respectively, $p = 0.547$; 176.5 [147.0; 248.6] pg/mL and 194.5 [166.0; 231.6] pg/mL, respectively, $p = 0.586$). The levels of bone metabolism markers in athletes with FH did not differ statistically significantly from those in the group of athletes with normal testosterone levels.

Conclusions. The FH development in adolescent male high-performance athletes can be accompanied by gonadostat dysfunction and preserved Sertoli cell function. Androgen deficiency in athletes is associated with an increase in body fat percentage, without changes in lean body mass. In young male athletes, FH does not have a negative impact on bone tissue remodeling processes, given the absence of statistically significant changes in bone metabolism parameters.

Keywords: adolescent athletes; sports medicine; functional hypogonadism; testosterone; osteocalcin; β -CrossLaps; vitamin D

For citing: Isaeva E.P., Okorokov P.L., Stolyarova S.A., Zabkin I.V., Isaev M.R. Parameters of bone tissue metabolism and hormonal characteristics in adolescent athletes with functional hypogonadism. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):226–233. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-405>

Funding: the study was conducted within the framework of the applied research project entitled Development of a Personalized Approach in Managing Underage Athletes of Russian National Sports Teams (code "Children in Sports-25/27").

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the ethical committee of the Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of FMBA (Minutes No. 1 of 13.02.2025). Parents/guardians or legal representatives of the athletes signed voluntary informed consent for participation in the study.

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

✉ Elena P. Isaeva dora7474@mail.ru

Received: 29 Sep. 2025 **Revised:** 28 Nov. 2025 **Accepted:** 2 Dec. 2025 **Online first:** 2 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Качественное и сбалансированное по количеству и составу питание важно для полноценного восстановления после тренировок, адаптации к интенсивным физическим нагрузкам и профилактики спортивного травматизма. Недостаточное потребление с пищей энергетических субстратов, необходимых для поддержания оптимального функционирования организма при занятиях спортом, может приводить к развитию синдрома относительного дефицита энергии спортсменов (Relative energy deficiency in sport, RED-s) [1]. Риск возникновения энергодифицита у спортсменов мужского пола является максимальным в видах спорта на выносливость (марафон, велогонки) и видах спорта с весовыми категориями (дзюдо, бокс, борьба

и другие единоборства). Данная закономерность обусловлена крайне высокими энергозатратами (виды спорта на выносливость) и повышенными требованиями к массе тела (спортивные единоборства) в вышеописанных спортивных специализациях [2].

У подростков мужского пола RED-s может сопровождаться андрогенным дефицитом в рамках развития функционального гипогонадизма (ФГ) [1, 3]. Кроме того, снижение уровня тестостерона у юношей-спортсменов может отмечаться при синдроме перетренированности [4].

Установлено, что развитие функциональной гипоталамической аменореи у девушек-спортсменок негативно влияет на структуру и минеральную плотность кости (МПК), является одним из ведущих факторов риска низкоэнергетических переломов [1, 5].

В то же время влияние ФГ на микроархитектонику и МПК у спортсменов мужского пола не столь ярко выражено [1, 3]. Тем не менее ряд исследований демонстрируют негативное влияние андрогенного дефицита у взрослых спортсменов на МПК, снижение работоспособности, а также повышенную усталость и сексуальную дисфункцию [6, 7].

Для оценки функционального состояния кости в клинической практике используются маркеры костного метаболизма [8]. Высокий риск развития низкоэнергетических переломов у спортсменов подчеркивает актуальность исследований по изучению маркеров костного метаболизма и их связи с гормональными показателями у несовершеннолетних спортсменов мужского пола с ФГ, учитывая недостаточную разработанность темы по данным литературы.

Цель исследования — оценка гормонального профиля и параметров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у несовершеннолетних спортсменов в зависимости от наличия ФГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное одноцентровое исследование, в которое были включены 50 юношей-спортсменов (представителей трех видов спорта: греко-римская борьба, $n = 14$; дзюдо, $n = 22$; футбол, $n = 14$) с завершенным половым развитием (4–5 стадия полового развития по классификации Tanner) в возрасте 15–18 лет (средний возраст 16,5 [15,9; 16,9] года). В связи с завершенным половым развитием обследуемых атлетов для диагностики гипогонадизма применяли критерии диагностики нозологии для взрослых мужчин.

Все атлеты были разделены на две группы в зависимости от наличия функционального гипогонадизма, диагностированного при снижении уровня общего тестостерона ≤ 12 нмоль/л [9].

В группу с ФГ включены 12 спортсменов (средний возраст 16,2 [15,9; 16,9] года); в группу сравнения

с нормальным уровнем общего тестостерона — 38 атлетов (средний возраст 16,6 [15,9; 16,9] года). Антропометрические измерения несовершеннолетних спортсменов включали в себя: измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ оценивался для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего значения (SDS). Оценку композиционного состава тела проводили методом биоимпедансного анализа (анализатор InBody 570, Южная Корея). Оценка полового развития несовершеннолетних спортсменов проведена по классификации Tanner [10].

Критерии включения участников в исследование: юноши-спортсмены сборных команд РФ в возрасте 15–18 лет с завершенным половым развитием (4–5 стадия полового развития по классификации Tanner). Критерии включения в исследуемую группу: наличие ФГ (снижение уровня общего тестостерона ≤ 12 нмоль/л). Критерии включения в группу сравнения: отсутствие ФГ (нормальный уровень общего тестостерона).

Забор крови осуществляли натощак в утренние часы из периферической вены. У всех несовершеннолетних спортсменов определяли уровни остеокальцина (Roche, Швейцария), С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps; Roche, Швейцария), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D; Roche, Швейцария), N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP; Roche, Швейцария), паратиреоидного гормона (ПТГ; Roche, Швейцария) в сыворотке крови (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Также произведен расчет соотношения остеокальцин/ β -CrossLaps [11]. Исследование лептина (нг/мл), лютеинизирующего (ЛГ, МЕ/л) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ, МЕ/л), ингибина В (пг/мл) проведено в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (BenderMedSystems, Австрия). Исследование уровня общего тестостерона в сыворотке крови (нмоль/л) выполнено методом иммуноферментного анализа на автоматическом

Таблица. Клиническая характеристика исследуемых групп спортсменов

Исследуемый показатель, единицы измерения	Группа с ФГ ($n = 12$)	Группа без ФГ ($n = 38$)	Уровень статистической значимости, p
Возраст, лет	16,2 [15,9; 16,9]	16,6 [15,9; 16,9]	0,682
Рост, м	1,70 [1,63; 1,85]	1,73 [1,67; 1,80]	0,733
SDS роста	-0,41 [-1,11; 1,58]	0,32 [-0,85; 0,94]	0,785
Масса тела, кг	74,6 [55,2; 105,1]	70,2 [62,3; 75,6]	0,716
ИМТ, кг/м ²	24,6 [20,1; 29,9]	23,1 [21,4; 24,1]	0,785
SDS ИМТ	1,04 [-1,65; 2,50]	0,91 [-0,53; 1,35]	0,665
Вид спорта:			
дзюдо	5 (46%)	17 (44%)	0,851
греко-римская борьба	6 (50%)	8 (22%)	0,051
футбол	1 (4%)	13 (34%)	0,081

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: n — количество спортсменов; ФГ — функциональный гипогонадизм; SDS — стандартное отклонение от среднего значения; ИМТ — индекс массы тела; SDS ИМТ — стандартное отклонение индекса массы тела.

анализаторе Lazurit (США). Исследование активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови (Ед/л) выполнено кинетическим калориметрическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoftInc., США). Так как изучаемые количественные показатели имели ненормальное распределение (согласно критерию Колмогорова — Смирнова), все данные представлены в виде медианы (M_0) и верхнего и нижнего квартилей [Q_1 ; Q_3], соответствующих 25 и 75 процентилем распределения. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применяли критерий Манна — Уитни. Качественные признаки представлены в виде долей (%) с указанием абсолютного значения. Для оценки различий между качественными признаками построены таблицы сопряженности с последующей оценкой по критерию хи-квадрата (χ^2) Пирсона с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ проведен с использованием критерия Спирмена. Статистический уровень значимости различий принимали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы статистически значимо не различались и были сопоставимы по возрасту ($p = 0,682$) и основным антропометрическим показателям (табл.). Структура по видам спорта в группах с ФГ и без андрогенного дефицита представлена в таблице.

Анализ уровней гонадотропинов у юношей-спортсменов не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах по уровню ФСГ (3,4 [2,2; 4,2] и 3,5 [2,1; 5,7] МЕ/л для групп с ФГ и без андрогенного дефицита соответственно, $p = 0,547$), однако у юношей с андрогенным дефицитом отмечали статистически значимо более низкие уровни ЛГ и общего тестостерона по сравнению со спортсменами без ФГ (1,6 [0,9; 2,9] и 2,7 [1,7; 3,4] МЕ/л соответственно, $p = 0,031$ и 9,3 [8,4; 11,0] против 21,6 [15,6; 25,9] нмоль/л соответственно, $p < 0,001$).

В исследуемых группах при оценке функциональной активности клеток Сертоли тестикулярной ткани у юношей-спортсменов не выявлено статистически значимых различий по уровню ингибина В (176,5 [147,0; 248,6] и 194,5 [166,0; 231,6] пг/мл соответственно).

Для несовершеннолетних спортсменов с ФГ характерны статистически значимо более высокие уровни лептина 2,1 [0,8; 5,1] нг/мл по сравнению с группой атлетов без дефицита тестостерона — 0,8 [0,5; 1,5] нг/мл ($p = 0,017$).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную взаимосвязь между уровнем лептина и общего тестостерона ($r_s = -0,48$; $p < 0,05$), а также ингибина В и ФСГ ($r_s = -0,51$; $p < 0,001$).

При оценке параметров метаболизма костной ткани установлено, что наличие андрогенного дефицита не приводило к изменению значений маркеров костеобразования (P1NP, остеокальцина, ЩФ) и костной резорбции (β -CrossLaps) по сравнению со сверстниками без ФГ.

Так, в группе с ФГ уровень остеокальцина составил 71,0 [38,1; 104,5] нг/мл, P1NP 245,1 [193,4; 516,9] нг/мл, ЩФ общая 150,7 [108,9; 196,7] Ед/л, β -CrossLaps 1,51 [1,28; 2,3] нг/мл. У спортсменов без андрогенного дефицита уровень остеокальцина определялся на уровне 68,0 [53,7; 88,0] нг/мл, P1NP 322,7 [260,7; 496,0] нг/мл, ЩФ общая 147,2 [114,9; 181,5] Ед/л, β -CrossLaps 1,82 [1,41; 2,29] нг/мл. Соотношение Остеокальцин/ β -CrossLaps у спортсменов с ФГ составило 38,3 [35,8; 42,2] и статистически значимо не отличалось от значений у спортсменов без андрогенного дефицита (42,3 [32,5; 49,4]; $p = 0,375$). Полученные значения параметров метаболизма костной ткани соответствовали референсным интервалам, разработанным для спортсменов [11].

При оценке обеспеченности витамином D у всех спортсменов, независимо от наличия ФГ, выявлен низкий уровень 25(OH)D, соответствующий его дефициту в организме [12]. По уровню ПТГ исследуемые группы статистически значимо не различались (4,8 [3,3; 7,0] и 4,3 [3,6; 5,4] пмоль/л соответственно, $p = 0,699$).

Корреляционный анализ показал наличие отрицательных взаимосвязей между количеством тощей массы тела в организме спортсменов и уровнями P1NP ($r_s = -0,56$; $p < 0,001$), остеокальцина ($r_s = -0,42$; $p = 0,002$), β -CrossLaps ($r_s = -0,43$; $p = 0,002$).

При оценке композиционного состава тела у несовершеннолетних спортсменов с ФГ (рис.) выявлено статистически значимо большее процентное 13,5 [8,1; 19,9] и 10,1 [9,0; 12,2]% ($p = 0,034$) и абсолютное 11,7 [5,9; 16,4] и 6,6 [5,9; 8,4] кг ($p = 0,021$) содержание жировой ткани в организме по сравнению с группой без андрогенного дефицита. По количеству тощей и скелетно-мышечной массы исследуемые группы статистически значимо не отличались (рис.).

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь ЛГ и лептина с процентным содержанием жировой ткани в организме спортсменов ($r_s = 0,58$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,38$; $p = 0,006$ соответственно) и отрицательная — между уровнем общего тестостерона и абсолютным количеством жировой ткани в организме юных спортсменов ($r_s = -0,34$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие RED-s ассоциировано с эндокринными нарушениями и изменениями костного метаболизма, которые повышают риск переломов как у мальчиков, так и у девочек [11]. В настоящее время снижение уровней общего или свободного тестостерона рассматривается советом экспертов Международного олимпийского комитета в качестве значимого фактора риска развития синдрома RED-s и нарушения ремоделирования костной ткани у несовершеннолетних спортсменов мужского пола [1].

В нашем исследовании продемонстрировано, что у несовершеннолетних юношей-спортсменов с ФГ уровни основных маркеров костного метаболизма статистически значимо не отличались от сверстников без дефицита тестостерона, что косвенно подтверждает клинические данные об ограниченном влиянии андрогенного дефицита на механизмы развития

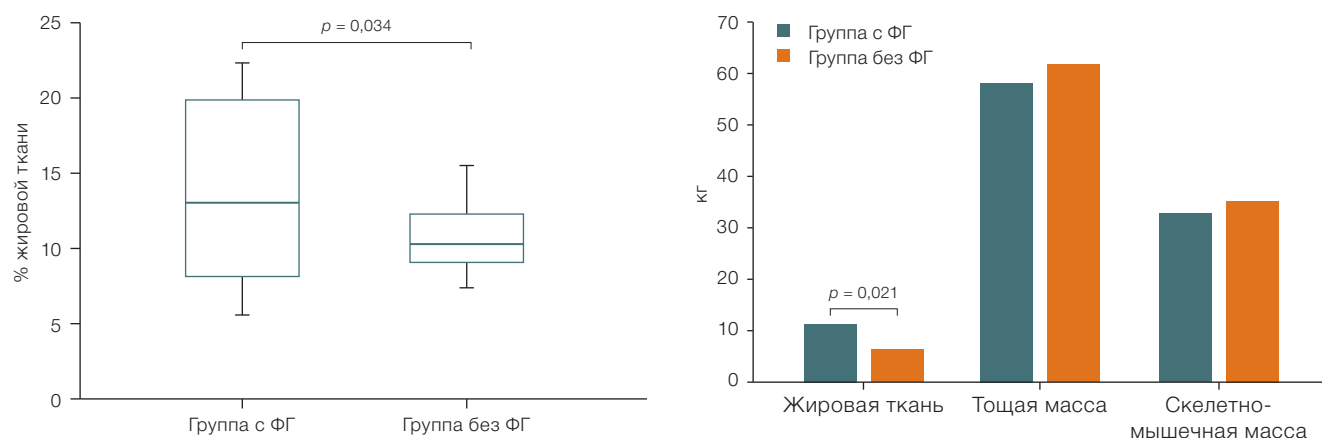


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. Параметры композиционного состава тела у несовершеннолетних спортсменов в зависимости от наличия функционального гипогонадизма

нарушений ремоделирования костной ткани у спортсменов мужского пола. Значения изучаемых маркеров метаболизма костной ткани в обеих исследуемых группах находились в пределах референсных интервалов, предложенных для несовершеннолетних спортсменов с завершённым или близким к завершению половым развитием [13]. Соотношение остеокальцин/ β -CrossLaps может отражать баланс синтеза и резорбции костной ткани у спортсменов [11]. В нашем исследовании соотношение показателей костных маркеров статистически значимо не различалось в группах с ФГ и без андрогенного дефицита и соответствовало референтным интервалам, предложенным К.И. Никитиной и соавт. [11]. Полученные данные косвенно могут свидетельствовать об отсутствии нарушений ремоделирования костной ткани у несовершеннолетних спортсменов независимо от наличия синдрома гипогонадизма.

По данным J.L. Areta и соавт., частота низкоэнергетических переломов у спортсменов мужского пола в три раза ниже по сравнению с женщинами [14]. Нарушение процессов ремоделирования костной ткани у девушек обусловлено гипозестрогией на фоне функциональной гипоталамической аменореи, в то время как развитие ФГ у юношей приводит к незначительному снижению уровня циркулирующих эстрогенов за счет уменьшения активности ароматизации [3]. Учитывая более низкий физиологический уровень эстрогенов у мужчин по сравнению с женщинами, развитие выраженных нарушений процессов ремоделирования костной ткани для них не характерно.

Оценка функции гонадостата у спортсменов с андрогенным дефицитом выявила статистически значимо более низкий уровень ЛГ по сравнению с группой без ФГ. Снижение импульсной секреции ЛГ гонадотрофами аденогипофиза описано в качестве одного из ключевых механизмов развития функционального гипогонадизма в рамках синдрома хронического дефицита энергии у спортсменов [1]. В норме, взаимодействуя с клетками Лейдига, ЛГ стимулирует синтез тестостерона, а снижение уровня ЛГ обуславливает андрогенный дефицит, выявленный в исследуемой группе с наличием ФГ. Длительный и некомпенсированный

синдром гипогонадизма у мужчин может приводить к уменьшению количества клеток Лейдига, снижению числа рецепторов ЛГ на их поверхности с уменьшением их чувствительности, что может способствовать снижению фертильности [15].

Ингибин В секретируется клетками Сертоли под действием ФСГ, выступая в роли регулятора секреции данного гормона по принципу отрицательной обратной связи. Таким образом, ингибин В может использоваться в качестве маркера сперматогенеза и функции клеток Сертоли, а его снижение выявляется у мужчин с различными нарушениями сперматогенеза (олигоспермия, азооспермия и др.). Пиковых значений уровень ингибина В достигает в период пубертата, к 12–17 годам [16].

В нашей работе уровни ингибина В и ФСГ в исследуемых группах юных атлетов статистически значимо не различались, что указывает на отсутствие влияния андрогенного дефицита на функцию клеток Сертоли у несовершеннолетних спортсменов. Дизайн исследования не позволил нам оценить стойкость и длительность выявленного андрогенного дефицита у спортсменов, в связи с чем отсутствие изменений функциональной активности клеток Сертоли может быть обусловлено кратковременным или нестойким снижением уровня тестостерона.

По данным N. Meyer и соавт., низкое содержание жировой ткани (<5%) в организме юношей-спортсменов по результатам анализа композиционного состава тела можно расценивать в качестве косвенного признака недостаточного потребления энергии [17]. Ни у одного из обследованных нами спортсменов не определялось низкого содержания жировой ткани в организме. У юных спортсменов с андрогенным дефицитом выявлено статистически значимо большее количество жировой ткани по сравнению со сверстниками без ФГ. Полученные результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями, демонстрирующими снижение количества жировой ткани в организме у мужчин с нормальным или повышенным уровнем тестостерона [18].

Количество жировой ткани у юношей-спортсменов положительно коррелировало с уровнем

циркулирующего лептина. Данный адипокин (гормон жировой ткани) в настоящее время рассматривается в качестве эндогенного регулятора и модулятора функций репродуктивной системы, однако у спортсменов мужского пола лептин, по всей видимости, в большей степени отражает динамику содержания жировой ткани в организме и не оказывает существенного влияния на функцию гонадостата [19]. В нашем исследовании медиана уровня лептина у юношей-спортсменов без андрогенного дефицита оказалась ниже по сравнению с общепопуляционной нормой, что связано с более низким содержанием жировой ткани в организме спортсменов.

В то же время по количеству скелетно-мышечной массы тела исследуемые группы значимо не различались, что не согласуется с данными Н.В. Аксеновой и соавт., демонстрирующими прямую взаимосвязь между уровнем тестостерона и увеличением количества скелетной мускулатуры у несовершеннолетних спортсменов [20].

Важным ограничением нашего исследования является то, что подавляющее большинство спортсменов в обеих изучаемых группах имели дефицит или недостаточность витамина D, что могло повлиять на уровни анализируемых маркеров метаболизма костной ткани. Известно, что длительно некомпенсированный дефицит витамина D приводит к повышению секреции ПТГ для поддержания гомеостаза кальция, что происходит за счет увеличения интенсивности резорбтивных процессов в костной ткани и сопровождается повышением маркеров костной резорбции в сыворотке крови [21]. Оценка маркеров метаболизма костной ткани на фоне достаточной обеспеченности витамином D у спортсменов мужского пола с ФГ позволит более точно определить влияние андрогенного дефицита на процессы ремоделирования кости.

В рамках работы нами не проводилось изучение влияния вида спорта, уровня спортивного мастерства и этапа тренировочного цикла на уровни исследуемых маркеров метаболизма костной ткани в связи с небольшим объемом выборки спортсменов с ФГ. Кроме того, уровень общего тестостерона сыворотки крови в рамках углубленного медицинского обследования определялся однократно, что не позволяет судить о стойкости и длительности выявленного андрогенного дефицита.

Можно предположить, что снижение уровня общего тестостерона у несовершеннолетних спортсменов является адаптивным механизмом к высоким физическим нагрузкам или краткосрочному энергодефициту

(при резком снижении массы тела у представителей спортивных единоборств), что объясняет отсутствие взаимосвязей андрогенного дефицита с показателями композиционного состава тела и маркерами метаболизма костной ткани. Учитывая, что снижение уровня тестостерона может выступать маркером синдрома перетренированности у спортсменов [4], необходимо обратить особое внимание на юных атлетов с ФГ для уточнения переносимости тренировочного воздействия в данной группе.

Дальнейшее изучение особенностей гормонального профиля и маркеров ремоделирования кости и их влияния на МПК может иметь большое практическое значение для разработки индивидуального подхода к диагностике нарушений ремодуляции костной ткани и стратификации рисков низкоэнергетических переломов у несовершеннолетних спортсменов мужского пола с функциональным гипогонадизмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональный гипогонадизм у несовершеннолетних спортсменов мужского пола не приводит к изменению параметров метаболизма костной ткани и не оказывает негативного влияния на процессы ремоделирования кости. Развитие андрогенного дефицита у юных атлетов связано с нарушением функции гонадостата, но не сопровождается изменением функциональной активности клеток Сертоли. Дефицит андрогенов, выявленный у спортсменов мужского пола с ФГ, ассоциирован с увеличением содержания жировой ткани в организме, но не сопровождается снижением количества тощей и скелетно-мышечной массы тела. Учитывая функциональный характер андрогенного дефицита и отсутствие его влияния на процессы ремоделирования кости и прогноз фертильности, по нашему мнению, нет необходимости в ограничении для занятий спортом юных спортсменов с ФГ. Однако для продолжения продуктивных тренировок необходимо уделить особое внимание исключению развития у юных спортсменов синдрома перетренированности. Кроме того, целесообразно в данной группе спортсменов продолжить контроль гормональных показателей в динамике с оценкой дополнительных маркеров перетренированности.

Уточнение стойкости выявленных нарушений функции гонадостата и андрогенного дефицита у спортсменов мужского пола с ФГ требует проведения дальнейших исследований с целью определения тактики их медико-биологического сопровождения.

Литература / References

1. Mountjoy M, Ackerman KE, Bailey DM, Burke LM, Constantini N, Hackney AC, et al. 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *British Journal of Sports Medicine*. 2023;57(17):1073–97. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-106994>
2. Burke LM, Close GL, Lundy B, Mooses M, Morton JP, Tenforde AS. Relative energy deficiency in sport in male athletes: a commentary on its presentation among selected groups of male athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2018;28(4):364–74. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0182>
3. Hackney AC, Constantini NW. *Endocrinology of Physical Activity and Sport*. 3rd ed. Cham: Humana press; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-33376-8>
4. Костина ОВ, Галова ЕА, Преснякова МВ. Особенности влияния гормонов на увеличение риска спортивного травматизма и развитие синдрома перетренированности.

- ности у детей и подростков-спортсменов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025;70(2):89–96.
- Kostina OV, Galova EA, Presnyakova MV. Features of the effect of hormones on increasing the risk of sports injuries and the development of overtraining syndrome in children and adolescent athletes (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2025;70(2):89–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-89-96>
5. Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(8):3569–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0856>
 6. Hackney AC, Lane AR, Register-Mihalik J, O'Leary CB. Endurance exercise training and male sexual libido. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2017;49(7):1383–8. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001235>
 7. Hooper DR, Tenforde AS, Hackney AC. Treating exercise-associated low testosterone and its related symptoms. *The Physician and Sportsmedicine*. 2018;46(4):427–34. <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1507234>
 8. Киселева НГ, Таранушенко ТЕ, Голубенко НК. Диагностика остеопороза в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2020;1:179–86.
Kiseleva NG, Taranushenko TE, Golubenko NK. Diagnosis of osteoporosis at an early age. *Medical Council*. 2020;1:179–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-186-193>
 9. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507.
Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtumyan AM, et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496–507 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12817>
 10. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 1976;51(3):170.
 11. Никитина КИ, Сафонов ЛВ, Абрамова ТФ, Никитина ТМ, Абдувосидов ХА. Особенности костного метаболизма у спортсменов велоспорта. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6(1).
Nikitina KI, Safonov LV, Abramova TF, Nikitina TM, Abduvosidov KhA. Features of Bone Metabolism in Cycling Athletes. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;6(1) (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32268>
 12. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60–84.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
 13. Исаева ЕП, Окорочков ПЛ, Столярова СА, Ключников СО, Зябкин ИВ, Исаев МР и др. Маркеры метаболизма костной ткани у юных высококвалифицированных спортсменов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):384–91.
Isaeva EP, Okorokov PL, Stolyarova SA, Kluchnikov SO, Zybkin IV, Isaev MR, et al. Bone metabolism markers in young high-performance athletes. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):384–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2025-256>
 14. Areta JL, Taylor HL, Koehler K. Low energy availability: history, definition and evidence of its endocrine, metabolic and physiological effects in prospective studies in females and males. *European Journal of Applied Physiology*. 2021;121(1):1–21. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04516-0>
 15. Пичугова СВ. Сравнительная характеристика гормонального фона у мужчин с бесплодием и у подростков с варикоцеле. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):156–65.
Pichugova SV. Comparative characteristics of endocrine profile in males with infertility as well as in adolescents with varicocele. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):156–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.155>
 16. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Kelnar CJ. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clinical Endocrinology*. 2002;56(2):215–21. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01448.x>
 17. Meyer NL, Sundgot-Borgen J, Lohman TG, Ackland TR, Stewart AD, Maughan RJ, et al. Body composition for health and performance: a survey of body composition assessment practice carried out by the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition, Health and Performance under the auspices of the IOC Medical Commission. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;47(16):1044–53. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092561>
 18. Берковская МА, Эльмурзаева АА, Эдаев АЛ-А, Селыхов ТЮ, Токаев ХМ, Гурова ИД. Влияние спортивных нагрузок на работу эндокринной системы у мужчин. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):263–68.
Berkovskaya MA, Elmurzaeva AA, Edaev ALA, Selakhov TYu, Tokaev HM, Gurova ID. The impact of physical exercise on the endocrine system in men: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):263–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.4.202697>
 19. de Assis GG, Murawska-Ciałowicz E. Exercise and Weight Management: The Role of Leptin — A Systematic Review and Update of Clinical Data from 2000–2022. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(12):4490. <https://doi.org/10.3390/jcm12134490>
 20. Аксенова НВ, Мангушев ТА, Окорочков ПЛ, Бабаева ЕВ, Зябкин ИВ. Влияние уровня общего тестостерона у хоккеистов-юниоров на гематологические, биохимические показатели и уровень физической работоспособности. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2023;13(1):80–7.
Aksenova NV, Mangushev TA, Okorokov PL, Babaeva EV, Zybkin IV. Effect of testosterone in young ice-hockey players on hematological, biochemical parameters and the level of physical performance. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2023;13(1):80–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2023.1.8>
 21. Мокрышева НГ, Еремкина АК, Мирная СС, Ковалева ЕВ. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):48–53.
Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Kovaleva EV. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):48–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet2017348-53>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.П. Исаева — разработка протокола исследования, подготовка рукописи; П.Л. Окроков — сбор материала, критическая интерпретация результатов, редактирование рукописи; С.А. Столярова — создание графических материалов, курация спортсменов на этапах обследования; И.В. Зябкин — утверждение протокола исследования и финальной версии рукописи; М.Р. Исаев — статистическая обработка материала.

Об авторах:

Исаева Елена Петровна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0927-0288>

Окроков Павел Леонидович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>

Столярова Светлана Анатольевна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0199-3089>

Зябкин Илья Владимирович, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>

Исаев Максим Ростиславович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9177-1292>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-432>

УДК 616-092:796.012.1



АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У СПОРТСМЕНОВ С УЧЕТОМ УРОВНЯ ГЕМАТОКРИТА

Ж.В. Гришина^{1✉}, Н.С. Гладышев², Г.А. Макарова³, С.О. Ключников¹, И.Е. Бушуева¹¹Национальный центр спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия²Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского, Москва, Россия³Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Краснодар, Россия

Введение. Оценка гематологических параметров у профессиональных спортсменов требует особого подхода, в том числе к анализу уровня гематокрита, который может быть достаточно высоким, с учетом его осцилляции при напряженной мышечной деятельности и в условиях относительного покоя.

Цель. Изучение дополнительного влияния различных уровней гематокрита на показатели морфологического и биохимического состава крови, определяемые в рамках углубленного медицинского обследования (УМО) спортсменов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование по данным медицинских карт спортсменов. Проанализировано 26 413 гематологических показателей, полученных при проведении УМО спортсменов сборных команд России. Гематокрит рассчитывался на автоматическом анализаторе Mindray BC-6200 как отношение объема эритроцитов к объему крови. Для гематокрита, гемоглобина, количества эритроцитов и среднего объема эритроцитов были построены непараметрические референсные интервалы по стандарту CLSI EP28-A3c. Ассоциации между гематокритом и показателями крови (липидный и белковый профиль, глюкоза, кислородтранспортная система, натрий, калий, магний, тромбоциты) оценивались ранговыми корреляциями Спирмена в крайних подвыборках ($\leq p25$ и $\geq p75$ гематокрита). Значимыми считались только корреляции при значениях коэффициента Спирмена выше 0,5. Сравнение распределений показателей между центильными группами гематокрита проводилось попарно непараметрическим критерием Вилкоксона с FDR-поправкой.

Результаты. Независимо от пола в нормальном диапазоне показателя гематокрита (25–75 процентилей) наблюдается его тесная положительная взаимосвязь с показателями гемоглобина ($r_s = 0,836$) и количеством эритроцитов ($r_s = 0,631$). При значениях гематокрита выше 75 процентиля тесную положительную взаимосвязь с ним проявляет концентрация гемоглобина ($r_s = 0,801$) и количество эритроцитов ($r_s = 0,603$). Что же касается значений показателя гематокрита ниже 25 процентиля, то здесь была выявлена его близкая к достоверной взаимосвязь с количеством эритроцитов ($r_s = 0,437$), а также сильная положительная взаимосвязь с гемоглобином ($r_s = 0,839$).

Выводы. В разных процентильных диапазонах гематокрита выявлены достоверные различия многих биохимических показателей крови: чем выше гематокрит, тем выше концентрации регистрируемых параметров в сыворотке крови. Это обуславливает необходимость при анализе и оценке гематологических показателей у спортсменов учитывать, помимо целого ряда других факторов, возможное дополнительное влияние величины гематокрита.

Ключевые слова: профессиональные спортсмены; морфологический и биохимический состав крови; процентильные градации; гематокрит; углубленное медицинское обследование; спорт высших достижений

Для цитирования: Гришина Ж.В., Гладышев Н.С., Макарова Г.А., Ключников С.О., Бушуева И.Е. Анализ показателей крови у спортсменов с учетом уровня гематокрита. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):234–241. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-432>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные медицинских карт (архивные материалы) и люди непосредственно не участвовали в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Гришина Жанна Валерьевна grinzanetk@gmail.com

Статья поступила: 28.11.2025 **После доработки:** 24.12.2025 **Принята к публикации:** 19.01.2026 **Online first:** 03.02.2026

ANALYSIS OF BLOOD PARAMETERS IN ATHLETES TAKING INTO ACCOUNT HEMATOCRIT LEVELS

Zhanna V. Grishina^{1✉}, Nikita S. Gladyshev², Galina A. Makarova³, Sergey O. Klyuchnikov¹, Irina E. Bushueva¹¹National Center of Sports Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia²Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia³Kuban State University of Physical Education, Sport and Tourism, Krasnodar, Russia

Introduction. Assessment of hematological parameters in professional athletes requires a special approach. This includes analysis of hematocrit levels, which can be quite high due to their significant oscillations during intense muscular activity and under conditions of relative rest.

Objective. Study of the additional influence of various hematocrit levels on morphological and biochemical blood parameters, determined within the framework of the comprehensive medical examination (CME) of athletes.

Materials and methods. A retrospective study was conducted using data from athletes' medical records. A total of 26,413 hematological parameters obtained during the CME of athletes from Russian national teams were analyzed. Hematocrit was calculated using an automatic Mindray BC-6200 analyzer as the ratio of red blood cell volume to total blood volume. Nonparametric reference intervals for hematocrit, hemoglobin, red blood cell count, and mean corpuscular volume were constructed according to the CLSI EP28-A3c standard. Associations

© Ж.В. Гришина, Н.С. Гладышев, Г.А. Макарова, С.О. Ключников, И.Е. Бушуева, 2026

between hematocrit and blood parameters (lipid and protein profiles, glucose, oxygen transport system, sodium, potassium, magnesium, and platelets) were assessed using Spearman's rank correlations within extreme sub-samples ($\leq p25$ and $\geq p75$ of hematocrit). Only correlations with Spearman's coefficient above 0.5 were considered significant. Comparisons of parameter distributions between percentile groups of hematocrit were performed pairwise using the nonparametric Wilcoxon test with an FDR correction.

Results. Irrespective of sex, within the normal hematocrit range (25–75 percentiles), a strong positive correlation is observed with hemoglobin levels ($r_s = 0.836$) and red blood cell count ($r_s = 0.631$). For hematocrit values above the 75th percentile, a strong positive correlation is maintained with hemoglobin concentration ($r_s = 0.801$) and red blood cell count ($r_s = 0.603$). Regarding hematocrit values below the 25th percentile, a near-significant correlation was identified with red blood cell count ($r_s = 0.437$), as well as a strong positive correlation with hemoglobin ($r_s = 0.839$).

Conclusions. Across different percentile ranges of hematocrit, significant differences in numerous blood biochemical parameters were identified. Thus, the higher the hematocrit level, the higher the concentrations of the recorded parameters in the blood serum. This underscores the importance of taking into account, inter alia, the possible influence of the hematocrit level when evaluating hematological parameters in athletes.

Keywords: professional athletes; morphological and biochemical blood composition; percentile gradations; hematocrit; comprehensive medical examination; high-performance sport

For citation: Grishina Zh.V., Gladyshev N.S., Makarova G.A., Klyuchnikov S.O., Bushueva I.E. Analysis of blood parameters in athletes taking into account hematocrit levels. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):234–241. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-432>

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the authors declare that an approval by an ethics committee was not required due to the use of anonymized data from medical records (archival materials) and not involving individuals.

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

✉ Zhanna V. Grishina grinzanetk@gmail.com

Received: 28 Nov. 2025 **Revised:** 24 Dec. 2025 **Accepted:** 19 Jan. 2026 **Online first:** 3 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы, касающиеся необходимости особого подхода к анализу и оценке гематологических параметров у профессиональных спортсменов, в частности с дополнительным учетом показателя гематокрита, остаются малоизученными [1–5]. Значения подавляющего большинства гематологических параметров отражают их концентрацию в сыворотке крови, объем которой при гипогидратации уменьшается, а следовательно, концентрация содержащихся в ней веществ за счет этого становится больше [1, 6]. Гипогидратация у спортсменов может возникнуть вследствие невосполненного дефицита жидкости, гипонатриемии или гипоальбуминемии, определяющих осмотическое и онкотическое давление крови [1].

Согласно С. Petibois и соавт. [7], при анализе биохимических параметров у спортсменов следует учитывать феномен изменения объема плазмы, вызванного физическими нагрузками. Охлаждение, психологический стресс, питание, гидратация, а также длительные и интенсивные упражнения могут заметно изменить гемоконцентрацию во время физических нагрузок, в связи с чем сравнение данных, полученных в различных исследованиях, пока остается невыполнимым. Для того чтобы в будущем это стало реальным, необходим обязательный учет фактора гемоконцентрации, поскольку существенные биохимические сдвиги после коррекции с учетом изменений объема плазмы, вызванных физическими нагрузками, могут оказаться совсем незначительными.

В работе И.Б. Барановской и соавт. было показано, что у однородной группы спортсменов мужского пола в отставленном пострегуляционном периоде, в частности через 40 ч после последней тренировки, установлены отчетливые различия значений отдельных биохимических показателей крови, достоверно связанные

с разными уровнями гематокрита [8]. В исследовании М. Яacob и соавт. была предпринята попытка проанализировать влияние показателя гематокрита на биохимические и морфологические параметры крови [9].

В настоящее время существует как минимум 4 способа определения показателя гематокрита в лабораторных условиях, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки [10]. Это необходимо учитывать при проведении сравнительного анализа результатов исследований, если речь идет о разных методах определения показателя гематокрита (в венозной или капиллярной крови, в условиях относительного покоя или на фоне напряженной мышечной деятельности и т.д.).

Цель исследования — изучение влияния различных уровней гематокрита на показатели морфологического и биохимического состава крови, определяемые в рамках УМО спортсменов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- расчет процентильных градаций показателя гематокрита у спортсменов мужского и женского пола и выявление взаимосвязи его различных процентильных диапазонов с показателями морфологического и биохимического состава крови;
- определение достоверности различий анализируемого комплекса параметров морфологического и биохимического состава крови в различных процентильных диапазонах показателя гематокрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование данных медицинских карт спортсменов. Проанализировано 26 413 гематологических результатов УМО спортсменов сборных команд России (49% женского пола и 51% мужского пола; средний возраст — 20 ± 3 года).

Учитывали показатели: гематологические (гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, средняя концентрация гемоглобина в 1 эритроците, тромбоциты, средний объем тромбоцитов) и биохимические (уровни натрия, калия, магния, железа в сыворотке крови, концентрацию холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, альбумина, общего белка, глюкозы, общего холестерина).

Описательные характеристики представили медианой и межквартильным размахом. Для гематокрита, гемоглобина, количества эритроцитов и их среднего объема были построены непараметрические референсные интервалы по стандарту CLSI EP28-A3c (процентили 2,5–97,5) с предварительной диагностикой и исключением выбросов по влиянию точек Кука (пакет reference intervals) [11, 12].

Пороговые значения 25 и 75 процентилей гематокрита использовались для стратификации выборки на три группы: $\leq p25$, $p25-p75$ и $\geq p75$. Все расчеты проводились в программе R 4.x с использованием dplyr, tidyr, broom, purrr, ggplot2 и flextable. Уровень статистической значимости — двусторонний ($\alpha = 0,05$). Множественные проверки контролировали методом Бенджамини – Хохберга в пределах каждого семейства тестов. Пропуски обрабатывались по принципу complete-case в каждой конкретной модели/сравнении; переменные с нулевой вариабельностью были исключены.

Ассоциации между гематокритом и показателями крови оценивали ранговыми корреляциями Спирмена в крайних подвыборках ($\leq p25$ и $\geq p75$ гематокрита) между гематокритом и каждым количественным

показателем (отдельно в каждой подвыборке). Для расчета требовалось не менее трех наблюдений и ненулевая дисперсия обеих переменных; при несоблюдении условий корреляции для данной пары взаимосвязь не рассчитывалась. Значимыми считались только коэффициенты корреляции при критическом значении коэффициента корреляции Спирмена (r_s) выше 0,5 [13].

Сравнение распределений показателей между группами гематокрита ($\leq p25$, $p25-p75$, $\geq p75$) проводилось попарно непараметрическим критерием Вилкоксона с FDR-поправкой внутри панели биохимических/гематологических маркеров [14]. Корреляции для центрального диапазона ($p25-p75$) и результаты однофакторных моделей на полной выборке использовались как референс для сопоставления с оценками в крайних квартилях и для расчета стандартизированных коэффициентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе были рассчитаны процентильные градации показателей красной крови, которые представлены в таблице 1. Выявлены в разных процентильных диапазонах гематокрита его взаимосвязи с остальными изучаемыми в работе параметрами морфологического и биохимического состава крови (табл. 2).

Пограничные состояния в здоровье спортсменов начинаются до начала клинических проявлений и выхода показателей крови за референсный интервал [6, 15, 16]. Именно поэтому центильный подход к анализу и оценке показателей крови у профессиональных спортсменов пользуется широкой популярностью

Таблица 1. Процентильные градации показателей гематокрита, гемоглобина, среднего объема и количества эритроцитов у профессиональных спортсменов

Показатель	n	Пол	Процентили							
			p5	p10	p25	p50	p75	p85	p90	p95
Гематокрит, %	8757	Ж	35,74	38,65	39,47	40,25	41,15	43,01	43,86	44,0
	10 410	М	41,29	41,84	42,90	44,20	45,90	46,68	47,64	48,6
Гемоглобин, г/л	8757	Ж	115,00	118,80	125,0	130,8	136,40	139,3	141,5	144,30
	10 410	М	133,00	137,00	143,0	149,0	155,00	158,7	160,7	164,30
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	8757	Ж	3,99	4,10	4,27	4,47	4,68	4,80	4,88	5,00
	10 410	М	4,54	4,66	4,85	5,06	5,28	5,40	5,49	5,62
Средний объем эритроцитов, фл	8757	Ж	80,70	82,80	85,56	88,32	90,92	92,30	93,20	94,50
	10 410	М	81,29	83,07	85,40	87,78	90,03	91,39	92,20	93,50
Среднее содержание HGB в 1 эритроците, пг	8757	Ж	26,01	27,00	28,20	29,30	30,30	30,80	31,15	31,65
	10 410	М	27,00	27,70	28,60	29,50	30,40	30,84	31,18	31,64
Средняя концентрация HGB в 1 эритроците, г/дл	8757	Ж	31,50	31,80	32,50	33,19	33,73	34,03	34,24	34,51
	10 410	М	32,20	32,50	33,04	33,60	34,11	34,40	34,60	34,90

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: n — количество спортсменов; Ж — женщины; М — мужчины; HGB — гемоглобин.

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи показателя гематокрита в различных процентильных диапазонах с изучаемыми параметрами морфологического и биохимического состава крови

Показатель	Значения гематокрита ниже 25 процентиля			Значения гематокрита 25–75 процентилей			Значения гематокрита выше 75 процентиля		
	<i>n</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>
Натрий, ммоль/л	4653	0,044	0,003	9483	0,054	0,000	4735	-0,004	0,794
Гемоглобин, г/л	4788	0,839	0,000	9591	0,836	0,000	4788	0,801	0,000
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	4651	0,046	0,002	9472	-0,154	0,000	4731	-0,069	0,000
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4788	0,437	0,000	9591	0,631	0,000	4788	0,603	0,000
Средний объем эритроцитов, фл	4788	0,270	0,000	9591	-0,007	0,514	4788	0,076	0,000
Среднее содержание HGB в 1 эритроците, пг	4798	0,179	0,000	9572	0,061	0,000	4797	0,041	0,005
Средняя концентрация HGB в 1 эритроците, г/дл	4798	0,078	0,000	9572	0,137	0,000	4797	-0,040	0,005
Калий, ммоль/л	4656	0,089	0,000	9486	0,089	0,000	4737	-0,008	0,596
Магний, ммоль/л	4652	0,080	0,000	9475	0,039	0,000	4729	0,004	0,769
Альбумин, г/л	4648	0,076	0,000	9474	0,099	0,000	4731	0,001	0,962
Общий белок, г/л	4665	0,104	0,000	9488	0,061	0,000	4740	0,048	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4658	0,026	0,077	9492	0,082	0,000	4743	-0,032	0,028
Общий холестерин, ммоль/л	4652	0,112	0,000	9473	-0,093	0,000	4735	0,046	0,002
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4650	0,092	0,000	9471	0,000	0,985	4731	0,066	0,000
Железо, мкмоль/л	4727	0,216	0,000	9512	0,109	0,000	4747	0,084	0,000
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	4788	-0,095	0,000	9591	-0,132	0,000	4788	-0,004	0,800
Средний объем тромбоцитов, фл	4787	0,015	0,308	9589	0,016	0,107	4788	0,053	0,000

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: *n* — количество спортсменов; *r_s* — коэффициент корреляции Спирмена; HGB — гемоглобин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; *p* — уровень статистической значимости ($p \leq 0,05$).

в спортивной медицине [6, 15, 16]. Предполагается, что оптимальные значения показателей крови у спортсменов, обеспечивающих оптимальную работоспособность, находятся в диапазоне 25–75 процентилей (табл. 1) [15, 16].

В ходе исследования получены статистически значимые корреляционные взаимосвязи различных процентильных диапазонов гематокрита с изучаемыми в работе показателями крови (табл. 2) независимо от пола в нормальном диапазоне гематокрита (25–75 процентилей): прямая положительная сильная взаимосвязь с показателями гемоглобина ($r_s = 0,836$; $p = 0,000$) и средняя — с количеством эритроцитов ($r_s = 0,631$; $p = 0,000$). При значениях гематокрита выше 75 процентиля сильная прямая положительная взаимосвязь была отмечена с концентрацией гемоглобина ($r_s = 0,801$; $p = 0,000$) и средняя — с количеством эритроцитов ($r_s = 0,603$; $p = 0,000$). Что касается значений показателя гематокрита ниже 25 процентиля, то здесь была обнаружена его статистически значимая умеренная положительная корреляционная взаимосвязь

с количеством эритроцитов ($r_s = 0,437$; $p = 0,000$), а также сильная положительная взаимосвязь с гемоглобином ($r_s = 0,839$; $p = 0,000$). Сильная взаимосвязь величины гематокрита во всех его процентильных диапазонах с концентрацией гемоглобина и количеством эритроцитов свидетельствует о том, что эти показатели должны всегда регистрироваться вместе и при наличии отчетливых расхождений в процентильных интервалах гематокрита и гемоглобина и количества эритроцитов анализы крови должны быть перепроверены. В связи с этим Всемирное антидопинговое агентство в свои процедуры скрининга применения допинга среди других косвенных показателей эритропоэза включает как концентрацию гемоглобина, так и уровень гематокрита без попытки разграничить эти параметры [17].

Интерпретация показателей красной крови, в частности гематокрита, у спортсменов требует учета динамических сдвигов объема плазмы. Два разнонаправленных процесса — гемоконцентрация и гемодилюция — существенно влияют на реологию крови,

Таблица 3. Парные сравнения изучаемых показателей крови между группами спортсменов со значениями гематокрита меньше 25 перцентиля, 25–75 перцентилей и выше 75 перцентиля

Показатель	Процентили						Уровень статистической значимости		
	Ниже 25		25–75		Выше 75				
	<i>n</i>	<i>M</i> [95% ДИ]	<i>n</i>	<i>M</i> (95% ДИ)	<i>n</i>	<i>M</i> (95% ДИ)	<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂	<i>p</i> ₃
Альбумин, г/л	4648	43,09 [42,99; 43,19]	9474	43,96 [43,89; 44,04]	6719	44,69 [44,59; 44,79]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Общий белок, г/л	4665	69,86 [69,74; 69,99]	9488	70,96 [70,88; 71,05]	6731	72,09 [71,98; 72,19]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Гемоглобин, г/л	4788	124,09 [123,88; 124,29]	9591	140,68 [140,55; 140,82]	4797	156,41 [156,24; 156,59]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	4788	4,33 [4,32; 4,33]	9591	4,79 [4,79; 4,80]	4797	5,29 [5,28; 5,30]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Железо, мкмоль/л	4727	14,61 [14,40; 14,82]	9512	17,59 [17,45; 17,73]	6846	19,49 [19,32; 19,67]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Средний объем эритроцитов, фл	4788	86,94 [86,80; 87,08]	9591	88,05 [87,97; 88,12]	4797	88,27 [88,17; 88,37]	≤0,001	0,4	≤0,001
Среднее содержание HGB в 1 эритроците, пг	4798	28,77 [28,71; 28,83]	9572	29,40 [29,37; 29,43]	4797	29,60 [29,57; 29,64]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Средняя концентрация HGB в 1 эритроците, г/дл	4798	33,08 [33,05; 33,11]	9572	33,40 [33,38; 33,41]	4797	33,54 [33,52; 33,56]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Калий, ммоль/л	4656	4,08 [4,07; 4,09]	9486	4,16 [4,16; 4,17]	6730	4,17 [4,16; 4,17]	≤0,001	≤0,001	0,4
Магний, ммоль/л	4652	0,83 [0,83; 0,83]	9475	0,84 [0,84; 0,84]	6716	0,84 [0,84; 0,85]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Натрий, ммоль/л	4653	139,12 [139,06; 139,18]	9483	139,47 [139,43; 139,51]	6725	139,46 [139,41; 139,50]	≤0,001	≤0,001	0,8
Глюкоза, ммоль/л	4658	4,89 [4,88; 4,91]	9492	4,98 [4,97; 4,99]	6753	4,94 [4,93; 4,96]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Средний объем тромбоцитов, фл	4787	8,88 [8,85; 8,91]	9589	8,89 [8,87; 8,91]	4797	8,98 [8,95; 9,01]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	4788	258,34 [256,86; 259,83]	9591	247,40 [246,37; 248,43]	4797	237,61 [236,29; 238,92]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	4651	1,74 [1,72; 1,75]	9472	1,60 [1,59; 1,61]	6718	1,10 [1,08; 1,11]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4650	2,21 [2,19; 2,23]	9471	2,28 [2,27; 2,30]	6717	2,39 [2,37; 2,40]	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Холестерин, ммоль/л	4652	4,37 [4,34; 4,39]	9473	4,34 [4,33; 4,36]	6730	4,31 [4,29; 4,33]	≤0,001	0,034	0,005

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: *n* — количество спортсменов; ДИ — доверительный интервал среднего; *p* — достоверность различий показателей крови в зависимости от перцентилей гематокрита (*p*₁ — <25, >75; *p*₂ — <25, 25–75; *p*₃ — 25–75, >75).

кислородтранспортную функцию и должны рассматриваться как ключевые факторы при оценке данных лабораторного мониторинга.

Гемоконцентрация характеризуется увеличением концентрации клеточных элементов в единице объема крови вследствие уменьшения объема плазмы. Это приводит к кажущемуся или ложному повышению гематокрита и концентрации гемоглобина. Основные механизмы у спортсменов: дегидратация вследствие потоотделения [18]; смещение жидкости в межклеточное пространство; «стрессовая» гемоконцентрация: выброс катехоламинов и кортизола в ответ на физическую нагрузку может вызывать преходящее сокращение объема плазмы, возможно, за счет повышения сосудистого тонуса и изменения проницаемости.

В то же время гемодилюция — процесс увеличения плазмы крови, приводящий к снижению относительной концентрации эритроцитов и гемоглобина. Это физиологическая адаптация, особенно выраженная у спортсменов, тренирующихся на выносливость. Основные механизмы у спортсменов: адаптационная гиперволемия (спортивная гиперволемия) — ключевую роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение секреции вазопрессина в ответ на нагрузку [19]; расширение плазменного объема после однократной нагрузки.

Гемодилюция улучшает реологические свойства крови (снижает вязкость), облегчает сердечный выброс и усиливает кожный кровоток для терморегуляции. Однако она приводит к феномену «спортивной псевдоанемии»: у адаптированного спортсмена при нормальной общей массе эритроцитов и абсолютном содержании гемоглобина показатели гематокрита и гемоглобина в единице объема крови могут находиться на нижней границе нормы или слегка ниже ее. Это состояние является адаптивным и не требует лечения [20]. Критически важно дифференцировать его с истинными железодефицитными состояниями.

Второй этап работы заключался в парных сравнениях изучаемых показателей крови между группами спортсменов со значениями гематокрита меньше 25 процентиля, 25–75 перцентилей и выше 75 процентиля (табл. 3). Согласно полученным результатам значения показателей белкового, липидного и углеводного обмена в разных процентильных диапазонах гематокрита статистически значимо различаются. Это иллюстрирует необходимость при оценке биохимических показателей спортсменов дополнительно учитывать влияние гематокрита на уровень биохимических показателей крови. Недостоверными в диапазоне гематокрита ниже 25 процентиля и 25–75 перцентилей оказались только различия показателей среднего объема эритроцитов и среднего объема тромбоцитов, а при значениях гематокрита 25–75 перцентилей и выше 75 процентиля — различия показателей содержания натрия и калия в крови.

При дифференцированном анализе влияния показателя гематокрита на биохимический состав крови (табл. 3) были установлены значимые различия в обозначенных диапазонах показателя гематокрита, концентраций гемоглобина и эритроцитов. При этом повышение показателя сывороточного железа на фоне

стабильно высокого гематокрита имело важное дифференциально-диагностическое значение. Наиболее вероятной причиной такой комбинации является истинная полицитемия, при которой клональная пролиферация эритроидных клеток сопровождается неэффективным эритропоэзом, измененной регуляцией гепсидина и интенсивным обменом железа. Это отличает истинную полицитемию от вторичных гипоксических эритроцитозов, для которых характерны нормальные или сниженные показатели железа вследствие его активной утилизации [21]. Кроме того, при сгущении крови из-за дегидратации происходит параллельное повышение концентрации всех компонентов плазмы, включая железо. Это относительная гиперферремия, а не истинное увеличение общего количества железа в организме.

Кроме этого, небольшое, но статистически достоверное увеличение содержания общего белка и альбуминов при уровне гематокрита выше 75 процентиля, скорее всего, связано с уменьшением объема жидкой части крови, но не исключено также, что это является подтверждением влияния на кроветворение белкового потенциала организма [1, 22]. Сочетанное повышение гематокрита, общего белка и альбуминов с нормальным или повышенным уровнем натрия — классический признак дегидратации.

Интересным, на наш взгляд, является ухудшение на фоне гемоконцентрации показателей липидного обмена (увеличение уровня ЛПНП и уменьшение уровня ЛПВП) с одновременной тенденцией снижения степени риска тромбообразования за счет снижения содержания тромбоцитов в крови. При обезвоживании уменьшается объем плазмы, что ведет к ложному (относительному) повышению концентрации всех компонентов плазмы, включая ЛПНП. Уровень ЛПВП также может ложно повышаться, но этот эффект менее выражен. Сочетанное изменение липидного профиля (рост липопротеинов низкой плотности и снижение липопротеинов высокой плотности) и уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения) на фоне повышенного гематокрита является комплексным патофизиологическим феноменом, характерным для ряда состояний, преимущественно связанных с хронической гипоксией [23, 24].

Таким образом, при анализе и оценке концентрации основных показателей биохимического состава крови у спортсменов необходимо дополнительно учитывать величину гематокрита и возможность связанных с ним сдвигов анализируемых параметров даже в диапазонах их нормальных величин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерпретация показателей красной крови, в частности гематокрита, у спортсменов требует учета динамических сдвигов объема плазмы. Два разнонаправленных процесса — гемоконцентрация и гемодилюция — существенно влияют на реологию крови, кислородтранспортную функцию и должны рассматриваться как ключевые факторы при оценке данных лабораторного мониторинга.

У профессиональных спортсменов в возрасте 17–23 лет в состоянии относительного покоя показатель

гематокрита венозной крови при определении на аппарате «Mindray BC-6200» проявляет независимо от пола тесную положительную взаимосвязь прежде всего с концентрацией гемоглобина и количеством эритроцитов. Для того чтобы избежать ошибок при измерениях, эти показатели должны определяться одновременно. При наличии отчетливых расхождений в процентильных интервалах показателей гематокрита,

гемоглобина и количества эритроцитов они должны быть перепроверены.

Статистически значимые различия, обнаруженные между значениями отдельных параметров крови при разной величине гематокрита, обосновывают необходимость при анализе и оценке гематологических показателей у спортсменов дополнительно учитывать и этот фактор.

Литература / References

- Кулиненко ОС, Лапшин ИА. *Биохимия в практике спорта*. М.: Издательство «Спорт»; 2018.
Kulinenkov OS, Lapshin IA. *Biochemistry in Sports Practice*. Moscow: Sport Publishing House; 2018 (In Russ.).
EDN: [YUQDBG](#)
- Гаврильева КС, Ханды МВ, Соловьева МИ, Винокурова СП, Махарова НВ. Влияние физических нагрузок на морфологический состав красной крови у подростков Якутии. *Доктор.Ру*. 2018;11(155):27–30.
Gavriilyeva KS, Handy MV, Solovyova MI, Vinokurova SP, Makharova NV. The influence of physical activity on the morphological composition of red blood in adolescents in Yakutia. *Doctor.Ru*. 2018;11(155):27–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-155-11-27-30>
- Абдурахмонов ЖС, Кучкарова ЛС. Влияние физической активности на профиль крови у высококлассных гребцов-байдарочников. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2023;4:34–8.
Abdurakhmonov ZhS, Kuchkarova LS. The influence of physical activity on the blood profile in elite canoeists. *Scientific Review. Biological Sciences*. 2023;4:34–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/srbs.1339>
- Агисhev AA, Фатеев ИС. Формирование спортивного результата. Корреляция мощности и уровня гемоглобина. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2019;4(15):358–68.
Agishev AA, Fateev IS. Formation of sports results. Correlation of power and hemoglobin level. *Human Health, Theory and Methodology of Physical Education and Sports*. 2019;4(15):358–68 (In Russ.).
EDN: [GNQPKG](#)
- Мартыканова ДС, Мавлиев ФА, Ибрагимова МЯ, Ахметов ИИ, Жданов РИ. Гематологические показатели крови юношей, занимающихся циклическими и игровыми видами спорта. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2018;4(21):19–24.
Martykanova DS, Mavliev FA, Ibragimova MYa, Akhmetov II, Zhdanov RI. Hematological parameters of the blood of young men involved in cyclic and team sports. *Science and Sport: Modern Trends*. 2018;4(21):19–24 (In Russ.).
EDN: [LSSZGD](#)
- Авдеева МГ, Арансон МВ, Безуглов ЭН, Бушуева ТВ, Ваваев АВ, Виноградов МА и др. *Практическая спортивная медицина для тренеров*. М.: Спорт; 2022.
Avdeeva MG, Aranson MV, Bezuglov EN, Bushueva TV, Vavaev AV, Vinogradov MA, et al. *Practical sports medicine for trainers*. Moscow: Sport Publ.; 2022 (In Russ.).
EDN: [ZUICFF](#)
- Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR, Déléris G. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports: a review. *Sports Medicine*. 2002;32(13):867–78.
<https://doi.org/10.2165/00007256-200232130-00005>
- Барановская ИБ, Макарова ГА, Братова АВ, Холявко ЮА. Методические подходы к анализу показателей биохимического состава крови у спортсменов высшей квалификации (на примере коэффициента де Ритиса). *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2016;3(135):4–13.
Baranovskaya IB, Makarova GA, Bratova AV, Kholyavko YuA. Methodological approaches to the analysis of blood biochemical composition indicators in highly qualified athletes (using the de Ritis coefficient as an example). *Therapeutic Physical Education and Sports Medicine*. 2016;3(135):4–13 (In Russ.).
EDN: [WAYGVB](#)
- Jacob M, Annaheim S, Boutellier U, Hinske C, Rehm M, Breymann C, et al. Haematocrit is invalid for estimating red cell volume: a prospective study in male volunteers. *Blood Transfusiology*. 2012;10(4):471–9.
<https://doi.org/10.2450/2012.0111-11>
- Акулов СА, Чистякова ИБ, Федотов АА. Методы измерения уровня гематокрита крови. *Приволжский научный вестник*. 2014;11-1(39):29–32.
Akulov SA, Chistyakova IB, Fedotov AA. Methods for measuring blood hematocrit. *Volga Region Scientific Bulletin*. 2014;11-1(39):29–32 (In Russ.).
EDN: [SZNZKX](#)
- Horowitz GL. *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved Guideline*. 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7>
- Hollander M, Wolfe DA, Chicken E. *Nonparametric Statistical Methods*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014.
- Cardinali A, Nason GP. Costationarity of Locally Stationary Time Series Using costat. *Journal of Statistical Software*. 2013;55(1):1–36.
<https://doi.org/10.18637/jss.v055.i01>
- Макарова ГА, Колесникова НВ, Скибицкий ВВ, Барановская ИБ, Фещенко ВС, Братова АВ и др. *Диагностический потенциал картины крови у спортсменов*. М.: Спорт; 2020.
Makarova GA, Kolesnikova NV, Skibitsky VV, Baranovskaya IB, Feshchenko VS, Bratova AV, et al. *Diagnostic potential of blood picture in athletes*. Moscow: Sport Publ.; 2020 (In Russ.).
EDN: [TYZHNI](#)
- Гришина ЖВ, Макарова ГА, Чернуха СМ, Фещенко ВС, Жолинский АВ. Особый подход к анализу и оценке состава красной крови у спортсменов (на примере гребли на байдарках и каноэ). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):26–31.
Grishina ZhV, Makarova GA, Chernukha SM, Feshchenko VS, Zholinsky AV. A special approach to the analysis and evaluation of red blood composition in athletes (using kayaking and canoeing as an example). *Sports Medicine: Science and Practice*. 2021;11(4):26–31 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.10>

17. Wozny M. The biological passport and doping in athletics. *Lancet*. 2010;376:79.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61058-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61058-6)
18. Sawka MN. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007;39(5):1012–20.
<https://doi.org/10.1097/00005768-200002000-00012>
19. Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1991;23(12):1338–48.
20. Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in Physiology*. 2013;4:332.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00332>
21. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(12):1599–613.
<https://doi.org/10.1002/ajh.26008>
22. Бойков ВЛ, Мельников АА. Физиологическая характеристика гематологических, биохимических параметров крови и симпато-вагусного баланса у спортсменов высокой квалификации. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(1):7–13.
Boykov VL, Melnikov AA. Physiological characteristics of hematological, biochemical blood parameters and sympathovagal balance in highly qualified athletes. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(1):7–13 (In Russ.).
23. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, et al. ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(5):85–99.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv203>
24. Koizume S, Miyagi Y. Lipid Droplets: A Key Cellular organelle associated with cancer cell survival under normoxia and hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(9):1430.
<https://doi.org/10.3390/ijms17091430>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ж.В. Гришина — формулирование идеи, цели и задач исследования, сбор и обработка материала, написание первоначального текста статьи, редактирование; Г.А. Макарова — редактирование рукописи, администрирование данных, утверждение окончательного варианта рукописи; Н.С. Гладышев — математико-статистическая обработка данных; И.Е. Бушуева — сбор данных, литературный поиск; С.О. Ключников — координация исследования.

Об авторах:

Гришина Жанна Валерьевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-00029051-9580>

Макарова Галина Александровна, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-7966>

Гладышев Никита Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2732-5676>

Бушуева Ирина Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2671-7208>

Ключников Сергей Олегович, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-648X>

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-441>

УДК 57.085.23



БИОИНЖЕНЕРНЫЙ СКАФФОЛД НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ МЫШЦ

М.М. Боброва¹✉, А.Л. Лусс¹, П.П. Куликов¹, И.С. Фадеева², А.С. Сенотов², В.В. Минайчев², А.Ю. Тетерина²,
М.И. Кобякова³, А.А. Кескинов¹

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

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Россия

³ Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, Москва, Россия

Введение. Травмы, резекции опухолей и дегенеративные заболевания могут привести к обширным дефектам скелетных мышц и, следовательно, функциональным нарушениям и тяжелой инвалидности. В последние десятилетия были разработаны различные стратегии тканевой инженерии скелетных мышц, однако по-прежнему наблюдается высокий спрос на создание новых высокоэффективных методов и материалов, способствующих функциональной регенерации, которые могли бы быть использованы при терапии мышечных дефектов в клинической практике.

Цель. Разработка медицинского изделия (биоинженерного скаффолда) на основе полимерного гидрогеля для заживления обширных дефектов скелетных мышц.

Материалы и методы. Образцы биоинженерного скаффолда получены путем криоструктурирования гидрогеля с последующей лиофилизацией. Микроструктуру и морфологию скаффолда анализировали при помощи сканирующего электронного микроскопа Tescan VEGA III. Анализ механических свойств, прочность на разрыв и относительное удлинение проводили при помощи испытательной машины Instron ElectroPuls E3000. Цитотоксичность скаффолда была изучена с помощью флуоресцентной микроскопии на культуре мышечных фибробластов Balb/3T3 клон A31 и культуре NCTC клон 929. Статистическую значимость отличий определяли с помощью одностороннего дисперсионного анализа ANOVA с последующим множественным сравнением Холма – Сидака, критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

Результаты. Разработан модифицированный скаффолд, представляющий собой слоистую конструкцию на основе комбинации натуральных полимеров, коллагена и гиалуроната натрия с добавлением сшивающих агентов для формирования слоев с различными сроками резорбции и протеолитической деградации. Выявлено, что скаффолды обладали многослойной пористой губчатой структурой: средний слой (толщиной $1,2 \pm 0,1$ мм) имел крупную равномерную взаимосвязанную пористость, форма пор была близка к сферической, размер 100–150 мкм, толщина стенок полимерного каркаса менее 5 мкм. Верхний слой (толщиной 300–500 мкм) имел более плотную слоистую структуру, толщина стенок полимерного каркаса менее 2 мкм, форма пор щелевидная размером до 200 мкм в длину и 50 мкм в ширину. В сравнении с центральным слоем наблюдали значительно меньше взаимосвязанности пор, также практически отсутствовала канальная структура, а поры в основном были изолированы друг от друга стенками полимера. Прочность на разрыв составила $50 \pm 0,5$ кПа, относительное удлинение $26 \pm 6\%$; стерилизация не оказывала влияния на показатели прочности и относительное удлинение. Показано отсутствие цитотоксического действия полученной конструкции: статистически значимых различий в количестве погибших клеток относительно контрольных условий на всех сроках наблюдений (24 и 96 ч) выявлено не было.

Выводы. Пористая структура образцов скаффолда была получена с помощью комбинации методов послойной заливки / формирования с пошаговой заморозкой и контролем структуры с последующим лиофильным высушиванием. Подобран протокол стерилизации разработанной конструкции с помощью этиленоксида, а также продемонстрировано отсутствие влияния процесса стерилизации на показатели прочности и относительное удлинение. Разрабатываемые методы создания биосовместимых конструкций на основе полимерного гидрогеля и способы их модификации позволят получать изделия с высокой степенью биосовместимости для улучшения регенерации тканей.

Ключевые слова: биоинженерный скаффолд; коллаген; гиалуронат натрия; альбумин; гидрогель; цитотоксичность; механические свойства

Для цитирования: Боброва М.М., Лусс А.Л., Куликов П.П., Фадеева И.С., Сенотов А.С., Минайчев В.В., Тетерина А.Ю., Кобякова М.И., Кескинов А.А. Биоинженерный скаффолд на основе гидрогеля для регенерации мышц. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):242–249. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-441>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России № 388-00083-25-00 на проведение прикладных научных исследований.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения локального биоэтического комитета. В работе использовали эмбриональные мышечные фибробласты CCL 1 (NCTC клон 929) и CCL 163 (Balb/3T3 клон A31), полученные из Российской коллекции клеточных культур (ИНЦ РАН, Санкт-Петербург).

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

✉ Боброва Мария Михайловна Mbobrova@cspfmba.ru

Статья поступила: 16.12.2026 **После доработки:** 24.02.2026 **Принята к публикации:** 10.03.2026 **Online first:** 28.04.2026

BIOENGINEERED HYDROGEL-BASED SCAFFOLD FOR MUSCLE REGENERATION

Maria M. Bobrova^{1,2}, Anna L. Luss¹, Pavel P. Kulikov¹, Irina S. Fadeeva², Anatoly S. Senotov², Vladislav V. Minaychev², Anastasia Yu. Teterina², Margarita I. Kobayakova³, Anton A. Keskinov¹

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

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

³ Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Introduction. Injuries, tumor resections, and degenerative diseases can lead to extensive skeletal muscle defects, and consequently, to functional impairment and severe disability. Over the past few decades, various approaches to skeletal muscle tissue engineering have been developed. However, there remains a high demand for new effective methods and materials that promote functional regeneration, which could be used in the clinical treatment of muscle defects.

Objective. Development of a bioengineered polymer hydrogel-based scaffold for extensive skeletal muscle defects.

Materials and methods. Bioengineered scaffold samples were obtained by hydrogel cryostructuring followed by lyophilization. The microstructure and morphology of the scaffold were analyzed using a Tescan VEGA III scanning electron microscope. The mechanical properties, tensile strength, and relative elongation were analyzed using an Instron ElectroPuls E3000 testing instrument. The cytotoxicity of the scaffold was studied using fluorescence microscopy on a culture of murine fibroblasts Balb/3T3 clone A31 and NCTC clone 929 culture. The statistical significance of differences was determined using a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Holm–Šidák multiple comparison test, with the critical significance level α set at 0.05.

Results. A modified scaffold was developed, representing a layered construct based on a combination of natural polymers, collagen, and sodium hyaluronate, with the addition of crosslinking agents to form layers with varying resorption rates and proteolytic degradation profiles. The scaffold samples were found to possess a multilayered porous spongy structure. The core layer (1.2 ± 0.1 mm thick) exhibited high — uniform and interconnected — porosity with nearly spherical pores ranging from 100–150 μ m in size and a polymer framework wall thickness of less than 5 μ m. The outer layer (300–500 μ m thick) had a denser, lamellar structure with a polymer framework wall thickness of less than 2 μ m and slit-shaped pores up to 200 μ m in length and 50 μ m in width. Compared to the core layer, significantly lower pore interconnectivity was observed, a channel structure was virtually absent, and pores were mostly isolated from one another by polymer walls. Tensile strength was 50 ± 0.5 kPa, and relative elongation was $26 \pm 6\%$. Sterilization had no effect on the strength and elongation parameters. The absence of a cytotoxic effect of the obtained construct was demonstrated: no statistically significant differences in the number of dead cells compared to the control were detected at any of the observation time points (24 and 96 h).

Conclusions. Scaffold samples with a porous structure were obtained using a combination of layer-by-layer casting/molding methods with stepwise freezing and structure control, followed by lyophilization. For the developed construct, an ethylene oxide sterilization protocol was established. The sterilization process was found to have no effect on the strength and elongation parameters. The developed methods for obtaining biocompatible constructs based on polymer hydrogels and their modification techniques will make it possible to obtain devices with a high degree of biocompatibility for enhanced tissue regeneration.

Keywords: bioengineered scaffold; collagen; sodium hyaluronate; albumin; hydrogel; cytotoxicity; mechanical properties

For citation: Bobrova M.M., Luss A.L., Kulikov P.P., Fadeeva I.S., Senotov A.S., Minaychev V.V., Teterina A.Yu., Kobayakova M.I., Keskinov A.A. Bioengineered hydrogel-based scaffold for muscle regeneration. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):242–249. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-441>

Funding: the study was carried out within the framework of the State assignment of Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency No. 388-00083-25-00 for applied scientific research.

Compliance with the ethical principles: the study did not require approval from a local bioethics committee. The work utilized embryonic murine fibroblasts CCL 1 (NCTC clone 929) and CCL 163 (Balb/3T3 clone A31), obtained from the Russian Cell Culture Collection (Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg).

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

✉ Maria M. Bobrova Mbobrova@cspfmba.ru

Received: 16 Dec. 2026 **Revised:** 24 Feb. 2026 **Accepted:** 10 Mar. 2026 **Online first:** 28 Apr. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Разработка инновационных тканеинженерных конструкций является одним из приоритетных направлений современной регенеративной медицины. Регенерация скелетных мышц — это комплексный процесс, который зависит от миграции различных типов клеток в раневое ложе, сигнальных молекул, механических сигналов межклеточного матрикса и его физико-химических свойств. В последние десятилетия были разработаны различные стратегии тканевой инженерии скелетных мышц, однако по-прежнему наблюдается высокий спрос на создание новых высокоэффективных методов и материалов, способствующих восстановлению структуры скелетных мышц и функциональной регенерации, которые могли бы быть

использованы при терапии мышечных дефектов в клинической практике [1].

Регенерация мышц зависит от наличия гетерогенной популяции резидентных мышечных стволовых клеток (также называемых сателлитными клетками), наличия интерстициальных клеток и образования кровеносных сосудов *de novo* и в основном контролируется белками межклеточного матрикса и факторами, ассоциированными с ними (TGF- β , IL-4) [2]. Наиболее часто применяемым клиническим подходом для заживления дефектов мышечной ткани является трансплантация аллогенных мышечных клеток. Однако данная терапия имеет существенные ограничения из-за риска развития реакций отторжения, наличия у донора различных патологий и недостаточного количества донорских клеток [3]. Кроме того, доставка и удержание

клеток в мышцах неэффективны, что препятствует устойчивой регенерации, необходимой для достаточного функционального восстановления [4, 5]. Поэтому требуется внедрение альтернативных стратегий. Скаффолды на основе биоматериалов являются мощным инструментом для восстановления клеточного микроокружения и обеспечения регенерации скелетной мышцы, сила сокращения которой в полной мере соответствует здоровой ткани [5–8].

Для индукции регенерации скелетных мышц необходима имитация нативного микроокружения для клеток не только за счет воссоздания межклеточного матрикса путем подбора биоматериалов и способа получения трехмерного скаффолда, но и посредством включения в состав конструкции биологически активных соединений. Современные разрабатываемые скаффолды по микро- и наноструктуре и физико-химическим свойствам представляют собой искусственный межклеточный матрикс для клеток, воспроизводя свойства нативной ткани. Кроме того, биологически активные агенты, такие как белки и факторы роста, включенные в состав скаффолда, необходимы для поддержания адгезии и пролиферации клеток, а также для стимуляции синтеза собственного межклеточного матрикса. С целью достижения оптимальных для регенерации скелетных мышц механических, структурных, физико-химических и биологических свойств скаффолда был разработан ряд многофункциональных биоматериалов, способных выполнять несколько важных функций, таких как воздействие на миграцию и пролиферацию клеток [9], доставка лекарственных препаратов [10] и регуляция дифференцировки стволовых клеток [11].

Одним из наиболее перспективных типов конструкций для регенерации скелетных мышц являются скаффолды, полученные на основе гидрогелей. Гидрогели представляют собой трехмерные сшитые гидрофильные полимерные матрицы с высоким содержанием воды, которые имитируют нативную водную среду организма [7, 12]. Гидрогели имеют сходство с естественным межклеточным матриксом по структуре; кроме того, полученные на их основе конструкции могут быть разной формы [4].

Биосовместимые материалы, используемые для получения скаффолдов на основе гидрогелей, должны обладать следующими характеристиками: скорость деградации и механические свойства, соответствующие нативной ткани мышцы; отсутствие токсического эффекта и низкий риск развития воспаления; способность поддерживать миграцию, адгезию и пролиферацию клеток [13, 14].

Для регенерации скелетных мышц применяется широкий спектр материалов, как природных, так и синтетических. Синтетические полимеры, такие как поли-L-молочная кислота (PLA) [15, 16], поли(L-лактид-со-гликолид) (PLGA) [16], поликапролактон [17–20], полиэтиленгликоль (ПЭГ) [21–23] и их сополимеры [24] и различные полиуретаны [25–28], являются наиболее часто используемыми материалами для тканевой инженерии мышечной ткани. Преимуществами синтетических полимеров являются простота в обработке и структурировании, возможность контроля механических свойств и скорости высвобождения биологически

активных соединений. Однако зачастую такие материалы обладают низким уровнем биосовместимости и образуют токсичные продукты резорбции либо являются небиodeградируемыми [6, 29]. Современные стратегии разработки высокоэффективных конструкций для заживления мышечных дефектов базируются на создании скаффолдов на основе природных материалов по причине сочетания их биосовместимости и биodeградируемости с образованием нетоксичных соединений [7]. Наиболее часто в роли таких материалов выступают компоненты межклеточного матрикса, такие как коллаген [30, 31], фибрин [32, 33], гиалуроновая кислота [34] и др. Также широко применяются полимеры природного происхождения: альгинат [35–37], фиброин шелка, желатин [12, 30, 38].

Несмотря на преимущества природных полимеров, создание конструкций на их основе сопряжено со множеством проблем, таких как недостаточная механическая прочность и эластичность, низкая растворимость, отсутствие стабильности в физиологических условиях и сложность в структурировании материалов. На сегодняшний день эффективные клинические подходы для восполнения обширных дефектов скелетных мышц по-прежнему включают только трансплантацию мышечных аутографтов, при этом в настоящее время проходит клинические испытания один материал, который представляет собой децеллюляризованную кожу свиньи (XenMatrix™ AB Surgical Graft, BD, США). Поэтому поиск новых материалов и разработка подходов к созданию эффективных конструкций для регенерации дефектов скелетных мышц остаются актуальными задачами тканевой инженерии.

Цель работы — разработка медицинского изделия (биоинженерного скаффолда) на основе полимерного гидрогеля для заживления обширных дефектов скелетных мышц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение биоинженерного скаффолда

Внутренний слой скаффолда представляет собой смесь 2% коллагена (Лужский завод «Белкозин», Россия), 1% гиалуроната натрия, приготовленного на 0,9% NaCl, («Платина», Россия) и раствора 10% альбумина («Ивановская областная станция переливания крови», Россия) в объемном соотношении 70:20:10 соответственно. Средний слой состоит из 2% коллагена, 1% гиалуроната натрия и 10% раствора альбумина в объемном соотношении 30:35:35. Внешний слой скаффолда состоит из 2% раствора коллагена, 1% раствора гиалуроновой кислоты и 10% раствора альбумина в объемном соотношении 10:80:10 соответственно. В качестве сшивающего агента был использован раствор, состоящий из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDC) (Macklin LLC, Китай) и N-гидроксисукцинимид (NHS) (Sigma-Aldrich, США) в соотношении 4:1. Для формирования скаффолда смесь биополимерных гидрогелей вспенивали и заливали в отпечатанные с помощью 3D-прототипирования формы, далее образцы поэтапно замораживали и высушивали в лиофильной сушке (Labconco, США).

Стерилизация

В качестве метода стерилизации была выбрана газовая низкотемпературная стерилизация этиленоксидом в соответствии с ГОСТ ISO 11135-2017¹.

Каждый образец скаффолда индивидуально заключали в двойную газопроницаемую упаковку — пленку Tyvek (DuPont de Nemours, Inc., Делавер, США). Стерилизация осуществлялась с помощью газового стерилизатора/аэрата Steri-Vac 8XL (224 л) (3M Health Care, Сент-Пол, США). Программа стерилизации № 1 по ГОСТ ISO 11135-2017: температура стерилизации — 37 °С, стерилизационная выдержка — 180 мин, концентрация этиленоксида — 100%. С целью выявления точной концентрации в камере стерилизатора осуществляли взвешивание баллона до и после стерилизации. По результатам проведенных расчетов концентрация этиленоксида непосредственно в камере должна составлять не менее $730,0 \pm 30,0$ мг/л. Аэрация образцов после стерилизации этиленоксидом стерильным воздухом проводилась 12 ч.

Сканирующая электронная микроскопия

Микроструктуру и морфологию поверхности и срезов образцов изучали с помощью микроскопа Tescan VEGA III (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), Брно, Чехия), оснащенного системой энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС; INCA Energy Oxford Instruments, Абингдон, Великобритания) для анализа химического состава. Образцы предварительно покрывали золотом по технологии Q150R Quorum Technologies (Льюс, Великобритания). Изображения поверхности материалов были получены при давлении $7,3 \times 10^{-2}$ Па в колонке и $1,5 \times 10^{-1}$ Па в камере.

Анализ механических свойств полученного скаффолда

Для определения прочностных характеристик на разрыв из полученных скаффолдов вырезали образцы гантелеобразной формы с размерами, указанными на рисунке 1. Образцы подготавливали в одно время и в одинаковых условиях. При подготовке образцов следили за тем, чтобы вся поверхность была ровной, без видимых дефектов. Подготовленные образцы помещали в физиологический раствор (0,9% раствор NaCl) при температуре 37 ± 2 °С на полчаса, после чего помещали их в зажимы испытательной машины. При закреплении следили, чтобы зажимы не скользили по образцу, не разрушали образец в месте крепления.

Прочность на разрыв и эластичность полученных материалов исследовали на испытательной машине Instron ElectroPuls E3000 (Instron, США) при скорости нагружения 5,0 мм/мин с использованием 5 образцов для каждой серии. Эксперименты проведены в физиологическом растворе (0,9% водный раствор NaCl) при температуре 37 ± 2 °С. Перед началом испытаний образцы выдерживали полчаса в физиологическом растворе при температуре 37 ± 2 °С, после чего

закрепляли в держателях. В ходе эксперимента образец растягивали вдоль его главной продольной оси, измеряя выдерживаемую нагрузку с погрешностью не более 1% от измеряемой величины.

Прочность при разрыве вычисляли по формуле (1):

$$\sigma = \frac{F \times 1000}{S} \times 100\%, \quad (1)$$

где F — растягивающая нагрузка, при которой образец разрушился (Н); S — поперечное сечение образца (мм^2); σ — прочность при разрыве (кПа).

Испытания по исследованию эластичности схожи с испытаниями на разрыв. Из образцов скаффолда также вырезали образцы гантелеобразной формы с размерами, указанными на рисунке 1. Образцы подготавливали в одно и то же время при одинаковых условиях после визуальной оценки их на целостность.

Относительное удлинение при разрыве вычисляли по формуле (2):

$$\epsilon = \frac{l_2^* - l_2}{l_2} \times 100\%, \quad (2)$$

где l_2 — изначальная длина узкой части образца (мм); l_2^* — длина узкой части образца в момент разрыва (мм); ϵ — относительное удлинение при разрыве (%).

Для определения модуля объемного сжатия как отношения приращения напряжения к соответствующему приращению относительной деформации сжатия из полученных скаффолдов вырезали образцы прямоугольной формы размерами 80 ± 2 на 10 ± 2 мм, толщина образцов составляла $4 \pm 0,5$ мм. Образцы подготавливали в одно время и в одинаковых условиях. При подготовке образцов следили за тем, чтобы вся поверхность была ровной, без видимых дефектов.

Оценка цитотоксического действия разработанных материалов в отношении клеток CCL 1 (NCTC клон 929) и CCL 163 (Balb/3T3 клон A31) с помощью флуоресцентной микроскопии

Исследование цитотоксичности полученного скаффолда было проведено согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011².

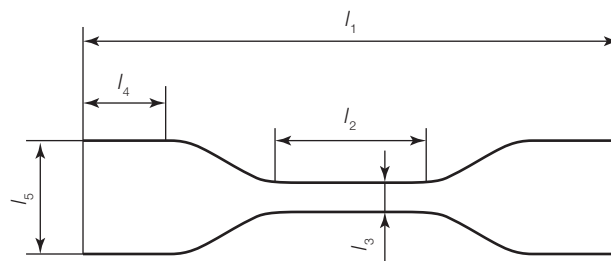


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Образец гантелеобразной формы для механических испытаний на разрыв: l_1 — общая длина ($60,0 \pm 5,0$ мм); l_2 — длина узкой части ($20,0 \pm 0,5$ мм); l_3 — ширина узкой части ($10,0 \pm 0,5$ мм); l_4 — длина для закрепления зажимов ($10,0 \pm 0,5$ мм); l_5 — общая ширина ($20,0 \pm 0,2$ мм); толщина образца — $4,0 \pm 0,5$ мм

¹ ГОСТ ISO 11135-2017 «Межгосударственный стандарт. Стерилизация медицинской продукции. Этиленоксид. Требования к разработке, валидации и текущему управлению процессом стерилизации медицинских изделий».

² ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*».

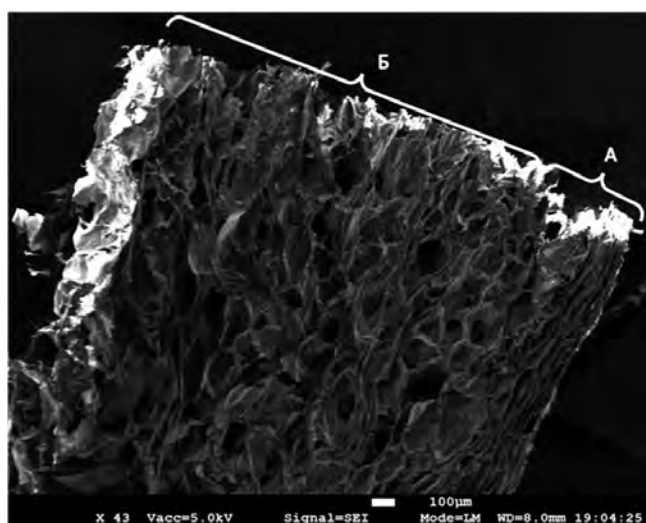
Метод основан на определении соотношения живых и погибших клеток, культивируемых на материале, путем окрашивания клеток диацетатом флуоресцеина (окрашивает цитоплазму живых клеток в зеленый цвет) и йодидом пропидия (окрашивает ядра погибших клеток в красный цвет), методом флуоресцентной или сканирующей конфокальной микроскопии.

Клетки культивировали в смеси питательных сред DMEM/F12 (Sigma-Aldrich, США) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HiMedia Laboratories, Индия), 40 мкг/мл сульфата гентамицина (Sigma-Aldrich, США) при 37 °C в условиях 5% содержания CO₂ в газовой смеси. Для анализа клетки высевали в лунки 96-луночного планшета (SPL Life Sciences, Южная Корея), содержащие образцы разработанных материалов, в концентрации 5×10^4 клеток/мл. После 24 и 96 ч инкубации на разработанном материале клетки окрашивали в среде L-15 (Sigma-Aldrich, США) с 1% эмбриональной бычьей сывороткой (HiMedia Laboratories, Индия), содержащей 1 мкг/мл диацетата флуоресцеина (Sigma-Aldrich, США) и 2 мкг/мл йодида пропидия (Sigma-Aldrich, США), в течение 25 мин при 37 °C. По истечении времени инкубации клетки промывали два раза средой L-15 с добавлением 1% эмбриональной бычьей сыворотки. Анализ живых и погибших клеток осуществляли с использованием микроскопической станции Nikon Eclipse Ti-E (Nikon, Япония) и сканирующего конфокального микроскопа TCS SP5 (Leica, Германия). Для анализа оценивали более 500 клеток.

Количество живых клеток после инкубации на разработанном материале рассчитывали в процентах относительно контроля по формуле (3):

$$\text{Количество живых клеток} = \frac{\text{ЧЖК}_\text{э}}{\text{ЧЖК}_\text{к}} \times 100\%, \quad (3)$$

где ЧЖК_э — число живых клеток после инкубации на разработанном материале; ЧЖК_к — число живых клеток в контрольных условиях (не инкубировавшихся на разработанном материале).



Снимок подготовлен авторами

Рис. 2. Микроструктура образца биоинженерного скаффолда: А — верхний слой; Б — средний слой (сканирующая электронная микроскопия, ув. ×43)

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием языков программирования Python 3 (версия 3.9.16) и R (версия 4.3.0) в средах разработки Spyder (версия 5.4.1) и RStudio (версия 2023.03.0+386) соответственно, с применением пакетов Pandas (версия 1.5.3), Numpy (версия 1.23.5), Scipy (версия 1.10.0) и PMCMRplus (версия 1.9.10). Результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Опыты проводили не менее чем в трех повторях ($n \geq 3$). Статистическую значимость отличий определяли с помощью одностороннего дисперсионного анализа ANOVA с последующим множественным сравнением Холма – Сидака, критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования был получен пористый биоинженерный скаффолд, который представляет собой слоистую конструкцию на основе комбинации натуральных полимеров, коллагена и гиалуроната натрия с добавлением EDC и NHS для формирования слоев с различными сроками резорбции и протеолитической деградациии [40]. Добавление сшивающих агентов в том числе необходимо ввиду того, что коллагеновые скаффолды обладают низкими показателями механической прочности и структурной стабильности при гидратации, что ограничивает их применение в определенных тканях.

Пористая структура образцов скаффолда была получена с помощью комбинации методов послойной заливки / формования вспененных полимеров и последующей пошаговой заморозки.

В ходе анализа микроструктуры с использованием СЭМ было выявлено, что полимерные скаффолды обладают многослойной пористой губчатой структурой. Выявлено (рис. 2), что средний слой толщиной $1,2 \pm 0,1$ мм имел крупную равномерную взаимосвязанную пористость, форма пор была близка к сферической, размер 100–150 мкм, толщина стенок полимерного каркаса менее 5 мкм. Верхний слой толщиной 300–500 мкм имел более плотную слоистую структуру, толщина стенок полимерного каркаса менее 2 мкм, форма пор щелевидная, размером до 200 мкм в длину и 50 мкм в ширину. В сравнении с центральным слоем наблюдали значительно меньше взаимосвязанности пор, также практически отсутствовала канальная структура, а поры в основном были изолированы друг от друга стенками полимера. Такая архитектура конструкции была достигнута за счет криоструктурирования путем пошаговой заморозки образца, что согласуется с литературными данными [41].

Для последующих экспериментов был подобран протокол стерилизации разработанной конструкции с помощью этиленоксида. Данный метод является наиболее подходящим способом для полимерных имплантируемых изделий [42].

Были проведены исследования по оценке механических свойств полученного скаффолда: прочность на разрыв составила $50 \pm 0,5$ кПа, относительное удлинение — $26 \pm 6\%$. Более того, было показано,

что стерилизация не оказывала влияния на показатели прочности и относительное удлинение (рис. 3). Также стоит отметить, что данные значения показателей механической прочности обеспечивали проведение хирургических манипуляций, что особенно важно при проведении дальнейших исследований *in vivo* [43].

Исследование цитотоксичности *in vitro* является критическим первым этапом оценки безопасности любых медицинских изделий. Это позволяет исключить потенциально опасные материалы на ранних стадиях, минимизируя риски для живых организмов и сокращая количество последующих испытаний на животных. В результате проведенного исследования цитотоксического действия образцов пористого биоинженерного скаффолда было показано отсутствие цитотоксического действия полученной конструкции (рис. 4). Статистически значимых различий в количестве

погибших клеток относительно контрольных условий на всех сроках наблюдений (24 и 96 ч) выявлено не было. Цитотоксичные компоненты (продукты деградации, остаточные мономеры) провоцируют клеточный стресс, что в живом организме ведет к хроническому воспалению и фиброзу вместо регенерации ткани *de novo*. Скелетная мышечная ткань обладает ограниченными ресурсами для самовосстановления при объемных повреждениях [44]. Отсутствие цитотоксичности позволяет заключить, что имплантат не будет подавлять пролиферацию и миграцию миобластов и сателлитных клеток, необходимых для формирования новых мышечных волокон [45].

Полученные результаты стали объектом заявки на государственную регистрацию интеллектуальной собственности: получен патент на изобретение «Способ получения биоинженерного скаффолда на основе гидрогеля» [46].

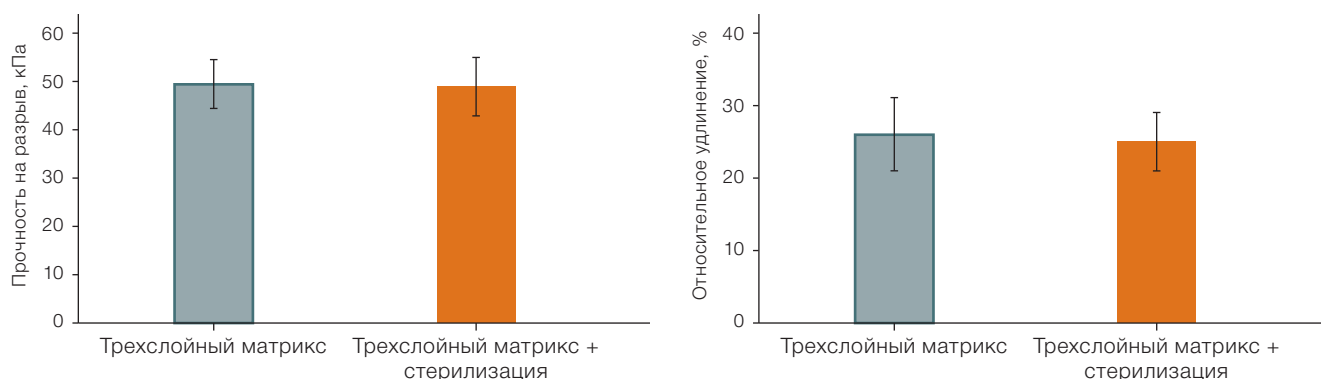


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Прочность на разрыв и относительное удлинение образцов биоинженерного скаффолда

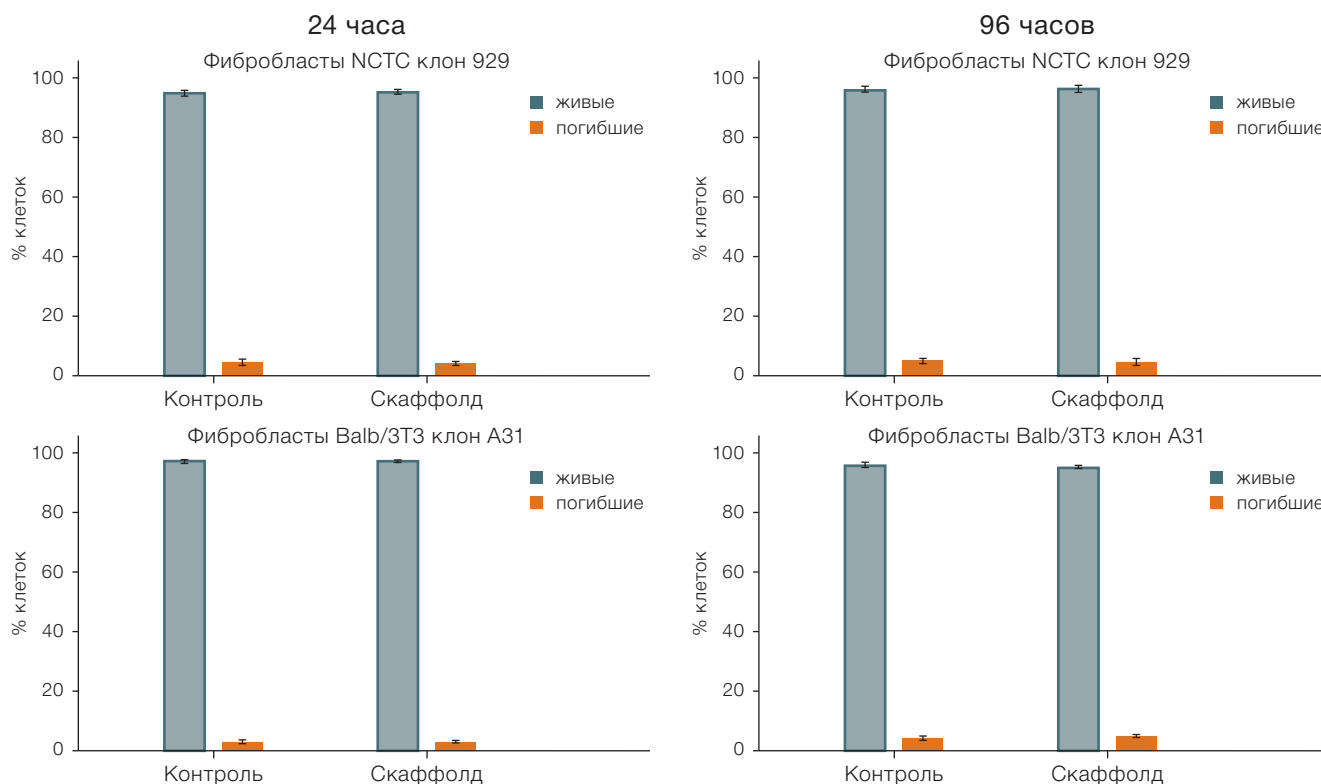


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Оценка цитотоксичности биоинженерного скаффолда

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан пористый биоинженерный скаффолд на основе смеси природных полимеров. Пористая структура образцов скаффолда была получена с помощью комбинации методов послойной заливки / формования с пошаговой заморозкой и контролем структуры с последующим лиофильным высушиванием. Подобран протокол стерилизации разработанной конструкции с помощью этиленоксида, а также было продемонстрировано отсутствие влияния процесса стерилизации на показатели

прочности и относительное удлинение. В результате проведенных *in vitro* тестов на клетках мышечных фибробластов Balb/3T3 клон A31 и NCTC клон 929 было установлено, что разработанный биоинженерный скаффолд не оказывал цитотоксического действия. Разрабатываемые методы создания биосовместимых конструкций на основе полимерного гидрогеля и способы их модификации позволяют расширить спектр препаратов, доступных для клинического применения, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов и снижению инвалидизации населения.

Литература / References

- Alarcin E, Bal-Öztürk A, Avci H, Ghorbanpoor H, Dogan Guzel F, Akpek A, et al. Current Strategies for the Regeneration of Skeletal Muscle Tissue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5929. <https://doi.org/10.3390/ijms22115929>
- Forcina L, Cosentino M, Musarò A. Mechanisms Regulating Muscle Regeneration: Insights into the Interrelated and Time-Dependent Phases of Tissue Healing. *Cells*. 2020;9(5):1297. <https://doi.org/10.3390/cells9051297>
- Zhou L, Ge J, Wang M, Chen M, Cheng W, Ji W, et al. Injectable muscle-adhesive antioxidant conductive photo-thermal bioactive nanomatrix for efficiently promoting full-thickness skeletal muscle regeneration. *Bioactive Materials*. 2021;6:1605–17. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.11.005>
- Lev R, Seliktar D. Hydrogel biomaterials and their therapeutic potential for muscle injuries and muscular dystrophies. *Interface*. 2018;15(138):20170380. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0380>
- Mei X, Cheng K. Recent Development in Therapeutic Cardiac Patches. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:610364. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.610364>
- Nakayama KH, Shayan M, Huang NF. Engineering Biomimetic Materials for Skeletal Muscle Repair and Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*. 2019;8(5):1801168. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801168>
- Fischer KM, Scott TE, Browe DP, McGaughey TA, Wood C, Wolyniak MJ, et al. Hydrogels for Skeletal Muscle Regeneration. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2021;7:353–61. <https://doi.org/10.1007/s40883-019-00146-x>
- Smoak MM, Mikos AG. Advances in biomaterials for skeletal muscle engineering and obstacles still to overcome. *Materials Today Bio*. 2020;7:100069. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100069>
- Basurto IM, Mora MT, Gardner GM, Christ GJ, Callari SR. Aligned and electrically conductive 3D collagen scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Biomaterials Science*. 2021;9:4040–53. <https://doi.org/10.1039/D1BM00147G>
- Cezar CA, Mooney DJ. Biomaterial-based delivery for skeletal muscle repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;84:188–97. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.09.008>
- Xing F, Li L, Zhou C, Long C, Wu L, Lei H, et al. Regulation and Directing Stem Cell Fate by Tissue Engineering Functional Microenvironments: Scaffold Physical and Chemical Cues. *Stem Cells International*. 2019;2019:180925. <https://doi.org/10.1155/2019/2180925>
- Camci-Unal G, Annabi N, Dokmeci MR, Liao R, Khademhosseini A. Hydrogels for cardiac tissue engineering. *NPG Asia Materials*. 2014;6:e99. <https://doi.org/10.1038/am.2014.19>
- Pollet BE, Rathbone CR, Wenke JC, Guda T. Natural polymeric hydrogel evaluation for skeletal muscle tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*. 2018;106:672–9. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33859>
- Boso D, Maghin E, Carraro E, Giagante M, Pavan P, Piccoli M. Extracellular Matrix-Derived Hydrogels as Biomaterial for Different Skeletal Muscle Tissue Replacements. *Materials*. 2020;13(11):2483. <https://doi.org/10.3390/ma13112483>
- Rico P, Rodrigo-Navarro A, Salmerón-Sánchez M. Borax-Loaded PLLA for Promotion of Myogenic Differentiation. *Tissue Engineering Part A*. 2015;21:2662–72. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2015.0044>
- Levenberg S, Rouwkema J, Macdonald M, Garfein ES, Kohane DS, Darland DC, et al. Engineering vascularized skeletal muscle tissue. *Nature Biotechnology*. 2005;23:879–84. <https://doi.org/10.1038/nbt1109>
- Wolf MT, Dearth CL, Sonnenberg SB, Lobo EG, Badylak SF. Naturally derived and synthetic scaffolds for skeletal muscle reconstruction. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;84:208–21. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.011>
- Ostrovikov S, Salehi S, Costantini M, Suthiwanich K, Ebrahimi M, Sadeghian RB, et al. 3D Bioprinting in Skeletal Muscle Tissue Engineering. *Small*. 2019;15:1805530. <https://doi.org/10.1002/sml.201805530>
- Apsite I, Uribe JM, Posada AF, Rosenfeldt S, Salehi S, Ionov L. 4D biofabrication of skeletal muscle microtissues. *Biofabrication*. 2020;12:015016. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab4ccc4>
- Kook YM, Hwang S, Kim H, Rhee KJ, Lee K, Koh WG. Cardiovascular tissue regeneration system based on multiscale scaffolds comprising double-layered hydrogels and fibers. *Scientific Reports*. 2020;10:20321. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77187-8>
- Salimath AS, García AJ. Biofunctional hydrogels for skeletal muscle constructs. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2016;10:967–76. <https://doi.org/10.1002/term.1881>
- Han WM, Mohiuddin M, Anderson SE, García AJ, Jang YC. Co-delivery of Wnt7a and muscle stem cells using synthetic bioadhesive hydrogel enhances murine muscle regeneration and cell migration during engraftment. *Acta Biomaterialia*. 2019;94:243–52. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.025>
- Han WM, Anderson SE, Mohiuddin M, Barros D, Nakhai SA, Shin E, et al. Synthetic matrix enhances transplanted satellite cell engraftment in dystrophic and aged skeletal muscle with comorbid trauma. *Science Advances*. 2018;4:eaar4008. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar4008>
- Xie M, Wang L, Guo B, Wang Z, Chen YE, Ma PX. Ductile electroactive biodegradable hyperbranched polylactide copolymers enhancing myoblast differentiation. *Biomaterials*. 2015;71:158–67. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.042>
- Riboldi SA, Sampaolesi M, Neuenschwander P, Cossu G, Mantero S. Electrospun degradable polyesterurethane membranes: potential scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Biomaterials*. 2005;26:4606–15. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.11.035>
- Naureen B, Haseeb ASMA, Basirun WJ, Muhamad F. Recent advances in tissue engineering scaffolds based on polyurethane and modified polyurethane. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;118:112228. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.112228>
- Ergene E, Yagci BS, Gokyer S, Eyidogan A, Aksoy EA, Yilgor Huri P. A novel polyurethane-based biodegradable elastomer as a promising material for skeletal muscle tissue

- engineering. *Biomedical Materials*. 2019;14:025014. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab007a>
28. Jamadi ES, Ghasemi-Mobarakeh L, Morshed M, Sadeghi M, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Synthesis of polyester urethane urea and fabrication of elastomeric nanofibrous scaffolds for myocardial regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2016;63:106–16. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.02.051>
 29. Liu J, Saul D, Böker KO, Ernst J, Lehman W, Schilling AF. Current Methods for Skeletal Muscle Tissue Repair and Regeneration. *BioMed Research International*. 2018;2018:984879. <https://doi.org/10.1155/2018/1984879>
 30. McLaughlin S, McNeill B, Podrebarac J, Hosoyama K, Sedlakova V, Cron G, et al. Injectable human recombinant collagen matrices limit adverse remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction. *Nature Communications*. 2019;10:4866. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12748-8>
 31. Feng M, Liu X, Hou X, Chen J, Zhang H, Song S, et al. Specific angiogenic peptide binding with injectable cardiac ECM collagen gel promotes the recovery of myocardial infarction in rat. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2020;108:1881–9. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36951>
 32. Liu J, Xu HHK, Zhou H, Weir MD, Chen Q, Trotman CA. Human umbilical cord stem cell encapsulation in novel macroporous and injectable fibrin for muscle tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2013;9:4688–97. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.009>
 33. Melly L, Grosso A, Stanciu Pop C, Yu-Hsuan C, Nolleaux M, Schachtrup C, et al. Fibrin hydrogels promote scar formation and prevent therapeutic angiogenesis in the heart. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2020;14:1513–23. <https://doi.org/10.1002/term.3118>
 34. Le LV, Mohindra P, Fang Q, Sievers RE, Mkrtchjan MA, Solis C, et al. Injectable hyaluronic acid based microrods provide local micromechanical and biochemical cues to attenuate cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Biomaterials*. 2018;169:11–21. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.03.042>
 35. Stilhano RS, Madrigal JL, Wong K, Williams PA, Martin PKM, Yamaguchi FSM, et al. Injectable alginate hydrogel for enhanced spatiotemporal control of lentivector delivery in murine skeletal muscle. *Journal of Controlled Release*. 2016;237:42–9. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.047>
 36. Fang R, Tian W, Chen X. Synthesis of Injectable Alginate Hydrogels with Muscle-Derived Stem Cells for Potential Myocardial Infarction Repair. *Applied Sciences*. 2017;7:252. <https://doi.org/10.3390/app7030252>
 37. Feng J, Wu Y, Chen W, Li J, Wang X, Chen Y, et al. Sustained release of bioactive IGF-1 from a silk fibroin microsphere-based injectable alginate hydrogel for the treatment of myocardial infarction. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8:308–15. <https://doi.org/10.1039/C9TB01971E>
 38. Theus AS, Tomov ML, Cetnar A, Lima B, Nish J, McCoy K, et al. Biomaterial approaches for cardiovascular tissue engineering. *Emergent Materials*. 2019;2:193–207. <https://doi.org/10.1007/s42247-019-00039-3>
 39. Fischer KM, Scott TE, Browe DP, McGaughey TA, Wood C, Wolyniak MJ, et al. Hydrogels for Skeletal Muscle Regeneration. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2021;7(3):353–61. <https://doi.org/10.1007/s40883-019-00146-x>
 40. Shepherd DV, Shepherd JH, Ghose S, Kew SJ, Cameron RE, Best SM. The process of EDC-NHS Cross-linking of reconstituted collagen fibres increases collagen fibrillar order and alignment. *APL Materials*. 2015;3(1):014902. <https://doi.org/10.1063/1.4900887>
 41. Seifert A, Gruber J, Gbureck U, Groll J. Morphological Control of Freeze-Structured Scaffolds by Selective Temperature and Material Control in the Ice-Templating Process. *Advanced Engineering Materials*. 2022;24:2100860. <https://doi.org/10.1002/adem.202100860>
 42. Krug N, Zarges JC, Heim HP. Influence of Ethylene Oxide and Gamma Irradiation Sterilization Processes on the Properties of Poly-L-Lactic-Acid (PLLA) Materials. *Polymers*. 2023;15(16):3461. <https://doi.org/10.3390/polym15163461>
 43. Липатов ВА, Денисов АА, Кудрявцева ТН, Ванина АС, Руссу ЕВ, Прасолов НД. Оценка эксплуатационных свойств полимерных тканеинженерных матриц на основе коллагена in vitro. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(3):76–82. Lipatov VA, Denisov AA, Kudryavtseva TN, Vanina AS, Russu EV, Prasolov ND. In Vitro Assessment of the Performance of Collagen-Based Polymer Matrices for Tissue Engineering. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(3):76–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-76-82>
 44. Forcina L, Miano C, Pelosi L, Musarò A. An Overview about the Biology of Skeletal Muscle Satellite Cells. *Current Genomics*. 2019;20(1):24–37. <https://doi.org/10.2174/1389202920666190116094736>
 45. Geddes L, Themistou E, Burrows JF, Buchanan FJ, Carson L. Evaluation of the in vitro cytotoxicity and modulation of the inflammatory response by the bioresorbable polymers poly(D,L-lactide-co-glycolide) and poly(L-lactide-co-glycolide). *Acta Biomaterialia*. 2021;134:261–75. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.049>
 46. Юдин СМ, Кескинов АА, Макаров ВВ, Юдин ВС, Боброва ММ, Лусс АЛ и др. Способ получения биоинженерного скаффолда на основе гидрогеля. Патент Российской Федерации № 2822730; 2024. Yudin SM, Keskinov AA, Makarov VV, Yudin VS, Bobrova MM, Luss AL, et al. Method of producing bioengineered scaffold based on hydrogel. Patent of Russian Federation No. 2822730; 2024 (In Russ.). EDN: [MMESIO](https://mmesio)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.М. Боброва — администрирование проекта; А.Л. Лусс — методология эксперимента; П.П. Куликов — концептуализация данных; И.С. Фадеева — написание черновика рукописи и ее редактирование; А.С. Сенотов — проведение исследования; В.В. Минайчев — написание черновика рукописи; А.Ю. Тетерина — верификация данных; М.И. Кобякова — формальный анализ; А.А. Кескинов — руководство исследованием.

Об авторах:

Боброва Мария Михайловна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8923-9805>
Лусс Анна Леонидовна, канд. хим. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-0252>
Куликов Павел Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5221-7613>
Фадеева Ирина Сергеевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1709-9970>
Сенотов Анатолий Сергеевич, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1607-0057>
Минайчев Владислав Валентинович, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8498-4566>
Тетерина Анастасия Юрьевна, канд. техн. наук, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1405-2607>
Кобякова Маргарита Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6846-9994>
Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-425>

УДК 616.74-089.844:611.018.62:546.82:677.53



ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО БИОИНТЕРФЕЙСА ПРИ ИНТЕГРАЦИИ ТРИКОТАЖНОЙ НИКЕЛИД-ТИТАНОВОЙ СЕТКИ В ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТУЮ МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ

Е.Б. Топольницкий^{1,2✉}, Н.А. Шефер^{1,2}, Е.С. Марченко², Т.И. Фомина³, А.С. Гарин²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

³ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Введение. Повреждения скелетных мышц различной локализации остаются актуальной клинической проблемой, требующей разработки биосовместимых имплантов, обеспечивающих полноценную регенерацию и восстановление функции мышечной ткани.

Цель исследования. Оценка безопасности и эффективности применения трикотажного никелида титана после имплантации в поперечнополосатую мышечную ткань на *in vivo* модели механического воздействия.

Материал и методы. Исследование выполнено на 30 крысах Wistar массой 400–500 г возрастом 70–90 сут. Апробировали опытный образец имплантационного материала в виде трикотажно-вязаной ленты, выполненной из сверхэластичной TiNi проволоки марки ТН-10. Животных распределяли по группам: группа «А» ($n = 10$) — металлтрикотаж в виде вязаной ленты из низкомодульной сверхэластичной никелид-титановой (TiNi) проволоки диаметром 40 мкм имплантировали в зону окончательного дефекта мышцы передней брюшной стенки; группа «Б» ($n = 10$) — имплантация образца в зону рассеченной париетальной брюшины под левым куполом диафрагмы; группа «В» ($n = 10$) — имплантация образца под мышцу передней поверхности шеи. Лабораторных животных выводили из эксперимента на 14, 30, 60 и 90 сут после имплантации металлтрикотажа. Биointерфейс металлтрикотажа и скелетной мышечной ткани оценивали на основе гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии в условиях хронического эксперимента на лабораторных животных. Исследования проведены с использованием микроскопа Axio Lab.A1, видеокамеры AxioCamERc 5s и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8.

Результаты. На 14 сут в зоне имплантации во всех группах выявлено появление тонкого слоя вновь образованной соединительной ткани. На 30, 60 и 90 сут эксперимента в исследуемых группах наблюдали тенденцию к более плотному врастанию коллагеновых волокон с формированием пучков вокруг TiNi проволоки. На 60 сут зафиксировано формирование мышечных почек и волокон. На 90 сут в зоне имплантации определялся зрелый тканевой регенерат, включающий мышечные волокна и металлтрикотаж, между которыми были расположены фиброциты, фибробласты, пучки коллагеновых волокон и кровеносные сосуды.

Выводы. Металлтрикотаж из TiNi проволоки безопасен, биосовместим и способствует репаративной регенерации скелетной мышечной ткани в различных биомеханических условиях. Материал перспективен для хирургического лечения дефектов скелетной мышечной ткани и требует дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: репаративная регенерация; скелетная мышечная ткань; никелид титана; металлтрикотаж; имплант

Для цитирования: Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С., Фомина Т.И., Гарин А.С. Особенности локального биоинтерфейса при интеграции трикотажной никелид-титановой сетки в поперечнополосатую мышечную ткань. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):250–257. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-425>

Финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования и науки Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2025-607 от 01.07.2025).

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 732 от 06.10.2020).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Топольницкий Евгений Богданович topolnitskiy.eb@ssmu.ru

Статья поступила: 05.11.2025 **После доработки:** 26.01.2026 **Принята к публикации:** 02.02.2026 **Online first:** 21.02.2026

FEATURES OF A LOCAL BIOINTERFACE FORMED UPON INTEGRATION OF A KNITTED NICKEL-TITANIUM MESH INTO STRIATED MUSCLE TISSUE

Evgeniy B. Topolnitskiy^{1,2✉}, Nikolay A. Shefer^{1,2}, Ekaterina S. Marchenko², Tatyana I. Fomina³, Aleksandr S. Garin²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Tomsk State University, Tomsk, Russia

³ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Introduction. Injuries to skeletal muscles at various sites remain a pressing clinical problem, necessitating the development of biocompatible implants that enable full regeneration and functional restoration of muscle tissue.

Objective. Assessment of the safety and efficacy of a knitted nickel–titanium fabric following its implantation into striated muscle tissue in an *in vivo* model of mechanical loading.

Materials and methods. The study was performed on 30 Wistar rats weighing 400–500 g aged 70–90 days. An implantable material made from a low-modulus superelastic TiNi wire with a diameter of 40 μm, grade TN-10, was tested. An experimental specimen was prepared in the

© Е.Б. Топольницкий, Н.А. Шефер, Е.С. Марченко, Т.И. Фомина, А.С. Гарин, 2026

form of a warp-knitted tape. The animals were divided into the following groups. In group "A" ($n = 10$), the material under test was implanted into the area of a fenestrated defect of the anterior abdominal wall muscle. In group "B" ($n = 10$), the material was implanted into the area of the dissected parietal peritoneum under the left dome of the diaphragm. In group "C" ($n = 10$), the material was implanted under the muscles of the anterior neck surface. The laboratory animals were withdrawn from the experiment following 14, 30, 60, and 90 days after implantation of the metal-knit fabric. The biointerface between the metal-knit fabric and skeletal muscle tissue was assessed based on histological examination and scanning electron microscopy in the setting of a long-term experiment on laboratory animals. The research was conducted using an Axio Lab.A1 microscope, an AxioCam ERc 5s camera, and the AxioVision Rel. 4.8 software.

Results. Across all test groups, on day 14 post-implantation, a thin layer of newly formed connective tissue in the implantation area was observed. On days 30, 60, and 90 of the experiment, a trend toward denser ingrowth of collagen fibers was noted, with the formation of bundles around the NiTi wire. The formation of muscle buds and fibers was recorded on day 60. By day 90, a mature tissue regenerate in the implantation zone had been identified. This regenerate consisted of muscle fibers and the metal-knit fabric, between which fibrocytes, fibroblasts, bundles of collagen fibers, and blood vessels were located.

Conclusions. The NiTi wire-based metal-knit fabric is a safe, biocompatible material, which promotes the reparative regeneration of skeletal muscle tissue under various biomechanical conditions. This material holds promise for the surgical treatment of skeletal muscle tissue defects, thus deserving further clinical studies.

Keywords: reparative regeneration; skeletal muscle tissue; nickel-titanium alloy; metal-knit fabric; implant

For citation: Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S., Fomina T.I., Garin A.S. Features of a local biointerface formed upon integration of a knitted nickel–titanium mesh into striated muscle tissue. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):250–257. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-425>

Funding: the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2025-607 dated 01.07.2025).

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles set forth in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Siberian State Medical University (minutes No. 732 dated 06.10.2020).

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

✉ Evgeniy B. Topolnitskiy topolnitskiy.eb@ssmu.ru

Received: 5 Nov. 2025 **Revised:** 26 Jan. 2026 **Accepted:** 2 Feb. 2026 **Online first:** 21 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

В военных конфликтах и чрезвычайных ситуациях, спортивной и повседневной жизни в результате механического воздействия или избыточной физической нагрузки у человека может возникнуть нарушение целостности мышц грудной клетки или конечностей. Степень тяжести полученной травмы влияет на последующие лечение и сроки реабилитации. Мышца может травмироваться в области ее основания, сухожилия, мышечного брюшка и мышечно-сухожильного перехода, что приводит к разрыву волокон, воспалению и нарушению ее сократительной функции [1–4]. В хирургической практике наиболее частыми являются ятрогенные повреждения поперечнополосатой мышечной ткани, возникающие на этапе оперативного доступа при диссекции мягких тканей с неизбежным нарушением целостности перимизия и разьединением мышечных волоконных пучков [5, 6].

Красные, промежуточные и белые мышечные волокна сочетаются во всех скелетных мышцах человека с преобладанием какого-либо типа, определяющего скорость реагирования и сокращения. Красные мышечные волокна отличаются медленными сокращениями и устойчивы к утомлению, тогда как белые мышечные волокна быстро реагируют, сокращаются и утомляются. При разрыве небольшого количества мышечных волокон на их концах образуются мышечные почки, которые впоследствии соединяются, тем самым заполняя зону повреждения. Другой механизм развития репаративной регенерации после повреждения при обширных дефектах мышц зависит от наличия определенных условий и характеризуется выраженной пролиферацией миосателлитов, их миграцией

в область дефекта с формированием новых миотрубок. Данный процесс начинается при отсутствии фибробластов в зоне регенерации и сохраненной двигательной иннервации мышечных волокон, в противном случае формируется грубый соединительнотканый рубец [7–9]. Для предотвращения фиброза и рубцевания в зоне хирургической травмы, приводящих к нарушению функции мышцы, применяют биологические и синтетические импланты, разработка и клиническое внедрение которых активно ведется в научных центрах мира, включая Россию. Имеются сведения об использовании пористых и сетчатых материалов из сплавов металлов, гидрогеля на основе гиалуроновой кислоты, губчатого биоматериала, полипропилена, политетрафторэтилена Gore-Tex, пролена, композита Parietex Composite и др. [10–12].

Сплавы на основе никелида титана (TiNi) вызывают интерес в перспективе их применения в травматологии и ортопедии, реконструктивной торакоабдоминальной хирургии и в качестве скаффолдов в регенеративной медицине. Этот интерес обусловлен в первую очередь биосовместимостью имплантов. Предшествующие исследования показывают, что импланты из металлтрикотажа на основе TiNi проволоки обладали достаточной эластичностью для воспроизведения контуров биологических тканей и высокой устойчивостью к длительным циклическим нагрузкам, а также обеспечивали формирование прочного единого тканевого регенерата в поврежденной области [13–15]. Морфологические изменения при использовании TiNi импланта для интеграции в скелетную мышечную ткань различной локализации с отличающейся физической нагрузкой ранее не были описаны.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность применения трикотажного никелида-титана после имплантации в поперечнополосатую мышечную ткань на *in vivo* модели механического воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 30 сертифицированных крысах-самцах породы Wistar массой 400–500 г и возрастом 70–90 сут в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Животные содержались в стандартных условиях вивария¹. До начала эксперимента животных выдерживали на двухнедельном карантине в условиях вивария с учетом требований к их содержанию. Поддерживался 12-часовой цикл освещения, корм и вода выдавались *ad libitum*. В каждой клетке находилось не более двух особей. Регистрировали массу тела животного во всех группах перед операцией

и затем по окончании эксперимента перед эвтаназией.

В ходе эксперимента апробировали опытный образец имплантационного материала в виде трикотажно-вязаной ленты, выполненной из сверхэластичной TiNi проволоки марки TH-10 (рис. 1). Имплант был изготовлен в лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Металлотрикотажная лента представляет собой сетчатую структуру из биологически инертной коррозионно-стойкой TiNi проволоки диаметром 40 мкм с размерами ячеек 0,3–3,5 мм (рис. 2). Проволока на основе TiNi представляет собой композиционный материал, характеризующийся наличием наружного шероховатого слоя толщиной до 1 мкм.

Основовязаная структура металлотрикотажа обеспечивает нераспускаемость и неосыпаемость краев, а специфическое переплетение придает полностью стабильность размеров и ограниченную равномерную растяжимость во всех направлениях. Для формирования трикотажного рукава и ленты тонкая TiNi проволока вязалась на кругловязальной машине Rishikesh Wire (Rishikesh Electromatic Pvt. Ltd., Индия). Круговое плетение формировало замкнутую трубчатую структуру с регулярным рисунком петель, что облегчало последующую технологическую трансформацию и обеспечивало изотропию механических свойств в плоскости полотна. После вязки заготовка подвергалась стабилизирующему отжигу, а для придания металлотрикотажу формы ленты металлотрикотажный рукав подвергали горячей прокатке при температуре 500 °C, формируя симметричную двухслойную структуру с заданной разреженностью и топологией ячеек, что играет ключевую роль в его функциональных свойствах.

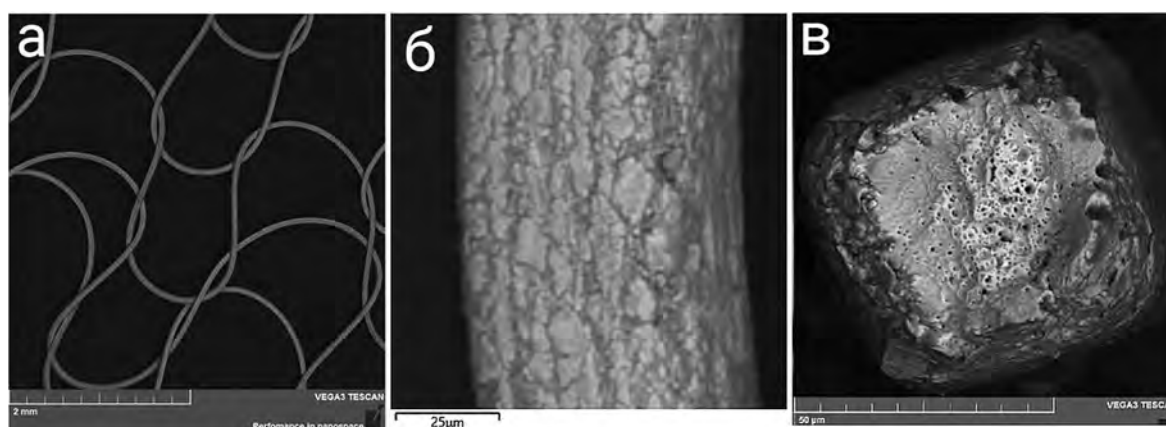
Периоперационное ведение животных в группах не различалось, кроме области выполнения хирургического вмешательства.

Животные были распределены на три группы:



Фотография выполнена авторами

Рис. 1. Металлотрикотаж из никелид-титановой проволоки: а — общий вид двухслойной ленты; б — геометрическая модель однослойного образца



Снимки выполнены авторами

Рис. 2. Пространственная и морфологическая структура металлотрикотажа из проволоочного никелида титана: а — трикотажно-вязаная структура однослойного образца при растровой электронной микроскопии (×50); б — шероховатая поверхность (×2500); в — поперечный срез TiNi проволоки при сканирующей электронной микроскопии (×2500)

¹ ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартинформ; 2019.

- группа «А» ($n = 10$) — TiNi металлтрикотаж имплантировали в торакоабдоминальный дефект к мышцам передней брюшной стенки;
- группа «Б» ($n = 10$) — TiNi металлтрикотаж имплантировали к рассеченной париетальной брюшине под левым куполом диафрагмы;
- группа «В» ($n = 10$) — TiNi металлтрикотаж имплантировали претрахеально под мышцы передней поверхности шеи.

Имплантаты устанавливали в скелетные мышцы, различающиеся по уровню естественной физиологической нагрузки и характеру сократительной активности, без применения дополнительных внешних нагрузок на животных. Такой выбор мест имплантации был обусловлен задачей моделировать различные физиологические биомеханические условия функционирования импланта в пределах одной экспериментальной серии.

Лабораторных животных в условиях золетил-ксилаинового наркоза фиксировали на операционном столе, сбрасывали шерсть и обрабатывали антисептиком область операции.

В группе «А» выполняли срединную лапаротомию и внеплеврально резецировали мечевидный отросток и мышечно-апоневротический участок передней брюшной стенки. Пострезекционный торакоабдоминальный дефект замещали металлтрикотажной лентой и фиксировали ее по периметру непрерывным швом полипропиленовой 4/0 атравматичной нитью. В группе «Б» после лапаротомии и рассечения париетальной брюшины под левым куполом диафрагмы укладывали ленту без дополнительной фиксации. В группе «В» после разреза по передней поверхности шеи и разведения мышц помещали претрахеально металлтрикотаж под глубокие мышцы. Операционную рану ушивали наглухо викрил 4/0 атравматичной нитью.

После оперативного вмешательства всех животных размещали в индивидуальные клетки (VELAZ, Чехия). Для оценки общего состояния животных проводили ежедневную регистрацию данных клинического осмотра в течение всего периода наблюдения. Оценивали характер экскреции, состояние шерсти, кожных покровов и слизистых оболочек, аппетит, дыхание, подвижность, нервно-мышечную возбудимость, походку, агрессивность, миоз/мидриаз/экзофтальм и др. (СОП: ЦДИ-СВ-008). В послеоперационном периоде в течение 5 дней каждому животному проводили профилактику инфекционных осложнений Энрофлоксацином (ООО «АПИ-САН», Россия) *per os* с питьевой водой в дозе 15 мг/кг м.т.; препарат предварительно разводили в 200 мл питьевой воды. Для анальгезии в первые двое суток после имплантации животные получали Кетопрофен («ВИК — здоровье животных», Беларусь) подкожно в дозировке 5 мг/кг м.т. 1 раз в сутки.

Лабораторных животных выводили из эксперимента на 14, 30, 60 и 90 сут после имплантации металлтрикотажа ингаляцией углекислого газа в соответствии со стандартной операционной процедурой учреждения (СОП: ЦДКИ-ПДИ-023). Биологический препарат извлекали с окружающими тканями для макроскопического анализа. Для гистологического исследования забирали фрагменты поперечнополосатой мышечной

ткани и окружающей соединительной ткани непосредственно из зоны имплантации, а также из визуально неизменной мышечной ткани на расстоянии не менее 10 мм от края импланта, что использовали в качестве внутреннего контроля. Биологические образцы, включающие тканевой регенерат (поперечнополосатую мышечную ткань с прилежащей соединительной тканью) в зоне имплантации, фиксировали в 10% нейтральном формалине. После завершения фиксации регенерат прецизионно отделяли по границе с сетчатым металлтрикотажным имплантом, поскольку металлическая проволока не поддается стандартной гистологической проводке и резке. Оставшуюся часть обезвоживали, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону (на соединительную ткань).

Для морфологического исследования использовали микроскоп Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с помощью видеокамеры AxioCamERc 5s (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Анализ особенностей интегрирования тканей с сетчатой структурой металлтрикотажа проводили с применением аналитического сканирующего электронного микроскопа Teskan Mira (Брно, Чехия). После предварительной фиксации в 10% растворе нейтрального формалина выделяли фрагменты тканей с имплантированными образцами материала. После сублимационной сушки образцы устанавливали на токопроводящий углеродный скотч в камере сканирующего электронного микроскопа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

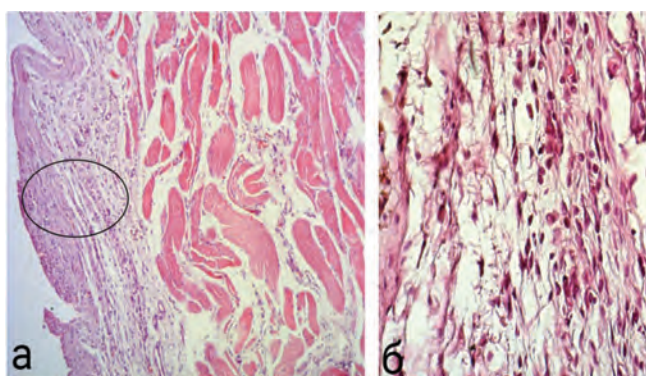
У всех лабораторных животных послеоперационные раны зажили первичным натяжением. На 14 сут и последующие контрольные точки в группах «А» и «В» визуальной деформации прилежащих анатомических структур к импланту не зафиксировано. При макроскопическом исследовании при аутопсии по мере увеличения длительности эксперимента с момента имплантации прослеживалась тенденция к более плотному сращению импланта с прилежащими мышечными тканями в группах «А» и «Б».

На 14 сут во всех группах отмечалась нежная прослойка соединительной ткани между имплантом и мышечными структурами. В группе «В» на 14 и 30 сут металлтрикотаж и мышцы шеи легко между собой разделялись вследствие отсутствия между ними плотного сращения. Во все сроки в группах исследования не зафиксировано миграции сетчатого импланта. В отдаленные сроки в группе «Б» отмечено, что тканевой регенерат в области импланта был малоподвижен за счет более плотного приращения, но это в целом не ограничивало подвижность диафрагмы. На 60 и 90 сут в группе «В» металлтрикотаж был более плотно приращен к шейным мышцам в сравнении с ранними сроками исследования.

Гистологическое исследование биологических образцов из групп «А» и «Б» на 14 сут после имплантации выявило между металлтрикотажем и поперечнополосатыми мышечными волокнами сформированный

пласт молодой соединительной ткани с мелкими новообразованными кровеносными сосудами и коллагеновыми волокнами (рис. 3). В те же сроки во всех группах наблюдали преимущественно лимфо-макрофагальную воспалительную инфильтрацию и в области импланта незначительный отек с единичными нейтрофилами. Среди клеточных элементов преобладали лимфоциты, макрофаги и фибробласты. Вместе с тем в группе «В» на 14 сут отмечено формирование рыхлой незрелой соединительной ткани на поверхности импланта.

На 30 сут в месте имплантации во всех группах наблюдали более зрелую соединительную ткань с увеличением количества коллагеновых волокон и единичных вновь образованных из них пучков. При гистологическом исследовании в образцах после 60 сут после имплантации TiNi металлотрикотажа коллагеновые



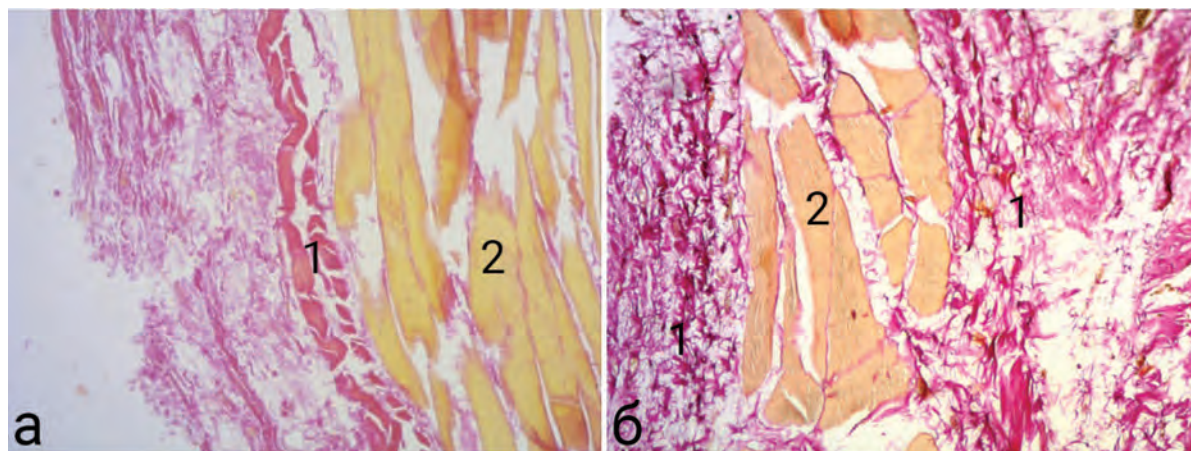
Снимки выполнены авторами

Рис. 3. Тканевой регенерат на 14 сут после имплантации: а — между металлотрикотажем (элемент удален при изготовлении препарата) и поперечнополосатыми мышечными волокнами брюшной стенки визуализируется сформированный пласт грануляционной ткани (обведено) ($\times 150$); б — фрагмент той же зоны грануляционной ткани при большем увеличении: тонкие коллагеновые волокна, клеточные элементы и новообразованные кровеносные сосуды ($\times 400$)

волокна были более структурированными и формировали пучки (рис. 4), в клеточном составе преобладали фиброциты, реже встречались фибробласты и единичные нейтрофилы. Во всех группах исследования на 60 сут после имплантации в местах рассечения мышечных волокон были обнаружены мышечные почки как структурный признак регенерации поперечнополосатой мышечной ткани (рис. 5).

К 90 сут после имплантации в группах «А» и «Б» при гистологическом исследовании выявлен сформированный тканевой регенерат, состоящий из мышечных волокон и зрелых соединительнотканых компонентов. В структуре регенерата присутствовали клеточные элементы, представленные фиброцитами и фибробластами, а также отмечалась организованная ориентация коллагеновых волокон, преимущественно однонаправленная. Кроме того, выявляли выраженную васкуляризацию, что свидетельствовало о наличии развивающейся сети кровеносных сосудов, обеспечивающих регенерирующую ткань необходимыми метаболическими условиями для дальнейшего восстановления и функциональной интеграции.

При исследовании с помощью сканирующего электронного микроскопа на 14 сут после имплантации во всех группах фиксировали начало формирования соединительной ткани на поверхности импланта и в зонах переплетения проволоки TiNi металлотрикотажа (рис. 6а). К 30 сут коллагеновые волокна и фибробласты полностью заполнили поры двухслойного импланта в отдельных участках, способствуя интеграции материала с окружающей тканью и обеспечивая механическую стабильность (рис. 6б). В более отдаленные сроки, на 60 и 90 сут, в группах наблюдали плотное оплетение проволоки коллагеновыми волокнами, формирующими пучки, ориентированные во взаимно перпендикулярных плоскостях, что приводило к образованию своеобразной структурной сетки, обеспечивающей оптимальные условия для фиксации и биосовместимости импланта (рис. 6в). Отмечено формирование пучков коллагеновых волокон, формирующих различные типы переплетений между мышцами передней брюшной стенки, с выраженным



Снимки выполнены авторами

Рис. 4. Разрастание коллагеновых волокон (1) между мышечными волокнами (2) брюшной стенки в различные сроки после имплантации TiNi металлотрикотажа: а — срок наблюдения 30 сут; б — срок наблюдения 60 сут; окраска пикрофуксином по Ван-Гизону ($\times 150$)

клеточным валиком по поверхности и в зонах пересечения TiNi проволоки, при этом плотность этих структур постепенно возростала к более поздним срокам наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

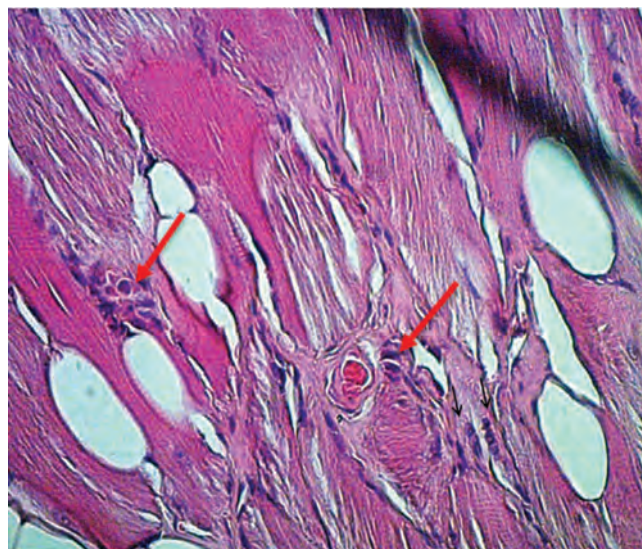
В процессе репаративной регенерации скелетной мышечной ткани после травматического повреждения неизбежно формируется соединительнотканый рубец, который частично или полностью замещает дефект, приводя к двигательной дисфункции мышцы и клинически проявляющемуся нарушению подвижности соответствующей анатомической области. Механизмы репаративной регенерации мышечной ткани все еще изучаются и остаются актуальной областью научных исследований [4, 16–18]. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных и клеточных процессов, регулирующих восстановление поперечнополосатой мышечной ткани, многие аспекты, включая роль внеклеточного матрикса и взаимодействие различных клеточных популяций, требуют дальнейшего детального изучения [19–21].

Для реконструкции обширных пострезекционных дефектов мягких тканей предложен широкий спектр биоматериалов и тканевых инженерных конструкций, что отражает продолжающийся поиск оптимального решения с учетом индивидуальных анатомо-функциональных требований. Ключевыми критериями эффективности применения таких материалов выступают биосовместимость, обеспечивающая адекватную интеграцию с окружающей стромой без иммуногенных реакций, и механическая прочность под циклическими многоосевыми нагрузками, предотвращающая деформацию и послеоперационные осложнения, что важно для анатомо-физиологического восстановления и долгосрочной функциональной реабилитации поврежденной зоны [22, 23].

В настоящем исследовании было установлено, что основные биологические процессы регенерации, включая формирование грануляционной ткани, неогенез, пролиферацию фибробластов и последующую организацию коллагенового матрикса, проявляли сходные морфологические особенности вне зависимости от локализации тканевого регенерата,

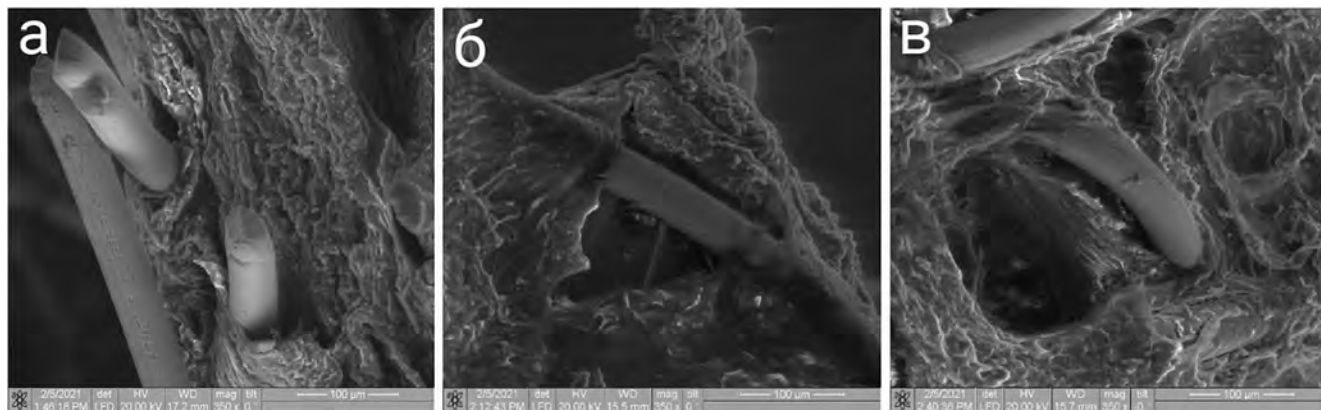
что указывает на универсальность механизмов восстановления в условиях имплантации металлотрикотажного каркаса [24–26]. Ранее в ряде работ, в том числе в сравнении с полипропиленовыми имплантатами, было показано, что формирование васкуляризованного коллагенового регенерата вокруг импланта является ключевым биологическим явлением, определяющим успешную интеграцию материала и восстановление опорной функции мягких тканей [9, 13, 27–30].

При использовании TiNi металлотрикотажа в качестве импланта в мышечные ткани было показано отсутствие выраженной воспалительной реакции и надежная и стабильная фиксация вживляемого элемента без миграции. Длительная имплантация металлотрикотажа способствовала улучшению интеграции искусственного материала с биологическими тканями, что еще раз подтверждает его высокий уровень биосовместимости. Металлотрикотажный TiNi имплант выступал каркасной основой для формирования и вставания



Снимок выполнен авторами

Рис. 5. Регенерация скелетных мышечных волокон в группе «А» через 60 сут после имплантации TiNi металлотрикотажа: мышечные почки указаны красными стрелками; окраска гематоксилином и эозином ($\times 600$)



Снимки выполнены авторами

Рис. 6. Тканевой регенерат в группе «А» в различные сроки после имплантации: а — 14 сут; б — 30 сут; в — 60 сут ($\times 350$)

соединительнотканного регенерата с созданием полноценной анатомической структуры. Взаимодействие сетчатого импланта из TiNi проволоки и коллагеновых волокон в области регенерата обеспечивало восстановление анатомо-физиологической целостности, что являлось ключевым фактором для регенерации и функциональной целостности мышечной ткани.

Полученные данные свидетельствуют, что интеграция импланта в мышцах с различной исходной функциональной нагрузкой сопровождалась формированием единого тканевого регенерата без клинически выраженного ограничения подвижности и признаков ригидности соответствующих мышечных групп. Это позволяет расценивать сформированный каркас как биомеханически и функционально адекватный принимающим тканям в условиях разных физиологических режимов работы мышцы. Имплант из сетчатого TiNi материала после замещения мягкотканного дефекта действовал как подвижная армирующая структура, функционально аналогичная сухожильной части мышцы. Использование металлотрикотаж с диаметром нитей 40 мкм оптимизировало сочетание механической прочности и биосовместимости, минимизируя риск послеоперационных осложнений и образование грубого соединительнотканного рубца. Предполагаемая физиологическая нагрузка на группу мышц конкретной анатомической области успешно передавалась через материал на основе TiNi, что подтверждает его долговременную способность поддерживать двигательную функцию мышечной структуры.

Дополнительно отмечали, что такая интеграция и взаимодействие импланта с тканью способствовали сохранению микроциркуляции и предотвращению развития грубого фиброза, что является важным условием для устойчивого функционального восстановления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Металлотрикотаж на основе тонкой TiNi проволоки продемонстрировал высокую перспективность в качестве биоматериала для реконструктивной хирургии при устранении обширных дефектов скелетных мышц. Сочетание биосовместимости, механической стабильности в условиях динамических нагрузок и выраженной способности к тканевой интеграции обеспечивает надежную функциональную поддержку мышечного каркаса, способствует анатомо-физиологическому восстановлению и позволяет минимизировать избыточный фиброз, что в совокупности создает предпосылки для оптимального клинического исхода. Дальнейшие исследования целесообразно сфокусировать на комплексной оценке долгосрочных биомеханических характеристик и клинической эффективности металлотрикотажных имплантатов в различных травматических и хирургических ситуациях с обязательным количественным сравнительным анализом клеточных и матричных компонентов регенерата, что позволит сформировать надежную доказательную базу для их широкого внедрения и целенаправленного совершенствования в клинической практике.

Литература / References

1. Gao Y, Zhang Z, Yao Y, Zhang J, Li X, Yang K, et al. Engineering of tissue in microphysiological systems demonstrated by modelling skeletal muscle. *Regenerative Biomaterials*. 2025;12:rbaf059. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaf059>
2. Genovese EA, Calvi M, Mazzoni S, Genesio L, Lamantea S, Vincenzo Z, et al. Proposed modified classification system of the Munich Consensus Statement. Can the area of haemorrhagic effusion in muscle injuries be the dividing line between mild (3A) and moderate (3B) injuries? *Polish Journal of Radiology*. 2025;90:e347–55. <https://doi.org/10.5114/pjr/203993>
3. Qi L, Zhang F, Wang K, Chen B, Li X, Xu J, et al. Advancements in skeletal muscle tissue engineering: strategies for repair and regeneration of skeletal muscle beyond self-repair. *Regenerative Biomaterials*. 2025;12:rbaf050. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaf050>
4. Palermi S, Scavone A, Anzà M, Gregorace E, Vecchiato M, Bordalo M, et al. Diagnostic ultrasound of muscle injuries: what the sports medicine clinician should know. *British Journal of Sports Medicine*. 2025;59(24):bjsports-2025-110255. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2025-110255>
5. Слетов АА, Панченко ДВ, Жидовинов АВ, Локтионова МВ, Винтаев ВВ. Сравнительный анализ функционализма анатомических структур шеи при их деликатной и агрессивной диссекции. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2018;2(3):32–7. Sletov AA, Panchenko DV, Zhidovinov AV, Loktionova MV, Vintaev VV. Comparative analysis of the functionalism of neck anatomical structures during their delicate and aggressive dissection. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2018;2(3):32–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/operhirurg2018203132>
6. Moreno-Justicia R, Van der Stede T, Stocks B, Laitila J, Seaborne RA, Van der Loock A, et al. Human skeletal muscle fiber heterogeneity beyond myosin heavy chains. *Nature Communications*. 2025;16:1764. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56896-6>
7. Namjoo AR, Ahrbekoh FN, Saghati S, Amini H, Saadatlou MAE, Rahbarghazi R. Tissue engineering modalities in skeletal muscles: focus on angiogenesis and immunomodulation properties. *Stem Cell Research and Therapy*. 2023;14(1):90. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03310-x>
8. Darkes-Burkey C, Liu X, Slyker L, Mulderrig J, Pan W, Giannelis EP, et al. Simple synthesis of soft, tough, and cytocompatible biohybrid composites. *PNAS*. 2022;119(28):e2116675119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116675119>
9. Kozan NG, Joshi M, Sicherer ST, Grasman JM. Porous biomaterial scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1245897. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1245897>
10. Лебедева АИ, Муслимов СА, Вагапова ВШ, Щербakov ДА. Морфологические аспекты регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной аллогенным биоматериалом. *Практическая медицина*. 2019;17(1):98–102. Lebedeva AI, Muslimov SA, Vagapova VSh, Shcherbakov DA. Morphological aspects of the regeneration of skeletal muscle tissue induced by allogeneic biomaterial. *Practical Medicine*. 2019;17(1):98–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-1-98-102>
11. Kase N, Kitagawa Y, Ikenaka A, Niwa A, Saito MK. A concise *in vitro* model for evaluating interactions between macrophage and skeletal muscle cells during muscle regeneration. *Frontiers in Cell and Development Biology*. 2023;11:1022081. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1022081>

12. Ge X, Jin Y, He J, Jia Z, Liu Y, Xu Y. Extracellular matrix in skeletal muscle injury and atrophy: mechanisms and therapeutic implications. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2025;52:404–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jot.2025.03.004>
13. Топольницкий ЕБ, Дамбаев ГЦ, Гюнтер ВЭ. Замещение пострезекционных дефектов грудной клетки тканевым имплантатом на основе наноструктурной никелид-титановой нити. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;(10):47–53.
Topolnitskiy EB, Dambaev GTs, Gunther VE. Replacement of post-resection chest wall defects with a tissue implant based on nanostructured nickelide-titanium thread. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;(10):47–53 (In Russ.).
EDN: [PIOJXP](https://elibrary.ru/piojxp)
14. Топольницкий ЕБ, Шефер НА, Марченко ЕС, Чекалкин ТЛ, Ясенчук ЮФ. Резекция грудной стенки при новообразованиях с реконструкцией никелид-титановыми имплантатами. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(2):22–8.
Topolnitskiy EB, Shefer NA, Marchenko ES, Chekalkin TL, Yasenchuk YuF. Chest wall resection for neoplasms with reconstruction using titanium-nickelide implants. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(2):22–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/onkolog20211002122>
15. Topolnitskiy E, Chekalkin T, Marchenko E, Yasenchuk Y. Repair of huge thoracic defect combined with hernia after multimodality treatment of breast cancer. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021;34:101558.
<https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101558>
16. Cemazar M, Jurdana M. Radiation-induced impairment of skeletal muscle regeneration. *Radiology and Oncology*. 2025;59(3):293–300.
<https://doi.org/10.2478/raon-2025-0048>
17. Fan T, Jia M, Liu H, Gao Z, Huang W, Liu W, et al. Engineering strategies for the construction of oriented and functional skeletal muscle tissues. *Biofabrication*. 2025;17:022013.
<https://doi.org/10.1088/1758-5090/adbfc2>
18. Yang W, Hu P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2018;13:25–32.
<https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.01.002>
19. Hebda E, Pielichowski K. Biomimetic Polyurethanes in Tissue Engineering. *Biomimetics (Basel)*. 2025;10(3):184.
<https://doi.org/10.3390/biomimetics10030184>
20. Ahmad K, Shaikh S, Chun HJ, Ali S, Lim JH, Ahmad SS, et al. Extracellular matrix: the critical contributor to skeletal muscle regeneration—a comprehensive review. *Inflammation and Regeneration*. 2023;43(1):58.
<https://doi.org/10.1186/s41232-023-00308-z>
21. Pillai Babu D, Sreena R, Brenner K, Nathanael AJ, Kishore V. Progress in skeletal muscle tissue engineering: advancing from 3D to 4D bioprinting. *Progress in Biomedical Engineering*. 2025;8:012003.
<https://doi.org/10.1088/2516-1091/ae1e47>
22. Ahmad SS, Ahmad K, Lim JH, Shaikh S, Lee EJ, Choi I. Therapeutic applications of biological macromolecules and scaffolds for skeletal muscle regeneration: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;267(Pt 2):131411.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131411>
23. Cordelle MZ, Snelling SJB, Mouthuy PA. Skeletal Muscle Tissue Engineering: From Tissue Regeneration to Biorobotics. *Cyborg and Bionic Systems*. 2025;6:0279.
<https://doi.org/10.34133/cbsystems.0279>
24. Qiu M, Li Y, Wang Q, Jian X, Huang J, Gui W, et al. Cellular Senescence in the Regenerative Niche Hampers Skeletal Muscle Repair. *Aging and Disease*. 2025;17(1):349–66.
<https://doi.org/10.14336/AD.2024.1501>
25. Sicherer ST, Haque N, Parikh Y, Grasman JM. Current Methodologies for Inducing Aligned Myofibers in Tissue Constructs for Skeletal Muscle Tissue Regeneration. *Advances in Wound Care*. 2025;14(2):114–31.
<https://doi.org/10.1089/wound.2024.0111>
26. Wang L, Chang L, Ma Y, Jia Y, Gao B, Cui W, et al. Mechanomedicine for Addressing Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Endocrine Reviews*. 2025;46(5):652–69.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnaf012>
27. Girotti PNC, Bianchi F. Chest wall reconstruction, prosthesis and allografts: a narrative review. *Journal of Thoracic Disease*. 2023;15(12):7077–87.
<https://doi.org/10.21037/jtd-23-650>
28. Yasenchuk YF, Marchenko ES, Gunter SV, Baigonakova GA, Kokorev OV, Volinsky AA, et al. Softening effects in biological tissues and NiTi knitwear during cyclic loading. *Materials*. 2021;14(21):6256.
<https://doi.org/10.3390/ma14216256>
29. Queeno SR, Sterner KN, O'Neill MC. Meta-analysis data of skeletal muscle slow fiber content across mammalian species. *Data in Brief*. 2023;50:109520.
<https://doi.org/10.1016/j.dib.2023.109520>
30. Топольницкий ЕБ, Шефер НА, Марченко ЕС, Фомина ТИ, Михед РА, Цыденова АН и др. Особенности интеграции двухслойного металлтрикотаж из никелида титана при замещении торакоабдоминального дефекта в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):244–53.
Topolnitskiy EB, Shefer NA, Marchenko ES, Fomina TI, Mikhed RA, Tsydenova AN, et al. Features of the integration of two-layer metal knitwear made of titanium nickelide during the replacement of a thoracoabdominal defect in the experiment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):244–53 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.24>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Б. Топольницкий — разработка дизайна исследований, утверждение окончательного варианта рукописи; Н.А. Шефер — написание текста рукописи, планирование и проведение экспериментов; Е.С. Марченко — представление образцов металлтрикотаж на основе TiNi для экспериментального исследования; Т.И. Фомина — обеспечение визуализации, проведение гистологического исследования; А.С. Гарин — оформление статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и выводов.

Об авторах:

Топольницкий Евгений Богданович, д-р мед. наук, доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>
 Шефер Николай Анатольевич, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>
 Марченко Екатерина Сергеевна, д-р физ.-мат. наук, доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>
 Фомина Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9863-9464>
 Гарин Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-1554>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-427>

УДК 577.29



ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕДОКС-ТАРГЕТИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: ОПИСАТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР

Т.К. Булгаков^{1✉}, Л.А. Старцева², М.Ю. Кордюкова¹, Е.К. Шевченко¹, В.В. Белоусов^{1,2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение. Глиобластома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых. Это заболевание, как правило, имеет неблагоприятный прогноз: медианная продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза — 14,6 мес., несмотря на современное лечение, включающее в себя хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой и химиотерапией. Во многом это обусловлено тем, что глиобластома характеризуется высокой резистентностью к химиотерапии. Одной из ключевых причин этого является устойчивость к окислительному стрессу.

Цель. Систематизация данных о редокс-зависимых механизмах развития химиорезистентности глиобластомы, а также анализ перспективы применения препаратов, дестабилизирующих редокс-гомеостаз, в терапии глиобластомы.

Обсуждение. Клетки опухоли в ответ на действие терапии активируют антиоксидантные системы, тем самым сдерживая выброс активных форм кислорода, вызванного действием химиопрепаратов, стабилизируя внутриклеточный окислительно-восстановительный гомеостаз (редокс-гомеостаз) и предотвращая развитие окислительного стресса. В связи с этим применение соединений, обеспечивающих усиление генерации внутриклеточных активных форм кислорода либо подавляющих активность ключевых компонентов антиоксидантной защиты, представляется перспективным подходом для сенсibilизации опухоли к терапии. Ряд препаратов на основе таких соединений в качестве монотерапии либо в комбинации с другими подходами показывает свою эффективность в доклинических испытаниях и демонстрирует эффективность для терапии пациентов с глиобластомой в ходе клинических исследований.

Выводы. Поиск более селективных ингибиторов антиоксидантных систем, оптимизация их доставки в опухоль и стратификация пациентов на основе молекулярно-генетических и биохимических маркеров редокс-гомеостаза опухоли может увеличить эффективность терапии глиобластомы.

Ключевые слова: глиобластома; химиотерапия; окислительный стресс; антиоксидантные системы; устойчивость к терапии

Для цитирования: Булгаков Т.К., Старцева Л.А., Кордюкова М.Ю., Шевченко Е.К., Белоусов В.В. Перспективы разработки терапии глиобластомы с применением редокс-таргетирующих препаратов: описательный обзор. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):258–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-427>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания Федерального медико-биологического агентства № 123030700127-2 по теме: «Создание коллекции культур клеток злокачественной глиомы пациентов и разработка модели для скрининга терапевтических агентов».

Потенциальный конфликт интересов: В.В. Белоусов — научный редактор журнала «Экстремальная биомедицина». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Булгаков Тимофей Кириллович locusts2001@gmail.com

Статья поступила: 21.11.2025 **После доработки:** 14.01.2026 **Принята к публикации:** 21.01.2026 **Online first:** 21.02.2026

PROSPECTS FOR DEVELOPING GLIOBLASTOMA THERAPY USING REDOX-TARGETING DRUGS: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

Timofei K. Bulgakov^{1✉}, Lada A. Startseva², Maria Yu. Kordyukova¹, Evgeny K. Shevchenko¹, Vsevolod V. Belousov^{1,2}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults. Despite modern treatment approaches involving surgical tumor resection followed by radiation and chemotherapy, the disease is typically associated with an unfavorable prognosis with the median survival of patients after diagnosis of about 14.6 months. This is largely attributable to the high chemoresistance of glioblastoma to therapy, determined, among other reasons, by its resistance to oxidative stress.

Objective. Generalization of data on redox-dependent mechanisms of glioblastoma chemoresistance, as well as an analysis of the prospects for using drugs that destabilize redox homeostasis in glioblastoma therapy.

Discussion. In response to therapy, tumor cells activate antioxidant systems, thereby retaining the release of reactive oxygen species induced by chemotherapeutic agents, stabilizing intracellular redox homeostasis, and preventing the development of oxidative stress. In this regard, the use of compounds that enhance the generation of intracellular reactive oxygen species or suppress the activity of key components of antioxidant defense appears to be a promising approach for sensitizing tumors to therapy. A number of drugs based on such compounds, either as monotherapy or in combination with other approaches, have shown efficacy in preclinical trials and demonstrated effectiveness in treating patients with glioblastoma during clinical studies.

Conclusions. The search for more selective inhibitors of antioxidant systems, optimization of their delivery to the tumor, and patient stratification based on molecular-genetic and biochemical markers of tumor redox homeostasis could increase the effectiveness of glioblastoma therapy.

© Т.К. Булгаков, Л.А. Старцева, М.Ю. Кордюкова, Е.К. Шевченко, В.В. Белоусов, 2026

Keywords: glioblastoma; chemotherapy; oxidative stress; antioxidant systems; therapy resistance

For citation: Bulgakov T.K., Startseva L.A., Kordyukova M.Yu., Shevchenko E.K., Belousov V.V. Prospects for developing glioblastoma therapy using redox-targeting drugs: A narrative literature review. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):258–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-427>

Funding: the work was performed within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency No. 123030700127-2 on the topic “Creation of a collection of malignant glioma cell cultures from patients and development of a model for screening therapeutic agents.”

Potential conflict of interest: Vsevolod V. Belousov is the Scientific Editor of *Extreme Medicine*. The remaining authors declare no conflict of interest.

✉ Timofei K. Bulgakov locusts2001@gmail.com

Received: 21 Nov. 2025 **Revised:** 14 Jan. 2026 **Accepted:** 21 Jan. 2026 **Online first:** 21 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБМ) является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых. Согласно современным данным, медианная продолжительность жизни пациентов с момента постановки диагноза находится в пределах 12–14 мес., а доля пациентов с ГБМ, живущих более 5 лет, составляет 6,8% и значительно зависит от возраста на момент постановки диагноза [1]. Стандартный подход к лечению ГБМ включает три этапа: хирургическое удаление опухоли, последующая лучевая терапия и химиотерапия. В настоящее время основным химиопрепаратом для лечения первого эпизода ГБМ является темозоломид (ТМЗ), применение которого позволило повысить медианную продолжительность жизни пациентов всего на 2 мес.: с 12,1 до 14,6 мес. Таким образом, терапия не показывает высокой эффективности. Можно выделить следующие причины неэффективности терапии: высокая меж- и внутриопухолевая гетерогенность, инвазивная природа опухоли, молекулярно-генетическая пластичность, а также выраженная ее устойчивость к лучевой и химиотерапии [2, 3].

Механизм цитотоксического действия ТМЗ основан на алкилировании ДНК. Благодаря своей липофильной природе ТМЗ проникает через гематоэнцефалический барьер и гидролизуетс с высвобождением активного метаболита, метилирующего гуанин и аденин в составе ДНК. Особенно значимым является О-метилирование гуанина по шестому положению (O⁶) с формированием O⁶-метилгуанина, который образует пару с тиминном вместо цитозина. Система репарации неспаренных оснований в таком случае заменяет O⁶-метилгуанин на аденин, внося тем самым мутации. Кроме того, избыточная активность систем репарации приводит к одно- и двухцепочечным разрывам, существенно затрудняющим экспрессию генов и репликацию. Дестабилизация генетического материала и нарушение клеточного цикла приводят к запуску апоптоза и гибели клеток опухоли [4]. Тем не менее практически всегда через непродолжительное время опухоль восстанавливает свой рост и приобретает более агрессивный фенотип из-за наличия врожденных или приобретенных механизмов устойчивости к ТМЗ, и пациенты с ГБМ неизбежно сталкиваются с рецидивом [5].

Один из наиболее изученных механизмов устойчивости к ТМЗ опосредуется O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазой (MGMT) — ферментом, удаляющим метильную группу с O⁶-метилгуанина. Нейтрализуя таким образом повреждения ДНК, вы-

званные алкилирующими агентами, фермент способствует развитию резистентности опухолевых клеток к ним [5]. Однако экспрессия MGMT подавляется в случае, если промотор гена этого белка метилирован. Применение ТМЗ для лечения пациентов с ГБМ, имевших метилированный промотор MGMT, увеличивало медианную продолжительность жизни до 21,2 мес. по сравнению с 14 мес. у пациентов с неметилированным промотором. Таким образом, статус метилирования промотора MGMT является одним из признанных и применяемых в клинической практике прогностических маркеров для лечения ГБМ [6]. Однако, даже несмотря на то что у некоторых пациентов изначально наблюдалось улучшение после приема ТМЗ, опухоль возобновляла рост, что приводило к рецидиву из-за возникновения приобретенной резистентности [7].

Репарационная активность MGMT является значимым, однако далеко не единственным фактором, способствующим развитию устойчивости к ТМЗ. В последние годы изучены многие другие молекулярные механизмы химиорезистентности ГБМ к ТМЗ [8]. Одним из таких механизмов является адаптация окислительно-восстановительного метаболизма (редокс-метаболизма) раковых клеток в ответ на действие ТМЗ [9]. На клеточных моделях ГБМ показано, что вызванное ТМЗ повреждение генетического материала индуцирует усиленную продукцию активных форм кислорода (АФК) и ведет к развитию окислительного стресса, повреждению ДНК, липидных мембран и белков, а также активации проапоптотических каскадов [10]. Опухолевые клетки, в свою очередь, могут повышать активность антиоксидантных систем, снижая уровень окислительного стресса [11]. В этом контексте воздействие на редокс-метаболизм для смещения баланса в сторону окислительного стресса и гибели раковых клеток может стать эффективным подходом к противоопухолевому лечению.

Цель исследования — систематизация редокс-зависимых механизмов развития химиорезистентности глиобластомы, а также анализ перспектив применения препаратов, дестабилизирующих редокс-гомеостаз, в терапии глиобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных источников проведен в научных базах данных (PubMed, Google Scholar) по ключевым словам: глиобластома, устойчивость к химиотерапии, окислительный стресс, антиоксидантная система, окислительно-восстановительный метаболизм (glioblastoma,

chemotherapy resistance, oxidative stress, antioxidant system, redox-metabolism). В результате было выбрано и проанализировано 60 литературных источников, среди которых обзорные и оригинальные статьи, а также клинические исследования, опубликованные в международных рецензируемых журналах в период 2004–2025 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные составляющие окислительно-восстановительного баланса клетки

Образование АФК является неотъемлемой частью клеточного метаболизма. АФК образуются в результате частичного восстановления молекулярного кислорода O_2 . Наибольшее физиологическое значение показано для двух основных АФК, супероксид-анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) и пероксида водорода (H_2O_2), из которых происходят все остальные формы. Супероксид-анион-радикал $O_2^{\cdot-}$ образуется в клетках в результате утечки электронов с комплексов I и III в митохондриях, а также за счет направленной и контролируемой генерации $O_2^{\cdot-}$ семейством NADPH-оксидаз (NOX) [12]. Супероксид-анион-радикал $O_2^{\cdot-}$ сам по себе отличается сравнительно невысокой реакционной способностью, однако, реагируя с другими активными формами элементов, например H_2O_2 или оксидом азота (II) (NO), способен формировать высокореактивные соединения, такие как гидроксильный радикал OH $\cdot$ или пероксинитрит OONO $\cdot$, которые дестабилизируют структуру белков, ДНК и липидов [12]. Супероксид-анион-радикал $O_2^{\cdot-}$ дисмутирует в O_2 и H_2O_2 либо спонтанно, либо с помощью ферментов супероксиддисмутаза (SOD), и этот путь служит основным источником внутриклеточного H_2O_2 . Относительная стабильность H_2O_2 по сравнению с другими АФК и способность к диффузии на большие расстояния делают эту молекулу участником разнообразных внутриклеточных сигнальных и регуляторных процессов. При этом H_2O_2 преимущественно взаимодействует с SH-группами остатков цистеинов белков, меняя их конформацию и функциональную активность [13]. Средней физиологической концентрации H_2O_2 в цитоплазме принято считать 1–10 нМ. При повышении внутриклеточной концентрации до 50–70 нМ в клетках активируются процессы, связанные с пролиферацией, выживанием и миграцией, а уровень H_2O_2 , превышающий 100 нМ в течение продолжительного времени, запускает процессы клеточной гибели [13]. При избыточных концентрациях H_2O_2 взаимодействует с другими АФК, образуя высокореактивные соединения, а также необратимо окисляет белки, приводя к окислительному стрессу и гибели клеток. Поэтому клетки выработали разнообразные механизмы многоуровневой регуляции внутриклеточного содержания АФК [14].

Важными ферментами, метаболизирующими АФК, являются супероксиддисмутаза (SOD), катализирующая дисмутацию $O_2^{\cdot-}$ в O_2 и H_2O_2 , и каталаза, превращающая избыток H_2O_2 в O_2 и H_2O . Эти ферменты с высокой скоростью нейтрализуют большие концентрации АФК и эффективны для борьбы с выраженным окислительным стрессом [15]. Для более тонкой

регуляции уровня H_2O_2 существуют ферментные системы, чувствительные к низким концентрациям H_2O_2 и имеющие дополнительные уровни регуляции своей активности. Это глутатион-зависимая и тиоредоксин-зависимая антиоксидантные системы [16].

Основными ферментами глутатион-зависимой системы антиоксидантной защиты являются глутатион-пероксидазы (GPX). Они восстанавливают H_2O_2 до H_2O , используя в качестве донора электронов глутатион (GSH). Окисление GSH приводит к конденсации SH-групп цистеинов двух молекул GSH, образуя окисленную форму глутатиона (GSSG). Восстановление GSSG производит ФАД-содержащий фермент глутатионредуктаза с использованием NADPH [17].

Глутатион представляет собой трипептид, состоящий из глицина, цистеина и глутамата. Синтез этого антиоксиданта сильно зависит от доступности цистеина, опосредованный импорт которого осуществляет цистин/глутаматный антипортер SLC7A11 (xCT). Содержание глутатиона в клетке составляет 1–15 мМ, что обеспечивает поддержание SH-групп большинства внутриклеточных белков в восстановленном состоянии [18]. Помимо восстановления активных центров GPX, глутатион конъюгирует с цистеинами различных белков под действием ферментов глутатион-S-трансфераз, а снятие глутатиона и восстановление цистеинов белков осуществляют низкомолекулярные оксидоредуктазы глутаредоксины. Эти процессы, с одной стороны, защищают SH-группы белка от окислительного стресса, а с другой стороны, обеспечивают редокс-зависимую регуляцию многих протеинкиназ, транскрипционных факторов, сигнальных белков и метаболических ферментов [19].

Тиоредоксиновая система антиоксидантной защиты основана на функционировании пероксиредоксинов (PRDX). В норме они могут нейтрализовать до 90% АФК, восстанавливая H_2O_2 до H_2O за счет окисления остатков цистеина в активном центре. Для их восстановления требуется особый тип низкомолекулярных редуктаз — тиоредоксинов. В свою очередь, восстановление тиоредоксинов осуществляют тиоредоксинредуктазы (TrxR), принимающие электроны от NADPH [20].

Функционирование глутатионовой и тиоредоксиновой антиоксидантных систем зависит от достаточного уровня NADPH, который поддерживается в основном деятельностью ферментов пентозофосфатного пути: глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой и 6-фосфоглюконат-дегидрогеназой [21]. Кроме того, в дополнение к основным антиоксидантным системам в клетке функционируют белки, которые не инактивируют АФК напрямую, а либо ограничивают их образование, либо устраняют метаболиты, образующиеся при участии АФК. К ним можно отнести ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, такие как альдегиддегидрогеназы (ALDH), альдокеторедуктазы (AKR), карбонилредуктазы (CBR), НАДФН:хинон редуктазы (NQO), которые устраняют последствия цитотоксического действия АФК, предотвращая накопление продуктов окисления липидов, нарушение работы ЭТЦ и истощение пула глутатиона [22].

Клеточные системы поддержания стабильного уровня АФК строго управляются сложной сетью транскрипционных факторов. Одним из основных

регуляторов редокс-гомеостаза клетки является ядерный фактор NRF2. Его активность строго регулируется белком KEAP1, который в отсутствие окислительного стресса направляет NRF2 на протеасомную деградацию. Активация NRF2 происходит в ответ на повышение АФК, которые дестабилизируют структуру KEAP1, благодаря чему высвобожденный NRF2 перемещается в ядро. В ядре NRF2 взаимодействует с последовательностями в промоторной области регулируемых им генов, называемыми элементами антиоксидантного ответа (ARE), и активирует гены тушителей АФК: каталазы, глутатионпероксидазы и пероксиредоксинов, а также белков метаболизма глутатиона и ферментов пентозофосфатного пути, обеспечивая тем самым многосторонний ответ на повышение уровня АФК в клетках [23].

Другими значимыми регуляторами клеточных редокс-процессов являются различные транскрипционные факторы и мастер-регуляторы, активирующиеся в ответ на стрессовые воздействия, такие как гипоксия (фактор, индуцируемый гипоксией, HIF-1 α), стресс эндоплазматического ретикулума и накопление несвернутых белков (белок теплового шока, HSP1), воспаление, недостаток АТФ, повреждение генетического материала (ядерный фактор NF- κ B). Для противодействия окислительному стрессу они переключают метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолиз, снижая продукцию АФК комплексами ЭТЦ митохондрий, усиливают синтез и восстановление глутатиона, активируют системы антиоксидантной защиты в митохондриях и ЭПР. Вместе с тем другие регуляторы, такие как p53, семейство белков Jun, Fos, ATF, а также FOXO, ответственные за регуляцию клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и апоптоза, также способны активировать экспрессию антиоксидантных систем в ответ на индуцированный окислительный стресс [22]. Хотя все эти факторы реагируют на различные пороговые уровни АФК и маловероятно, что при окислительном стрессе они активируются одновременно, они координируют активность друг друга в ответ на разные виды стресса.

Таким образом, клетки регулируют поддержание умеренного уровня АФК на различных уровнях. Известно, что активность многих белков антиоксидантных систем, а также транскрипционных факторов, обеспечивающих их высокую экспрессию, усилена в опухолях, в том числе в ГБМ, что указывает на их роль в росте опухоли, ее инвазивности и устойчивости к терапии [22].

Механизмы редокс-опосредованной химиорезистентности в клетках глиобластомы

Для ответа на цитотоксическое действие химиотерапии ГБМ использует несколько механизмов, вовлекающих работу антиоксидантных систем и митохондрий [24].

Под действием химиотерапии в клетках ГБМ показано усиление экспрессии NRF2. Гиперэкспрессия NRF2 наблюдается в рецидивирующих опухолях, а также коррелирует с устойчивостью ГБМ к терапии и низкой выживаемостью пациентов [25]. С помощью полногеномного CRISPR/Cas9-скрининга генов устойчивости ГБМ к химиотерапии также подтверждено, что NRF2 является одним из ключевых факторов,

обеспечивающих выживание опухоли под действием TMZ [26].

Как уже отмечено ранее, антиоксидантный механизм NRF2 связан с активацией глутатионовой и тиоредоксиновой антиоксидантной систем, а также системы ферментов, поддерживающих достаточную концентрацию NADPH. Все эти три системы вносят вклад в развитие и поддержание резистентного фенотипа ГБМ. Например, нарушение синтеза глутатиона путем подавления экспрессии NRF2 либо ингибирования γ -глутамилцистеинлигазы сенсibiliзирует клетки к TMZ [11]. Также показано, что усиление экспрессии цистин/глутаматного антипортера xCT, осуществляющего импорт цистеина для синтеза глутатиона, коррелирует с экспрессией маркеров более агрессивного фенотипа ГБМ и обеспечивает репрограммирование опухолевых клеток в более устойчивый к химиотерапии подтип [27]. Ферменты, вовлеченные в поддержку редокс-гомеостаза клеток и использующие глутатион в качестве кофактора, также обеспечивают развитие химиорезистентного фенотипа ГБМ. Например, высокая активность глутатионредуктазы, которая пополняет пул восстановленного глутатиона, соответствовала низкой чувствительности опухоли к TMZ [28].

Кроме того, высокая экспрессия тиоредоксин-редуктазы и тиоредоксина соотносится с низким показателем выживаемости пациентов с различными опухолями головного мозга, в том числе с ГБМ [29], а ингибирование тиоредоксина сенсibiliзирует опухоль к действию химиопрепаратов [30].

Также выявлено, что ГБМ способна преодолевать индуцируемый TMZ окислительный стресс, используя механизм переключения метаболизма митохондрий. Известно, что TMZ может метилировать не только ядерную, но и митохондриальную ДНК, и в ответ на этот стресс в митохондриях ГБМ происходит ремоделирование электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Так, в устойчивых к TMZ клетках наблюдали снижение активности комплекса I и АТФ-синтазы, сопряженное с усилением работы комплексов III и IV, что обеспечивало более эффективный ток электронов по ЭТЦ для получения энергии АТФ и уменьшение продукции АФК [31]. Наряду с этим в резистентных к TMZ клетках ГБМ показана повышенная экспрессия митохондриальной изоформы супероксиддисмутазы, SOD2, которая координировалась не NRF2, а Sp1 — другим транскрипционным фактором, обеспечивающим ответ на стресс, что выявило новый механизм возникновения редокс-ассоциированной устойчивости ГБМ [32].

Наконец, значительную роль в развитии химиорезистентности ГБМ играют ферменты систем детоксификации, такие как альдегиддегидрогеназы (ALDH). Ферменты этого семейства, катализирующие окисление внутриклеточных альдегидов до соответствующих карбоновых кислот, нейтрализуют продукты перекисного окисления липидов — малонилальдегида и 4-гидрокси-2-нонанола, предотвращая тем самым их взаимодействие с активными центрами ферментов и дестабилизацию гомеостаза белков [33]. При этом повышенная экспрессия одной из изоформ ALDH, ALDH1A3 служит важным фактором для поддержания стволовых свойств клеток опухоли, а также маркером более агрессивного мезенхимального фенотипа ГБМ [34].

Указанные данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия антиоксидантных систем в ГБМ является значимым фактором устойчивости опухоли к химиотерапии ТМЗ, в связи с чем поиск соединений, дестабилизирующих антиоксидантную активность в ГБМ, для их применения в комбинации с известными химиопрепаратами в качестве терапии является многообещающим решением для преодоления резистентности опухоли.

Существующие подходы к терапии глиобластом на основе препаратов, вызывающих окислительный стресс

В настоящий момент известно множество синтетических и природных соединений, способных оказывать прооксидантный эффект за счет индукции генерации АФК либо ингибирования антиоксидантных систем клеток опухоли. Лекарственные препараты на основе некоторых из них проходят доклинические и клинические исследования для терапии ГБМ.

Поскольку внутриклеточный редокс-гомеостаз ГБМ во многом зависит от количества и состояния глутатиона в клетке, дестабилизация синтеза этого трипептида и нарушение доставки его молекул-предшественников представляется эффективным способом блокировки глутатион-зависимой антиоксидантной системы. Снижение содержания глутатиона в клетках индуцирует развитие ферроптоза — неапоптотического типа клеточной гибели, ассоциированного с перекисным окислением липидов, который часто наблюдается среди клеток злокачественных опухолей [35]. Одним из компонентов, напрямую подавляющих поддержание пула глутатиона, является L-бутионин-S-сульфоксимин (BSO), необратимо ингибирующий γ -глутамил-цистеин синтетазу — фермент, который катализирует лимитирующую стадию синтеза глутатиона. Хотя BSO не демонстрировал значительной эффективности в режиме монотерапии, его применение усиливало действие цисплатина и карбоплатина в экспериментах на клеточных культурах ГБМ, что позволяет рассматривать BSO как перспективный для использования в комбинации с основной терапией ГБМ [36].

Другой многообещающей стратегией подавления глутатионовой системы в ГБМ служит снижение доступности цистеина для синтеза глутатиона, например за счет подавления активности цистин/глутаматного антипортера xCT. Для ингибирования xCT применяли сульфасалазин, способный эффективно таргетировать этот транспортер в клетках ГБМ. Однако в настоящее время клинические исследования этого препарата прекращены из-за его высокой системной токсичности [37]. Еще одним ингибитором xCT, тестируемым на моделях ГБМ, является эрастин, который, помимо подавления импорта цистеина в клетку, дестабилизирует митохондриальные потенциал-зависимые анионные каналы (VDAC) и нарушает целостность внешней мембраны митохондрий [38]. Эрастин также ингибирует цистатионин- γ -лиазу — ключевой фермент метаболизма серосодержащих аминокислот, катализирующий превращение цистатионина в цистеин, таким образом полностью блокируя возможность получения цистеина для синтеза глутатиона [39]. Эрастин

демонстрировал более мощный цитотоксический эффект, нежели сульфасалазин, а также сенсibilизировал ГБМ к ТМЗ [39]. Наконец, в настоящее время в качестве возможной терапии ГБМ тестируют RSL-3 — еще один индуктор ферроптоза, направленный на подавление GPX4. Это соединение продемонстрировало эффективное подавление роста ГБМ *in vitro*, а также усиливало действие ТМЗ [40].

Тиоредоксиновая антиоксидантная система признана перспективной мишенью для борьбы со злокачественными опухолями. Активность пероксиредоксина — наиболее распространенных антиоксидантных белков в клетке — практически полностью зависит от количества восстановленного тиоредоксина, доступность которого регулируется TrxR. Поэтому нарушение активности такого значимого фермента может привести к практически полной дестабилизации редокс-гомеостаза клетки. Активный центр TrxR, содержащий селеноцистеин, подвержен необратимому ингибированию алкилирующими агентами, некоторыми природными соединениями, такими как куркумин и пиперлонгумин, а также металлоорганическими комплексами на основе ртути, золота, серебра, платины, гадолиния [41]. Одно из таких комплексных соединений золота — противовоспалительный препарат ауранофин. Выраженный прооксидантный и противоопухолевый эффект ауранофина был неоднократно показан на клеточных культурах ГБМ, в том числе имевших резистентный к терапии фенотип [42, 43].

Препараты на основе соединений, вызывающих усиленную генерацию и накопление АФК, показывают противоопухолевые эффекты на ГБМ в доклинических и клинических исследованиях. Одним из таких препаратов является триоксид мышьяка (As_2O_3), который вызывает выброс АФК и подавляет активность различных антиоксидантных ферментов. В ходе проведения первой и второй фаз клинических исследований эффективности комбинации As_2O_3 с лучевой терапией и ТМЗ не было выявлено существенных побочных эффектов, а также было продемонстрировано увеличение общей и безрецидивной продолжительности жизни пациентов с ГБМ [44].

Многообещающим прооксидантным агентом для терапии опухолей является высокодозный аскорбат. Его применение вызывает усиленную генерацию H_2O_2 в опухолевых клетках, что приводит к их гибели. Также аскорбат повышает чувствительность опухоли к лучевой и химиотерапии, применение комбинации аскорбата с ТМЗ показало эффективность в клинических исследованиях для пациентов с первичной ГБМ [45]. Фитопрепараты, такие как ресвератрол [46] и каннабидиол [27], также сенсibilизируют опухоль к ТМЗ за счет продукции АФК, что было показано на различных моделях ГБМ как *in vitro*, так и *in vivo*.

Еще одной перспективной мишенью для дестабилизации редокс-гомеостаза ГБМ является НАДФН:хинон редуктаза 1 (NQO1) — фермент системы детоксификации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, который часто гиперэкспрессирован в опухолях [47]. Некоторые природные соединения из класса хинонов, такие как β -лапахон или тансхиндиол [48], являются субстратами NQO1, и их переработка влечет за собой истощение пула NADPH, необходимого

для функционирования антиоксидантных систем, что приводит к окислительному стрессу, сенситизирующему опухоль к ТМЗ [49]. На клеточных культурах и на ксенографтных моделях ГБМ было показано, что применение производных хинона, таких как менадион [50] или коэнзим Q [51], в комбинации с аскорбатом избирательно действует на клетки опухоли и подавляет их рост и пролиферацию за счет индукции окислительного стресса.

Таким образом, доклинические и клинические исследования препаратов на основе соединений, дестабилизирующих редокс-гомеостаз раковых клеток, показали, что их применение совместно с традиционной лучевой и химиотерапией ТМЗ позволяет снизить устойчивость опухоли к химиотерапии, остановить трансформацию опухоли в более агрессивный фенотип и позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с ГБМ.

Направления дальнейших исследований по разработке терапии глиобластомы с помощью редокс-таргетирующих препаратов

Поскольку одним из ключевых механизмов резистентности ГБМ является адаптация редокс-метаболизма к условиям стресса, вызванного химиотерапией, благодаря активации антиоксидантных систем, необходима разработка терапевтических стратегий, нацеленных на ингибирование этих систем для эффективного запуска окислительного стресса. Рассмотрим три основных направления в данной области: разработка селективных ингибиторов компонентов антиоксидантных систем, оптимизация локальной доставки ингибиторов и подбор персонализированных подходов к терапии ГБМ на основе данных экспрессии антиоксидантных систем и оценки редокс-статуса в опухолях пациентов.

В настоящее время активно развиваются подходы по селективному ингибированию компонентов антиоксидантных систем, например тиоредоксинредуктазы. Понимание молекулярной структуры активного центра TrxR и механизмов взаимодействия с ингибиторами открывает возможности для дизайна и поиска новых лекарственных средств. Например, кроме рассмотренного в предыдущем разделе золотосодержащего препарата — ауранофина, необратимо взаимодействующего с остатком селеноцистеина в активном центре TrxR, в качестве ингибиторов рассматривают органические соединения ртути, такие как тимеросал (TmHg) и его метаболит этилртуть (EtHg). Эти вещества имеют высокое сродство к остаткам селеноцистеина в активном центре TrxR, а также обладают способностью проходить гематоэнцефалический барьер, что может обеспечивать эффективную терапию ГБМ. В исследованиях на клеточных культурах ГБМ показано значительно увеличение окислительного стресса в клетках, а также их гибель в результате апоптоза при воздействии микромолярных концентраций TmHg и EtHg. Кроме того, TmHg широко применяется в качестве консерванта для многих лекарственных компонентов и не обладает значительной токсичностью, что делает допустимым его применение в качестве противоопухолевого препарата [52]. Будущие исследования должны быть направлены как на изучение препаратов,

предложенных выше, так и на поиск новых селективных ингибиторов TrxR.

Многие ингибиторы антиоксидантных систем имеют достаточно ограниченный эффект ввиду плохого проникновения через ГЭБ и невозможности достижения эффективной концентрации в тканях головного мозга. Стратегии по улучшению доставки лекарственных веществ через ГЭБ включают улучшение свойств самого вещества и его формулы, например повышение растворимости и стабильности вещества в жидкой среде за счет добавления полисорбатов или этанола. Также применяется непосредственная химическая модификация вещества добавлением липофильных групп. Одним из многообещающих направлений является инкапсуляция активного вещества с формированием наночастиц [53]. Для этого используют полимерные частицы, PLGA-частицы, неорганические наночастицы, например магнитные или золотые наночастицы кремния. Однако наиболее популярным методом доставки действующего вещества в мозг являются катионные липосомы. Перспективно применение активного таргетинга, то есть присоединение к наночастицам лигандов, которые специфически связываются с рецепторами ГЭБ, например трансферрина, инсулина [41]. PLGA-наночастицы с трансферрином, нагруженные такими препаратами, как доксорубин и паклитаксел, значительно подавляли рост глиомы в экспериментах *in vivo* [54]. В доклинических исследованиях показана эффективность методов, временно и обратимо повышающих проницаемость ГЭБ с помощью фокусированного ультразвука (ФУЗ) или осмотически активных компонентов, например маннитола [41]. Практически все перечисленные стратегии могут быть применены для доставки ингибиторов антиоксидантных систем, однако требуют адаптации методов под конкретные молекулы.

Для разработки индивидуализированного подхода для терапии ГБМ можно оценивать параметры, отражающие состояние редокс-гомеостаза клеток опухоли [55]. Как отмечено ранее, повышенная экспрессия NRF2 коррелирует с устойчивостью ГБМ к терапии и низкими показателями выживаемости пациентов [9]. При этом высокая экспрессия NRF2 в ГБМ ассоциирована с повышенной чувствительностью клеток опухоли к ферроптозу, и применение препаратов — индукторов ферроптоза может сенситизировать опухоль с высокой экспрессией NRF2 к терапии [56]. Чтобы определить активность NRF2 в опухолевых клетках и, соответственно, предсказать эффективность терапии для конкретного пациента, можно проводить оценку экспрессии генов-мишеней, контролируемых этим транскрипционным фактором, таких как каталитическая (*GCLC*) и модифицирующая (*GCLM*) субъединицы γ -глутамил-цистеинлигазы, катализирующей лимитирующую стадию синтеза глутатиона, НАДФН:хинон редуктаза 1 (*NQO1*), гемооксигеназа 1 (*HMOX1*), тиоредоксинредуктаза 1 (*TXNRD1*) и сульфиредоксин 1 (*SRXN1*). Сверхэкспрессия этих генов является свидетельством гиперактивации пути NRF2 и может указывать на «редокс-чувствительность» опухоли [57].

Для прогнозирования ответа на химиотерапию и, следовательно, разработки персонализированного подхода для лечения разных онкологических заболеваний редокс-агентами маркером может служить

состояние глутатионовой системы в опухолевых клетках [58]. Определение экспрессии генов, связанных с метаболизмом глутатиона [59], а также непосредственное измерение общего содержания глутатиона и соотношения его окисленной и восстановленной форм в опухолевой ткани может предоставить ценную информацию об антиоксидантном резерве опухоли. Низкий базальный уровень внутриклеточного глутатиона может указывать на потенциальную уязвимость к ингибиторам синтеза глутатиона [43]. Измерение активности глутатионпероксидаз, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансфераз предоставляет дополнительную информацию о функционировании данной антиоксидантной системы [60].

Комбинированная терапия, включающая как ингибиторы TrxR, так и ингибиторы синтеза GSH, может быть более эффективна, чем стандартная, для пациентов с высокой экспрессией NRF2 и его генов-мишеней, а также низким соотношением GSH/GSSG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка эффективной терапии глиобластомы — одной из самых агрессивных опухолей — по-прежнему остается крайне сложной задачей. Традиционная

терапия таких опухолей с применением темозоломида лишь незначительно позволяет улучшить клинические показатели пациентов. Высокая активность антиоксидантных систем в клетках опухоли сдерживает окислительный стресс, индуцируемый стандартными химиопрепаратами, что обеспечивает выживание опухоли и химиорезистентность. В ходе систематизации данных о редокс-зависимых механизмах развития химиорезистентности ГБМ, а также анализа перспектив применения препаратов, дестабилизирующих редокс-гомеостаз опухоли, в терапии ГБМ показано, что использование препаратов, направленных на дестабилизацию редокс-гомеостаза клеток ГБМ, в качестве монотерапии или в комбинации с традиционными химиопрепаратами позволяет улучшить показатели выживаемости пациентов с ГБМ. Тем не менее требуется разработка более эффективных схем терапии с применением ингибиторов антиоксидантных систем или прооксидантов. Поиск более селективных и стабильных ингибиторов ключевых ферментов антиоксидантной защиты, оптимизация подходов для их доставки к опухоли, а также стратификация пациентов с ГБМ на основе биомаркеров, связанных с редокс-гомеостазом, открывают перспективы для более эффективной терапии ГБМ.

Литература / References

- Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2020;22(8):1073–113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
- Dymova MA, Kuligina EV, Richter VA. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6385. <https://doi.org/10.3390/ijms22126385>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Zhang J, Stevens MFG, Bradshaw TD. Temozolomide: Mechanisms of Action, Repair and Resistance. *Current Molecular Pharmacology*. 2012;5(1):102–14. <https://doi.org/10.2174/1874467211205010102>
- Lee SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multi-forme. *Genes & Diseases*. 2016;3(3):198–210. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.007>
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4085–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
- Chien CH, Hsueh WT, Chuang JY, Chang KY. Dissecting the mechanism of temozolomide resistance and its association with the regulatory roles of intracellular reactive oxygen species in glioblastoma. *Journal of Biomedical Science*. 2021;28(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00717-7>
- Singh N, Miner A, Hennis L, Mittal S. Mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma — a comprehensive review. *Cancer Drug Resistance*. 2021;4(1):17–43. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.79>
- Almeida Lima K, Osawa IYA, Ramalho MCC, de Souza I, Guedes CB, de Souza Filho CHD, et al. Temozolomide Resistance in Glioblastoma by NRF2: Protecting the Evil. *Biomedicines*. 2023;11(4):1081. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041081>
- Zhang W, Wang Z, Shu F, Jin Y, Liu H, Wang Q, et al. Activation of AMP-activated Protein Kinase by Temozolomide Contributes to Apoptosis in Glioblastoma Cells via p53 Activation and mTORC1 Inhibition*. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(52):40461–71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.164046>
- Rocha CRR, Kajitani GS, Quinet A, Fortunato RS, Menck CFM. NRF2 and glutathione are key resistance mediators to temozolomide in glioma and melanoma cells. *Oncotarget*. 2016;7(30):48081–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10129>
- Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2020;21(7):363–83. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
- Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biology*. 2017;11:613–9. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>
- Chandimali N, Bak SG, Park EH, Lim HJ, Won YS, Kim EK, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery*. 2025;11(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>
- Baker A, Lin CC, Lett C, Karpinska B, Wright MH, Foyer CH. Catalase: A critical node in the regulation of cell fate. *Free Radical Biology and Medicine*. 2023;199:56–66. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.009>
- Ren X, Zou L, Zhang X, Branco V, Wang J, Carvalho C, et al. Redox signaling mediated by thioredoxin and glutathione systems in the central nervous system. *Antioxidants & Redox*

- Signaling*. 2017;27(13):989–1010.
<https://doi.org/10.1089/ars.2016.6925>
17. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020;10(10):1429.
<https://doi.org/10.3390/biom10101429>
 18. Østergaard H, Tachibana C, Winther JR. Monitoring disulfide bond formation in the eukaryotic cytosol. *Journal of Cell Biology*. 2004;166(3):337–45.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200402120>
 19. Ogata FT, Branco V, Vale FF, Coppo L. Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox Biology*. 2021;43:101975.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101975>
 20. Perkins A, Nelson KJ, Parsonage D, Poole LB, Karplus PA. Peroxiredoxins: guardians against oxidative stress and modulators of peroxide signaling. *Trends in Biochemical Sciences*. 2015;40(8):435–45.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.05.001>
 21. Purohit V, Simeone DM, Lyssiotis CA. Metabolic Regulation of Redox Balance in Cancer. *Cancers*. 2019;11(7):955.
<https://doi.org/10.3390/cancers11070955>
 22. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167–97.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
 23. Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. *Physiological Reviews*. 2018;98(3):1169–203.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2017>
 24. Campos-Sandoval JA, Gómez-García MC, de los Santos-Jiménez J, Matés JM, Alonso FJ, Márquez J. Antioxidant responses related to temozolomide resistance in glioblastoma. *Neurochemistry International*. 2021;149:105136.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105136>
 25. Cong ZX, Wang HD, Zhou Y, Wang JW, Pan H, Zhang DD, et al. Temozolomide and irradiation combined treatment-induced Nrf2 activation increases chemoradiation sensitivity in human glioblastoma cells. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;116(1):41–8.
<https://doi.org/10.1007/s11060-013-1260-x>
 26. Rocha CRR, Rocha AR, Silva MM, Gomes LR, Latancia MT, Andrade-Tomaz M, et al. Revealing Temozolomide Resistance Mechanisms via Genome-Wide CRISPR Libraries. *Cells*. 2020;9(12):2573.
<https://doi.org/10.3390/cells9122573>
 27. Singer E, Judkins J, Salomonis N, Matlaf L, Soteropoulos P, McAllister S, et al. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell Death & Disease*. 2015;6(1):e1601.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.566>
 28. Zhu Z, Du S, Du Y, Ren J, Ying G, Yan Z. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis. *Journal of Neurochemistry*. 2018;144(1):93–104.
<https://doi.org/10.1111/jnc.14250>
 29. Yao A, Storr SJ, Al-hadyan K, Rahman R, Smith S, Grundy R, et al. Thioredoxin System Protein Expression Is Associated with Poor Clinical Outcome in Adult and Paediatric Gliomas and Medulloblastomas. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(7):2889–901.
<https://doi.org/10.1007/s12035-020-01928-z>
 30. Haas B, Schütte L, Wos-Maganga M, Weickhardt S, Timmer M, Eckstein N. Thioredoxin Confers Intrinsic Resistance to Cytostatic Drugs in Human Glioma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10):2874.
<https://doi.org/10.3390/ijms19102874>
 31. Oliva CR, Moellering DR, Gillespie GY, Griguer CE. Acquisition of Chemoresistance in Gliomas Is Associated with Increased Mitochondrial Coupling and Decreased ROS Production. *PLOS One*. 2011;6(9):e24665.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024665>
 32. Chang KY, Hsu TI, Hsu CC, Tsai SY, Liu JJ, Chou SW, et al. Specificity protein 1-modulated superoxide dismutase 2 enhances temozolomide resistance in glioblastoma, which is independent of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase. *Redox Biology*. 2017;13:655–64.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.005>
 33. Rasper M, Schäfer A, Piontek G, Teufel J, Brockhoff G, Ringel F, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 positive glioblastoma cells show brain tumor stem cell capacity. *Neuro-Oncology*. 2010;12(10):1024–33.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noon070>
 34. Mao P, Joshi K, Li J, Kim SH, Li P, Santana-Santos L, et al. Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(21):8644–9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1221478110>
 35. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*. 2012;149(5):1060–72.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
 36. Rocha CRR, Garcia CCM, Vieira DB, Quinet A, de Andrade-Lima LC, Munford V, et al. Glutathione depletion sensitizes cisplatin- and temozolomide-resistant glioma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death & Disease*. 2014;5(10):e1505.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.465>
 37. Robe PA, Martin DH, Nguyen-Khac MT, Artesi M, Deprez M, Albert A, et al. Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of Sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults. *BMC Cancer*. 2009;9(1):372.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-372>
 38. Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007;447(7146):865–9.
<https://doi.org/10.1038/nature05859>
 39. Chen L, Li X, Liu L, Yu B, Xue Y, Liu Y. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-γ-lyase function. *Oncology Reports*. 2015;33(3):1465–74.
<https://doi.org/10.3892/or.2015.3712>
 40. Yang FC, Wang C, Zhu J, Gai QJ, Mao M, He J, et al. Inhibitory effects of temozolomide on glioma cells is sensitized by RSL3-induced ferroptosis but negatively correlated with expression of ferritin heavy chain 1 and ferritin light chain. *Laboratory Investigation*. 2022;102(7):741–52.
<https://doi.org/10.1038/s41374-022-00779-7>
 41. Chmelyuk N, Kordyukova M, Sorokina M, Sinyavskiy S, Meshcheryakova V, Belousov V, et al. Inhibition of Thioredoxin-Reductase by Auranofin as a Pro-Oxidant Anticancer Strategy for Glioblastoma: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(5):2084.
<https://doi.org/10.3390/ijms26052084>
 42. Jamali F, Lan K, Daniel P, Petrecca K, Sabri S, Abdulkarim B. Synergistic Dual Targeting of Thioredoxin and Glutathione Systems Irrespective of p53 in Glioblastoma Stem Cells. *Antioxidants*. 2024;13(10):1201.
<https://doi.org/10.3390/antiox13101201>
 43. Martinez-Jaramillo E, Jamali F, Abdalbari FH, Abdulkarim B, Jean-Claude BJ, Telleria CM, et al. Pro-Oxidant Auranofin and Glutathione-Depleting Combination Unveils Synergistic Lethality in Glioblastoma Cells with Aberrant Epidermal Growth Factor Receptor Expression. *Cancers*.

- 2024;16(13):2319.
<https://doi.org/10.3390/cancers16132319>
44. Kumthekar P, Grimm S, Chandler J, Mehta M, Marymont M, Levy R, et al. A phase II trial of arsenic trioxide and temozolomide in combination with radiation therapy for patients with malignant gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;133(3):589–94.
<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2469-x>
45. Allen BG, Bodeker KL, Smith MC, Monga V, Sandhu S, Hohl R, et al. First-in-Human Phase I Clinical Trial of Pharmacologic Ascorbate Combined with Radiation and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(22):6590–7.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0594>
46. Yuan Y, Xue X, Guo RB, Sun XL, Hu G. Resveratrol enhances the antitumor effects of temozolomide in glioblastoma via ROS-dependent AMPK-TSC-mTOR signaling pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2012;18(7):536–46.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00319.x>
47. Zhang K, Chen D, Ma K, Wu X, Hao H, Jiang S. NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) as a Therapeutic and Diagnostic Target in Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(16):6983–7003.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00124>
48. Zhong B, Yu J, Hou Y, Ai N, Ge W, Lu JJ, et al. A novel strategy for glioblastoma treatment by induction of nptosis, an NQO1-dependent necrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;166:104–15.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.014>
49. Dai Y, Min Y, Zhou L, Cheng L, Ni H, Yang Y, et al. Brain-targeting redox-sensitive micelles for codelivery of TMZ and β -lapachone for glioblastoma therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2024;61:102772.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2024.102772>
50. Ren X, Santhosh SM, Coppo L, Ogata FT, Lu J, Holmgren A. The combination of ascorbate and menadione causes cancer cell death by oxidative stress and replicative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;134:350–8.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.037>
51. Sumiyoshi A, Shibata S, Lazarova D, Zhelev Z, Aoki I, Bakalova R. Tolerable treatment of glioblastoma with redox-cycling ‘mitocans’: a comparative study *in vivo*. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*. 2023;28(1):2220531.
<https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2220531>
52. Pires V, Bramatti I, Aschner M, Branco V, Carvalho C. Thioredoxin Reductase Inhibitors as Potential Antitumors: Mercury Compounds Efficacy in Glioma Cells. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:889971.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.889971>
53. Wei D, Zhang N, Qu S, Wang H, Li J. Advances in nanotechnology for the treatment of GBM. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1180943.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1180943>
54. Cui Y, Xu Q, Chow PKH, Wang D, Wang CH. Transferrin-conjugated magnetic silica PLGA nanoparticles loaded with doxorubicin and paclitaxel for brain glioma treatment. *Biomaterials*. 2013;34(33):8511–20.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.075>
55. Chaiswing L, St Clair WH, St Clair DK. Redox Paradox: A Novel Approach to Therapeutics-Resistant Cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018;29(13):1237–72.
<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7485>
56. de Souza I, Monteiro LKS, Guedes CB, Silva MM, Andrade-Tomaz M, Contieri B, et al. High levels of NRF2 sensitize temozolomide-resistant glioblastoma cells to ferroptosis via ABCC1/MRP1 upregulation. *Cell Death & Disease*. 2022;13(7):591.
<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05044-9>
57. Morgenstern C, Lastres-Becker I, Demirdöğen BC, Costa VM, Daiber A, Foresti R, et al. Biomarkers of NRF2 signalling: Current status and future challenges. *Redox Biology*. 2024;72:103134.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103134>
58. Kim Y, Ju H, Yoo SY, Jeong J, Heo J, Lee S, et al. Glutathione dynamics is a potential predictive and therapeutic trait for neoadjuvant chemotherapy response in bladder cancer. *Cell Reports Medicine*. 2023;4(10):101224.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101224>
59. Deng Z, Luo J, Ma J, Jin YN, Yu YV. Glutathione metabolism-related gene signature predicts prognosis and treatment response in low-grade glioma. *Aging*. 2024;16(11):9518–46.
<https://doi.org/10.18632/aging.205881>
60. Chełchowska M, Gajewska J, Szczepanik E, Mazur J, Cychol A, Kuźniar-Pałka A, et al. Oxidative Stress Indicated by Nuclear Transcription Factor Nrf2 and Glutathione Status in the Blood of Young Children with Autism Spectrum Disorder: Pilot Study. *Antioxidants*. 2025;14(3):320.
<https://doi.org/10.3390/antiox14030320>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.К. Булгаков — написание черновика рукописи; Л.А. Старцева — анализ данных литературы; М.Ю. Кордюкова — разработка концепции статьи, редактирование текста рукописи; Е.К. Шевченко — управление исследовательской деятельностью; В.В. Белоусов — утверждение финальной версии статьи, приобретение финансирования, руководство и наставничество.

Об авторах:

Булгаков Тимофей Кириллович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4931-2574>

Старцева Лада Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3161-7333>

Кордюкова Мария Юрьевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9340-2636>

Шевченко Евгений Константинович, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-8827>

Белоусов Всеволод Владимирович, д-р биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6637-8098>

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-438>

УДК 616.831:577.25:004.8



МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ НА ОСНОВЕ ВРЕМЕННОЙ ДИНАМИКИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6

Е.И. Балакин¹, К.А. Юрку¹, К.А. Мальсагова^{2✉}, Т.В. Буткова², А.Л. Кайшева², В.И. Пустовойт¹

¹ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается серьезной проблемой в области здравоохранения в связи с ее гетерогенностью и непредсказуемостью исходов. Среди молекулярных маркеров интерлейкин-6 (ИЛ-6) часто ассоциируется с каскадами вторичных воспалительных реакций. Однако его диагностическая и прогностическая ценность в различные временные точки после травмы остается недостаточно изученной у спортсменов.

Цель. Оценка диагностической точности и прогностической значимости ИЛ-6 при стратификации тяжести ЧМТ в различные временные точки после травмы с использованием моделей машинного обучения.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное наблюдение 89 мужчин-спортсменов, активно занимающихся контактными видами спорта (смешанные единоборства и кудо), средний возраст $28,7 \pm 5,3$ года, с документированным подтверждением сотрясения мозга, ушибом мозга легкой и средней степени тяжести. Осуществляли последовательный забор плазмы крови через 3, 6, 12 и 24 ч после травмы. Концентрация ИЛ-6 определена с помощью валидированных протоколов для иммуноферментного анализа. Для решения задач классификации тяжести травмы были обучены модели на основе алгоритмов градиентного бустинга (XGBoost), логистической регрессии и случайного леса. Точность ответа моделей оценивалась с помощью ROC-анализа. Для определения наиболее значимых временных точек применялся метод оценки важности признаков SHAP (SHapley Additive exPlanations). Для прогнозирования и стратификации пациентов была реализована модель на основе рекуррентной нейронной сети с долгой краткосрочной памятью (LSTM). Статистическая валидация включала H -критерий Краскела – Уоллиса ($H = 31,77$; $p < 0,001$) и корреляционный анализ Спирмена ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$).

Результаты. Концентрации ИЛ-6 через 6 и 12 ч продемонстрировали наибольшую дискриминационную способность при ушибе мозга средней степени тяжести. Модель XGBoost достигла AUC 0,92 [95% ДИ: 0,88; 0,96], чувствительности 87% и специфичности 84%. Анализ SHAP показал, что значения ИЛ-6 через 6 и 12 ч оказали наибольшее влияние на прогнозы модели. Логистическая регрессия и случайный лес дали AUC 0,84 и 0,88 соответственно. Выявленное диагностическое окно между 6 и 12 ч после травмы совпадает с пиком нейровоспалительной активности.

Выводы. Уровень ИЛ-6, измеренный в течение 6–12 ч после ЧМТ, представляет собой специфический биомаркер для ранней стратификации тяжести травмы. Интеграция объяснимых подходов машинного обучения обеспечивает надежную и клинически значимую поддержку принятия решений в нейротравматологии.

Ключевые слова: ИЛ-6; черепно-мозговая травма; машинное обучение; биомаркер; рекуррентная нейронная сеть с долгой краткосрочной памятью; логистическая регрессия; XGBoost

Для цитирования: Балакин Е.И., Юрку К.А., Мальсагова К.А., Буткова Т.В., Кайшева А.Л., Пустовойт В.И. Модели машинного обучения для стратификации тяжести черепно-мозговой травмы на основе временной динамики интерлейкина-6. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):267–276. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-438>

Финансирование: работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 125020701771-5).

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 40 от 18.11.2020). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Обработка персональных данных осуществлялась с соблюдением норм Европейского регламента по защите персональных данных (General Data Protection Regulation, GDPR), включая анонимизацию идентифицирующей информации и шифрование баз данных. Все процедуры соответствовали положениям ГОСТ ISO/IEC 27001 в части информационной безопасности.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Мальсагова Кристина Ахмедовна kristina.malsagova86@gmail.com

Статья поступила: 17.12.2025 **После доработки:** 13.02.2026 **Принята к публикации:** 04.03.2026 **Online first:** 27.04.2026

MACHINE LEARNING MODELS FOR STRATIFYING TRAUMATIC BRAIN INJURY SEVERITY BASED ON INTERLEUKIN-6 TEMPORAL DYNAMICS

Evgenii I. Balakin¹, Kseniya A. Yurku¹, Kristina A. Malsagova^{2✉}, Tatiana V. Butkova², Anna L. Kaysheva², Vasily I. Pustovoyt¹

¹ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

² Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) remains a serious healthcare problem due to its heterogeneity and unpredictable outcomes. In TBI, secondary inflammatory cascades are frequently associated with the level of interleukin-6 (IL-6). However, its diagnostic and prognostic value at various time points after injury requires further investigation in athletes.

© Е.И. Балакин, К.А. Юрку, К.А. Мальсагова, Т.В. Буткова, А.Л. Кайшева, В.И. Пустовойт, 2026

Objective. To evaluate the diagnostic accuracy and prognostic significance of IL-6 in stratifying TBI severity at various time points after injury with the use of machine learning models.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted among 89 male athletes, with a mean age of 28.7 ± 5.3 years. These athletes were actively engaged in contact sports (mixed martial arts and kudo) and had documented evidence of concussion or mild to moderate brain contusion. Sequential blood plasma collection was performed at 3, 6, 12, and 24 h post-injury. IL-6 concentration was determined using validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) protocols. In order to classify injury severity, models were trained using gradient boosting (XGBoost), logistic regression, and random forest algorithms. The accuracy of model responses was evaluated using ROC analysis. To identify the most significant time points, the SHAP (SHapley Additive exPlanations) feature importance method was applied. For patient prediction and stratification, a model based on a long short-term memory (LSTM) recurrent neural network was implemented. Statistical validation used the Kruskal–Wallis H -test ($H = 31.77$; $p < 0.001$) and Spearman's correlation analysis ($r_s = 0.81$; $p < 0.001$).

Results. The greatest discriminatory ability of IL-6 concentrations for moderate brain contusion was noted at 6 and 12 h. The XGBoost model achieved an area under the curve of 0.92 [95% CI: 0.88; 0.96], with a sensitivity of 87% and a specificity of 84%. The SHAP analysis revealed that IL-6 values at 6 and 12 h had the greatest impact on the model's predictions. Logistic regression and random forest yielded areas under the curve of 0.84 and 0.88, respectively. The identified diagnostic window between 6 and 12 h post-injury coincides with the peak of neuro-inflammatory activity.

Conclusions. The level of IL-6 measured within 6–12 h after TBI represents a specific biomarker for early stratification of injury severity. The integration of explainable machine learning approaches provides robust and clinically relevant decision support in neurotraumatology.

Keywords: IL-6; traumatic brain injury; machine learning; biomarker; long short-term memory; LSTM recurrent neural network; logistic regression; XGBoost

For citation: Balakin E.I., Yurku K.A., Malsagova K.A., Butkova T.V., Kaysheva A.L., Pustovoi V.I. Machine learning models for stratifying traumatic brain injury severity based on interleukin-6 temporal dynamics. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):267–276. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-438>

Funding: the work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 125020701771-5).

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the Ethics Committee of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (minutes No. 40 dated November 18, 2020). All participants signed voluntary informed consent to participate in the study. The personal and biomedical data were processed in compliance with the General Data Protection Regulation (GDPR), including the anonymization of identifying information and the encryption of databases. All procedures complied with the provisions of GOST ISO/IEC 27001 regarding information security.

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

✉ Kristina. A. Malsagova kristina.malsagova86@gmail.com

Received: 17 Dec. 2025 **Revised:** 13 Feb. 2026 **Accepted:** 4 Mar. 2026 **Online first:** 27 Apr. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой глобальную медицинскую и социально-экономическую проблему, ежегодно становясь причиной инвалидизации и преждевременной смертности у миллионов пациентов. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, до 69 млн человек в год переносят ЧМТ различной степени тяжести, при этом большинство случаев приходится на трудоспособное население в возрасте 15–44 года. Диагностика и стратификация ЧМТ остаются клинически сложными задачами, особенно в условиях отсутствия очевидных нейровизуализационных изменений и вариабельной клинической картины в подостром и промежуточном периодах [1–3].

В настоящее время в отечественной нейротравматологии биохимические маркеры не используются для диагностики. В соответствии с клиническими рекомендациями^{1,2} диагностика ЧМТ основана на оценке уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) и данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Однако использование визуальных методов диагностики является дорогостоящим и не всегда доступным, поскольку требует посещения пациентами специализированных центров, а существующие шкалы клинической оценки, включая ШКГ, обладают ограниченной чувствительностью к скрытым повреждениям нейрональной ткани.

В связи с этим возрастает интерес к объективным лабораторным маркерам, способным отразить молекулярные и клеточные процессы, лежащие в основе нейротравмы. В числе таких биомаркеров особое внимание уделяется интерлейкину-6 (ИЛ-6) — провоспалительному цитокину, играющему ключевую роль в патогенезе нейровоспаления и активации каскадов вторичного повреждения [4, 5]. В некоторых исследованиях представлены данные о том, что уровни ИЛ-6 в плазме крови коррелируют с тяжестью ЧМТ, развитием отека мозга и исходами заболевания, особенно в первые 24 ч после травмы [6–8]. Исследование G. Hergenroeder и соавт. является одной из первых работ, в которой показана корреляция между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и тяжестью ЧМТ [9]. Несмотря на то что ранние исследования не использовали инструменты машинного обучения, они заложили основу для включения ИЛ-6 в прогностические модели тяжести и исхода ЧМТ [9].

Однако клиническое применение ИЛ-6 в качестве стратификационного инструмента требует учета его временной динамики во взаимодействии с другими параметрами [9, 10]. В этом контексте методы машинного обучения предоставляют уникальные возможности для построения высокоточных прогностических моделей, способных выявлять нелинейные зависимости и определять значимость отдельных временных точек. В частности, использование градиентного бустинга

¹ Клинические рекомендации «Легкая черепно-мозговая травма», 2016. URL: https://ruans.org/Text/Guidelines/mild_head_injury.pdf

² Клинические рекомендации «Сотрясение головного мозга», 2022. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sotryaseniye-golovnogo-mozga-utv-minzdravom-rossii/>

(XGBoost) и рекуррентных нейросетей (LSTM), адаптированных под анализ временных биомаркеров, позволяет не только повысить диагностическую точность, но и обеспечить интерпретируемость решений за счет применения SHAP-анализа (анализ важности признаков на основе SHAP) [11–13].

В настоящем исследовании рассматривается разработка и валидация моделей машинного обучения для стратификации тяжести ЧМТ на основе серийных измерений ИЛ-6, с акцентом на их прогностическую значимость и возможность клинической интеграции в алгоритмы ранней диагностики.

Цель исследования — разработать и интерпретировать модель машинного обучения для стратификации степени тяжести ЧМТ на основе временной динамики концентраций ИЛ-6 в плазме крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и популяция

Настоящее исследование представляет собой проспективное когортное наблюдение, проведенное с целью изучения динамики воспалительного биомаркера ИЛ-6 и его роли в стратификации тяжести ЧМТ на ранних этапах после травматического воздействия. В исследование были включены 89 мужчин-спортсменов, активно занимающихся контактными видами спорта (смешанные единоборства и кудо), средний возраст $28,7 \pm 5,3$ года. Критериями включения являлись наличие черепно-мозговой травмы, подтвержденной клинически и анамнестически, отсутствие сопутствующей соматической патологии, а также письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Стратификация участников проведена в соответствии с клинической степенью тяжести ЧМТ, в результате чего были сформированы три исследовательские группы: группа с сотрясением мозга ($n = 43$), группа с ушибом мозга легкой степени ($n = 35$) и группа с ушибом мозга средней степени ($n = 11$). Классификация базировалась на ШКГ, длительности потери сознания и наличии очаговой неврологической симптоматики.

Сбор и анализ биологических образцов

Забор венозной крови для последующего анализа уровня биомаркера ИЛ-6 осуществлялся из локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (K_2EDTA) в качестве антикоагулянта (VACUETTE® K_2EDTA , Greiner Bio-One, Австрия) через 3, 6, 12 и 24 ч (t_3 , t_6 , t_{12} и t_{24}) после травматического события. Образцы крови обрабатывали в соответствии с протоколами центрифугирования (3000 g, 10 мин, 4 °C) с последующим аликвотированием плазмы и хранением при температуре -80 °C до момента анализа.

Концентрации ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных диагностических наборов (Accquant® HS-IL-6 ELISA, FineTest, Китай), произведенных в соответствии с требованиями ISO 13485:2016. Лабораторная аналитика проведена в аккредитованной лаборатории, соответствующей

критериям ГОСТ ISO 15189:2015. Калибровочные кривые строили на основе стандартных образцов, а контроль качества обеспечивался включением внутренних и внешних стандартов, что гарантировало межсерийную вариабельность менее 10%.

Каждое значение ИЛ-6 было закодировано в виде временного профиля, что позволяло использовать динамические характеристики биомаркера в последующем моделировании. Отсутствующие значения были оценены на предмет механизма пропуска и обработаны с применением алгоритмов множественной импутации. Полный массив данных был нормализован перед подачей на вход моделей машинного обучения.

Определение конечных точек

Основной клинической переменной эффективности/исхода (dependent variable) в модели стратификации являлась степень тяжести черепно-мозговой травмы, определенная на основании совокупности клинических критериев, включая баллы по ШКГ, наличие и длительность потери сознания, ретроградной амнезии, а также выраженность очаговой неврологической симптоматики. Участники были распределены по трем диагностическим категориям: сотрясение мозга, ушиб мозга легкой степени тяжести и ушиб мозга средней степени тяжести. Классификация степени тяжести травмы проведена в условиях неврологического стационара по стандартизированным диагностическим протоколам.

Для целей анализа категориальный исход был перекодирован в бинарную переменную: «нетяжелая ЧМТ» (сотрясение + ушиб мозга легкой степени тяжести) против «тяжелая ЧМТ» (ушиб мозга средней степени тяжести) с последующей валидацией границ на основе модели прогностической чувствительности.

Инструменты машинного обучения

В целях реализации прогностического инструмента стратификации степени тяжести ЧМТ на основе временных концентраций ИЛ-6 была применена комбинация алгоритмов машинного обучения. Первичная модель была построена с использованием XGBoost (Extreme Gradient Boosting) на табличных данных, включающих значения ИЛ-6 в четыре временные точки (3, 6, 12 и 24 ч после травмы). Гиперпараметры модели оптимизировали посредством 5-кратной перекрестной валидации.

Для оценки интерпретируемости модели применялся метод SHAP (SHapley Additive exPlanations), что позволило количественно определить вклад каждого временного признака ИЛ-6 в итоговую классификацию. Наибольшую значимость в прогнозе тяжелого течения ЧМТ продемонстрировали уровни ИЛ-6 через 6 и 12 ч после травмы (SHAP-value $\geq 0,37$), что коррелировало с фазой системного воспалительного ответа.

Дополнительно была построена рекуррентная нейронная сеть типа LSTM (Long Short-Term Memory) для анализа временных последовательностей ИЛ-6 (t_3 – t_{24}) с целью моделирования паттернов динамики биомаркера и прогнозирования исхода. Входной

тензор имел форму $[n, 4, 1]$, где n — число пациентов. Модель обучалась по схеме supervised classification, используя стратифицированное разбиение выборки на обучающую и тестовую части в соотношении 80:20. Критериями эффективности модели служили точность (accuracy), F1-мера и площадь под ROC-кривой. Для валидации моделей также применялась матрица ошибок с расчетом чувствительности и специфичности.

Используемые в работе методы машинного обучения расширяют и дополняют возможности классических статистических инструментов. Классические инструменты (Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни и ROC-анализ) применяли для выявления межгрупповых отличий, оценки диагностической значимости отдельных параметров, в то время как алгоритмы машинного обучения (XGBoost, LSTM и SHAP) ориентированы на построение точных прогностических моделей для индивидуального пациента, выявление сложных нелинейных зависимостей и временных паттернов анализируемых параметров, которые невозможно выявить с применением классических статистических моделей. Для интерпретации результатов машинного обучения использовался метод SHAP, который обеспечивает более глубокую и наглядную интерпретацию вклада предикторов по сравнению со стандартными коэффициентами регрессии. Комбинация статистических подходов позволила выявить значимые различия и диагностическую ценность маркеров и обеспечила точный персонализированный прогноз исхода.

Статистический анализ

Все количественные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку выявлено отклонение распределения от нормального ($p \leq 0,05$), то для оценки различий между группами применяли непараметрические методы: критерий Краскела – Уоллиса для сравнения нескольких групп и критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для парных сравнений. Для оценки силы связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Диагностическую точность биомаркеров ИЛ-6 оценивали с помощью анализа площади под кривой (ROC-анализ). Для расчета чувствительности, специфичности и индекса Юдена ($J = Se + Sp - 1$, где Se — чувствительность, Sp — специфичность) использовали значения, соответствующие оптимальному пороговому критерию, определенному по критерию максимального значения индекса Юдена. Надежность различий между ROC-кривыми оценивали по тесту Делонга. Интерпретацию AUC проводили в соответствии с рекомендациями по измерению точности диагностических систем [14]: AUC 0,7–0,8 — удовлетворительная точность; 0,8–0,9 — высокая; >0,9 — отличная.

Для построения модели стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы применяли градиентный бустинг XGBoost (eXtreme Gradient Boosting). Обучающую и тестовую выборки формировали в соотношении 70:30 с сохранением стратификации (стратифицированным разбиением) для обеспечения сбалансированного представления классов. Подбор

гиперпараметров модели осуществляли с помощью стратифицированной 5-кратной перекрестной проверки (stratified 5-fold cross-validation), при которой обучающая выборка последовательно была распределена на 5 равных подвыборок с сохранением пропорций классов в каждой. На каждой итерации 4 подвыборки использовали для обучения модели, а 1 подвыборку — для оценки качества. Оптимизацию гиперпараметров проводили по критерию минимизации логарифмической потери (log-loss). Качество итоговой модели оценивали на тестовой выборке по следующим метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC-ROC), точность (precision), полнота (recall) и F1-мера (F1-score). Интерпретацию вклада признаков в прогнозы модели осуществляли методом SHAP (SHapley Additive exPlanations) в его специализированной реализации для ансамблей деревьев (TreeSHAP).

Для временного прогнозирования и стратификации пациентов также была реализована модель на основе рекуррентной нейронной сети с долгой краткосрочной памятью (LSTM). Временные ряды формировали по четырем точкам измерения (3, 6, 12 и 24 ч), они были нормализованы по шкале z-score. Обучение проведено с помощью оптимизатора Adam и функции потерь категориальной перекрестной энтропии. В качестве метода борьбы с переобучением применяли раннюю остановку по значению потерь на валидационной выборке. Точность модели сравнивали с базовыми алгоритмами (логистическая регрессия и XGBoost).

Все статистические расчеты и визуализации выполняли в среде R версии 4.3.2 с использованием следующих пакетов: tidyverse, ggplot2, pROC, xgboost, SHAPforxgboost, keras, caret, rstatix. Различия считали статистически значимыми (достоверными) при $p \leq 0,05$, с поправками на множественные сравнения, где это уместно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ временных профилей концентрации ИЛ-6 (t_3 , t_6 , t_{12} и t_{24}) выявил достоверные межгрупповые различия в зависимости от клинической тяжести ЧМТ. На рисунке 1 представлены распределения значений ИЛ-6 с указанием медиан и межквартильных размахов для трех когорт: «сотрясение мозга», «ушиб мозга легкой степени тяжести» и «ушиб мозга средней степени тяжести».

Наиболее выраженные различия между группами были зафиксированы после 6 и 12 ч после травмы. Согласно результатам критерия Краскела – Уоллиса концентрации ИЛ-6 в указанные временные точки статистически значимо различались между тремя категориями тяжести ($p < 0,001$). Напротив, временные точки 3 и 24 ч не достигли уровня статистической значимости после применения поправки Бонферрони ($p > 0,05$).

В парных сравнениях (с использованием критерия Манна – Уитни) концентрации ИЛ-6 у пациентов со средней ЧМТ превышали соответствующие значения у пациентов с ушибом мозга легкой степени тяжести и сотрясением мозга в среднем в 1,8–2,3 раза через 6 и 12 ч после получения травмы, что указывает на наличие диагностически релевантного окна воспалительной активности в пределах 3–12 ч после травмы.

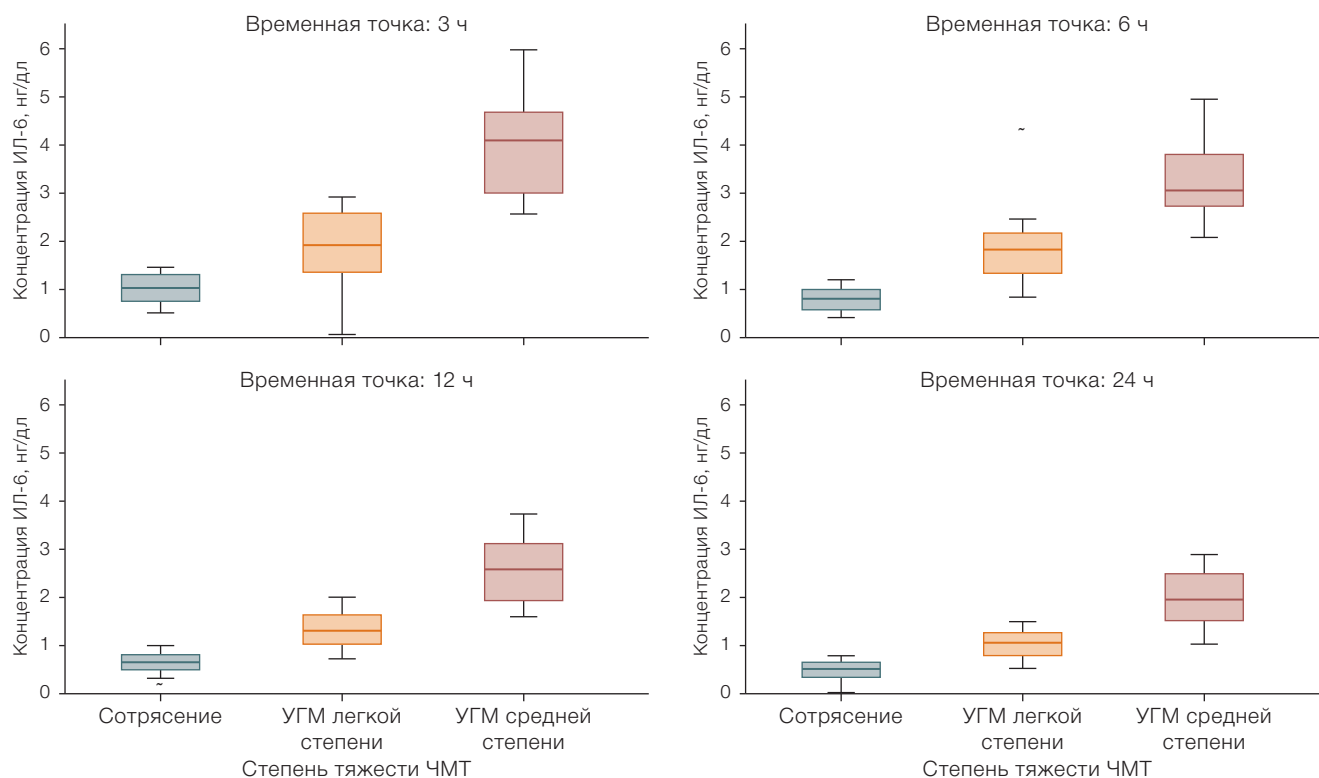


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Диаграмма распределения уровня содержания интерлейкина-6 в группах с сотрясением, ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести через 3, 6, 12 и 24 ч после травмы: ♦ — выбросы за пределами межквартильных размахов (наблюдение в наборе данных, которое значительно отклоняется от остальных значений); УГМ — ушиб головного мозга; ЧМТ — черепно-мозговая травма

Корреляционный анализ с применением коэффициента Спирмена выявил положительную зависимость между уровнем ИЛ-6 и степенью тяжести в указанные временные интервалы ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$). Наиболее информативными оказались показатели в пробах, полученных через 6 и 12 ч после травмы, что согласуется с фазой системного воспалительного ответа и служит основанием для их включения в прогностические алгоритмы стратификации (рис. 2).

В целях разработки инструмента стратификации степени тяжести ЧМТ была построена модель XGBoost, использующая в качестве входных параметров значения концентраций ИЛ-6 по четырем временным точкам: 3, 6, 12 и 24 ч после травмы.

Каждая строка на графике соответствует одной временной точке измерения ИЛ-6 (3, 6, 12 и 24 ч после травмы), а горизонтальная ось отображает значение SHAP (SHapley Additive exPlanations) — количественный вклад каждого признака в итоговое предсказание модели. Точки справа от нулевой линии (положительные SHAP-значения) указывают на повышение риска классификации как тяжелой ЧМТ, тогда как точки слева — на снижение риска. Цветовая шкала (от желтого к фиолетовому) отражает интенсивность влияния на ответ модели: желтые точки соответствуют образцам с низкой интенсивностью влияния на ответ, фиолетовые — с высокой интенсивностью влияния. Выраженное смещение распределения точек для ИЛ-6_6ч (ИЛ-6_t6) и ИЛ-6_12ч (ИЛ-6_t12) в положительную область (вправо) с максимальными SHAP-значениями $\geq 0,37$

демонстрирует выраженный вклад и коррелирует с фазой системного воспалительного ответа при ЧМТ.

Анализ важности признаков на основе снижения точности классификации и индекса Джини показал, что максимальный вклад в классификацию тяжелых форм ЧМТ вносили показатели ИЛ-6, полученные на 6 и 12 ч после травмы (рис. 3). Эти временные точки были отмечены как ключевые и в предыдущем непараметрическом анализе ($H = 31,77$; $p < 0,001$ и $H = 28,91$; $p < 0,001$), что свидетельствует о воспроизводимости результата на независимых методологических платформах. Наибольший вклад в классификацию вносят значения ИЛ-6, зарегистрированные на 3 и 6 ч после травмы, что подтверждает их диагностическую значимость (рис. 3).

Диагностическая точность модели, измеренная через площадь под ROC-кривой (AUC, Area Under the Curve), составила 0,92 при мультиклассовом подходе, демонстрируя высокую степень надежности прогнозов. SHAP-анализ подтвердил, что именно значения ИЛ-6 через 6 и 12 ч после травмы оказывали решающее влияние на классификацию случаев средней степени тяжести ЧМТ. Для предсказания средней формы был определен порог ИЛ-6 $> 12,5$ пг/мл в указанных временных точках.

Результаты моделирования подчеркивают прогностическую значимость воспалительного ответа в окне между 6 и 12 ч после травмы. Включение этих биомаркеров в клинко-диагностические алгоритмы может повысить чувствительность и специфичность

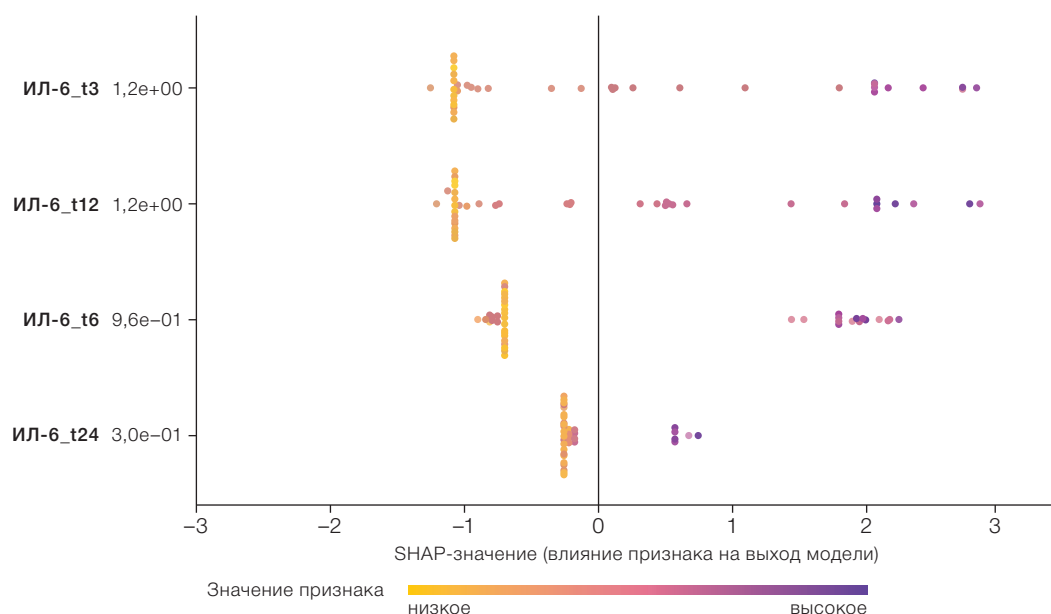


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. SHAP-анализ вклада временных точек интерлейкина-6 в модель XGBoost для стратификации черепно-мозговой травмы: цветовая шкала отражает уровень концентрации интерлейкина-6 от низкого (желтый) к высокому (фиолетовый)

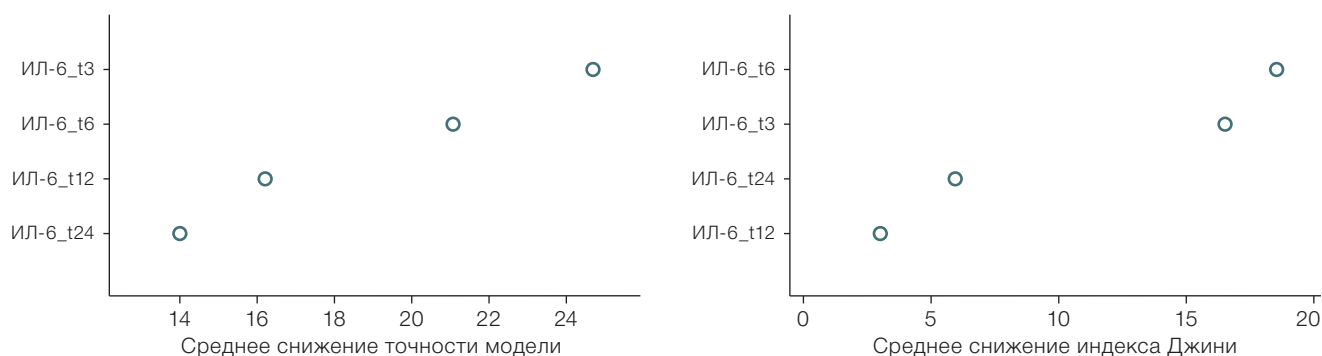


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Диаграммы важности признаков, рассчитанные на основе алгоритма Random Forest: левая панель отображает снижение точности модели при исключении соответствующего признака, правая панель — снижение значения индекса Джини

стратификационных моделей и, как следствие, увеличить долю выявляемых осложнений на ранних стадиях. Интерпретируемость обеспечена средствами SHAP-визуализации (рис. 2), что дает основание рассматривать модель как клинически релевантную и пригодную к валидации на внешних выборках.

Сравнение прогностических возможностей алгоритмов машинного обучения выявило преимущество нелинейных ансамблевых моделей при классификации тяжести ЧМТ на основании временных концентраций ИЛ-6. Для оценки использовались четыре точки измерения (3, 6, 12 и 24 ч) в составе стратифицированного набора данных, построенного по уровням нейровоспалительного ответа.

Модель градиентного бустинга (XGBoost) продемонстрировала наивысшую диагностическую точность ($AUC = 0,92$), опередив случайный лес ($AUC = 0,88$) и логистическую регрессию с регуляризацией ($AUC = 0,84$). Различия между моделями были

статистически подтверждены критерием ДеЛонга ($\chi^2 = 12,41$; $p = 0,002$). Оптимальные значения чувствительности и специфичности для XGBoost достигли 87 и 84% соответственно при максимальном индексе Юдена.

Наиболее значимый вклад в результат модели вносили концентрации ИЛ-6, зафиксированные через 6 и 12 ч после травмы, что согласуется с ранее установленными результатами корреляционного анализа и непараметрических сравнений. Указанные временные точки формируют диагностически чувствительное окно для стратификации тяжести ЧМТ.

Сводные данные по метрикам точности для всех моделей представлены в таблице.

Интерпретация результатов, представленных в таблице, поддерживает применение комплексного подхода, основанного на мультивременных профилях ИЛ-6, в задачах стратификации тяжести нейротравмы у спортсменов контактных видов спорта.

Таблица. Обобщенные показатели точности моделей и вклад времени отбора образцов ИЛ-6 в классификацию тяжести черепно-мозговой травмы

Модель	AUC [95% CI]	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Индекс Юдена	Наиболее значимое время отбора ИЛ-6, ч
XGBoost	0,92 [0,87–0,96]	87	84	0,71	6; 12
Random Forest	0,88 [0,82–0,93]	82	80	0,62	6
Логистическая регрессия	0,84 [0,77–0,89]	78	76	0,54	12

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: AUC Area Under the Curve — площадь под кривой; XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) — модель машинного обучения на основе алгоритмов градиентного бустинга; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

Для анализа временных рядов концентраций ИЛ-6 и классификации степени тяжести ЧМТ была реализована модель типа долгой краткосрочной памяти (LSTM) (рис. 3). В качестве входных данных использовали последовательности значений ИЛ-6, полученные через 3, 6, 12 и 24 ч после травмы. Архитектура модели была адаптирована к размерности тензора $[n, 4, 1]$, где n — число участников.

Обучение осуществлялось по принципу контролируемой классификации с разбиением выборки в пропорции 80:20, при этом сохранялось стратифицированное распределение по уровням тяжести. Модель показала среднюю точность классификации 84,5%, а F1-мера для группы «ушиб мозга средней степени тяжести» достигла 0,91. Это указывает на высокую способность модели к корректной идентификации наиболее тяжелых случаев при учете временной динамики воспалительного биомаркера.

Анализ чувствительности к исключению признаков выявил ключевую роль ИЛ-6, измеренного через 6 ч после посттравматического события. Удаление этого признака привело к снижению AUC на 0,08, что подтверждает его критическое значение для прогноза. Визуализация выходов модели показала, что именно временной паттерн «6–12 ч» вносит наибольший вклад в дифференциацию групп, коррелируя с ранее выявленным окном системного воспалительного ответа.

Полученные результаты позволяют рассматривать рекуррентные нейронные сети как перспективный инструмент для интерпретации временных биомолекулярных сигналов в задачах стратификации ЧМТ. Внедрение таких моделей возможно при наличии последовательных биомаркеров и стандартизированных временных точек, что обеспечивает не только высокую точность, но и клиническую применимость алгоритма.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой прогностической ценности уровней ИЛ-6 при стратификации тяжести ЧМТ, особенно в интервале 6–12 ч после получения травмы. Это соответствует установленным патофизиологическим фазам нейровоспалительного ответа, в рамках которых ИЛ-6 участвует в активации каскадов вторичного повреждения нейронов и глии.

Сравнение с результатами проспективного исследования TRACK-TBI демонстрирует сопоставимую значимость биомаркеров ИЛ-6, глиофибрилярного кислого белка (GFAP) и убиквитина карбокси-терминальной гидролазы L1 (UCHL1) в прогнозировании

исходов при легкой и средней степени ЧМТ [15]. В отличие от GFAP и UCHL1, которые преимущественно отражают структурное повреждение астроцитов и аксонов, ИЛ-6 вносит вклад в описание системного воспалительного ответа, особенно на ранних этапах после травмы [4, 5, 7, 16]. В работах L. Пара и соавт. было показано, что уровни GFAP/UCHL1 позволяют предсказывать наличие внутрисерепных изменений на компьютерной томографии, однако не охватывают динамический спектр иммунной активации [17–19].

В нашем исследовании значения ИЛ-6 через 6 и 12 ч после травмы продемонстрировали наивысшие показатели прогностической значимости (SHAP-value $\geq 0,37$; $p < 0,001$), внося ключевой вклад в модель XGBoost (рис. 2, 3). Это согласуется с концепцией «интервала системной уязвимости», описанной J. Yue и соавт. [20], согласно которой ранняя активация цитокинового каскада имеет решающее значение для определения прогноза и исходов травмы.

Сравнительный анализ алгоритмов показал преимущество нелинейных моделей, включая XGBoost (AUC = 0,92) и LSTM (F1 = 0,91), для ушиба мозга средней степени тяжести в сопоставлении с логистической регрессией и случайным лесом (табл.). Интерпретация моделей с использованием SHAP-анализов подтверждает ключевую роль 6 и 12 ч в классификации степени тяжести. Это делает ИЛ-6 не только диагностически значимым, но и клинически применимым биомаркером для мониторинга в подостром периоде.

Наличие диагностического окна в пределах 6–12 ч также отражено в визуальных распределениях концентраций ИЛ-6 (рис. 1), где в этих временных точках зафиксированы статистически значимые различия между всеми значениями в группах с различной степенью тяжести ($H = 31,77$; $p < 0,001$ и $H = 28,91$; $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, эти временные точки можно рассматривать как критические при формировании протоколов лабораторного мониторинга и принятии клинических решений.

Следует отметить, что, в отличие от большинства существующих исследований, настоящее моделирование основывалось на строго стратифицированной когорте с серийными измерениями, что повысило точность предсказаний. Однако ограничением остается использование только одного биомаркера (ИЛ-6) и относительно малочисленность подгруппы «ушиб мозга средней степени тяжести» ($n = 11$), что требует последующей внешней валидации на независимых выборках.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что интервал между 6 и 12 ч после получения ЧМТ обладает наибольшей диагностической информативностью для оценки тяжести повреждения на основе концентраций ИЛ-6 в плазме. Именно в этот промежуток зафиксированы максимальные значения медианных уровней ИЛ-6 в подгруппе пациентов с ушибом мозга средней степени тяжести, существенно превышающие аналогичные показатели в группах легкой травмы и сотрясения мозга (рис. 1). Статистическая значимость различий через 6 и 12 ч после травмы подтверждена непараметрическим критерием Краскела – Уоллиса: $H = 31,77$; $p < 0,001$ для временной точки 6 ч и $H = 28,91$; $p < 0,001$ для временной точки 12 ч.

Прогностическая ценность этих временных точек была дополнительно подтверждена в рамках построения моделей машинного обучения. Согласно результатам градиентного бустинга (XGBoost) концентрации ИЛ-6 через 6 и 12 ч после травмы имели наивысшие значения важности как по критерию уменьшения точности модели, так и по индексу Джини (рис. 3). Интерпретация модели при помощи SHAP-анализов показала, что именно эти два временных признака оказывали наиболее значимое влияние на предсказания модели (максимальные SHAP-значения $\geq 0,37$). Такой подход позволил обеспечить высокую степень объяснимости алгоритма, что критично для применения в клинической практике.

Наряду с XGBoost высокую точность продемонстрировала модель LSTM, адаптированная к временным последовательностям биомаркеров. Несмотря на небольшую выборку ($n = 89$), она достигла значения $F1 = 0,91$ при классификации степени тяжести ЧМТ. Это указывает на потенциал LSTM нейросетей в задачах мультиклассовой стратификации и мониторинга.

Однако методология имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование базируется исключительно на показателях ИЛ-6, без включения других воспалительных, глиальных и аксональных биомаркеров. Это ограничивает возможности построения мультибиомаркерных моделей, потенциал которых был ранее показан в рамках крупных когортных исследований. Во-вторых, размер выборки ($n = 89$) не позволяет проводить устойчивую внешнюю валидацию моделей, особенно по подгруппам, где число пациентов с ушибом мозга средней степени тяжести составляет менее 15% от общей когорты. Кроме того, уровни ИЛ-6 измеряли с помощью только одного аналитического метода (ИФА), что ограничивает воспроизводимость данных в межлабораторных условиях.

Вместе с тем концентрации ИЛ-6 в плазме обладают высокой диагностической точностью для предсказания степени тяжести ЧМТ, особенно в диагностически чувствительном окне между 6 и 12 ч после травмы. Данный вывод подтверждается не только статистическими методами, но и интерпретируемыми моделями машинного обучения, что создает основу для включения ИЛ-6 в цифровые протоколы персонализированного мониторинга и принятия решений в спортивной и военно-медицинской практике.

Клинические и нормативные аспекты применения интеллектуальных моделей в нейроинтенсивной терапии

Для идентификации ЧМТ подходы машинного обучения широко изучаются в современных исследованиях [21, 22]. Алгоритмы машинного обучения активно применяются для создания предиктивных моделей исходов для пациентов после ЧМТ. Так, в исследовании Y. Cao и соавт. [23] использовали XGBoost и SHAP, чтобы разработать и проверить прогностическую модель внутрибольничной смертности у пациентов с изолированной тяжелой ЧМТ и выявить наиболее влиятельные предикторы. Эта модель продемонстрировала высокую прогностическую точность в отношении внутрибольничной смертности в течение первых 5 дней на основе тяжести травмы, ШКГ при поступлении и возраста пациента.

В работе A. Nayebi и соавт. предложена модель на базе глубокой рекуррентной нейронной сети (включая LSTM) для прогнозирования динамики ШКГ у пациентов с ЧМТ. Результаты этого исследования показали, что обучение модели на данных временных рядов для пациентов с ЧМТ может быть информативным и повысить точность прогнозов. Наиболее важные характеристики получены из модели рекуррентной нейронной сети, и их значения показывают четкую тенденцию для благоприятных и неблагоприятных исходов. Это исследование демонстрирует масштаб информации, которую можно получить из данных временных рядов для более точного прогнозирования ЧМТ [24].

Применение алгоритмов искусственного интеллекта в стратификации тяжести ЧМТ открывает перспективы интеграции интеллектуальных систем поддержки принятия решений (Clinical Decision Support Systems, CDSS) в практику нейроинтенсивной терапии. Обоснованные модели, построенные на данных о концентрациях ИЛ-6 и других биомаркеров, позволяют оперативно оценивать вероятность развития неблагоприятных неврологических исходов и определять уровень тяжести травмы в ранние сроки после инцидента.

Для обеспечения нормативной совместимости предлагаемых решений особое значение приобретает соответствие международным стандартам в области надежности и интерпретации подходов на основе искусственного интеллекта и машинного обучения. В частности, структура разработанных алгоритмов и логика их функционирования согласуются с принципами ISO/IEC 23053:2022, предусматривающими контроль над прозрачностью, устойчивостью и этической приемлемостью цифровых решений. Это особенно важно в контексте применения алгоритмов в условиях клинической неопределенности и жизнеугрожающих состояний.

Ключевым условием клинической приемлемости интеллектуальных моделей является возможность их интерпретации медицинским специалистом. В нашем исследовании использовали методы объяснимого машинного обучения (XAI), включая анализ SHAP-значений, что позволяет выполнить персонализированную оценку вклада каждого признака (в частности, уровня ИЛ-6 через 6 или 12 ч после получения

травмы) в итоговое решение модели. Такая архитектура обеспечивает возможность участия врача-эксперта в верификации результата и формировании обоснованного клинического заключения.

Вместе с тем клиническое внедрение алгоритмов требует обязательной валидации на независимых выборках. Использование единственной когорты ограничивало обобщаемость результатов. Для перехода к клиническому применению необходимы многоцентровые исследования с внешними наборами данных, подтверждающими устойчивость модели в различных популяционных и лабораторных условиях. Только при наличии воспроизводимой точности ($AUC > 0,85$) и контролируемого уровня ошибок (по ISO 14971) может быть обосновано включение подобных алгоритмов в регламентированные протоколы ведения пациентов с ЧМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании была создана прогностическая модель, способная учитывать временные биомаркеры воспалительного ответа в первые 24 ч после ЧМТ, с применением методов градиентного бустинга и рекуррентных нейросетей.

Проведенный анализ временных профилей провоспалительного цитокина ИЛ-6 в динамике посттравматического периода у пациентов с ЧМТ выявил значимость временных точек 6 и 12 ч после травмы для клинической стратификации тяжести состояния. Концентрации ИЛ-6, измеренные в эти интервалы, демонстрировали устойчивую ассоциацию с клинической оценкой и достоверные различия между группами по результатам непараметрического анализа ($H = 31,77$; $p < 0,001$) и коэффициентам корреляции со шкалами неврологического статуса ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$).

Разработанные модели машинного обучения: градиентный бустинг (XGBoost) и рекуррентные нейросети с долгой кратковременной памятью (LSTM) — обеспечили высокую точность стратификации, что подтверждено значениями площади под ROC-кривой ($AUC > 0,90$) и устойчивостью к переобучению при перекрестной валидации. Наиболее информативными признаками в этих моделях являлись уровни ИЛ-6 в указанные критические интервалы.

Использование метода оценки важности признаков на основе SHAP (SHapley Additive exPlanations) позволило идентифицировать вклад каждого временного маркера в предсказания модели. Такой подход позволил сохранить клиническую интерпретируемость модели и обеспечить участие врача в процессе принятия решений.

Литература / References

- Butkova TV, Malsagova KA, Nakhod VI, Petrovskiy DV, Izotov AA, Balakin EI, et al. Candidate Molecular Biomarkers of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2024;14(10):1283. <https://doi.org/10.3390/biom14101283>
- VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism*. 2019;100S:153943. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.007>
- Gerber KS, Alvarez G, Alamian A, Behar-Zusman V, Downs CA. Biomarkers of Neuroinflammation in Traumatic Brain Injury. *Clinical Nursing Research*. 2022;31(7):1203–18. <https://doi.org/10.1177/10547738221107081>
- Ichwan K, Gazali S, Suherman S, Desiana D, Nurjannah N. Plasma interleukin 6 as an outcome predictor of traumatic brain injury patients. *Narra J*. 2023;3(3):e234. <https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.234>
- Li G, Liu H, He Y, Hu Z, Gu Y, Li Y, et al. Neurological Symptoms and Their Associations With Inflammatory Biomarkers in the Chronic Phase Following Traumatic Brain Injuries. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:895852. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.895852>

Научная значимость полученных результатов определяется тем, что были выявлены критические временные точки для измерения ИЛ-6 (6 и 12 ч), которые позволят в перспективе стандартизировать исследования. Определенные диагностически значимые концентрации ИЛ-6 в раннем периоде коррелируют с исходом ЧМТ, что подтверждает гипотезу о критической роли раннего и гипертрофированного нейровоспалительного ответа в патогенезе вторичного повреждения мозга. Это смещает фокус внимания на самые ранние посттравматические процессы. Кроме того, новые данные могут быть использованы в качестве входных параметров для создания моделей машинного обучения.

С практической точки зрения полученные результаты могут использоваться как дополнительные методы диагностики наряду с оценкой по ШКГ и данными КТ; инструмент для принятия решений при отсутствии методов лучевой диагностики; критерий для персонализированной терапии и маркеров восстановления. Кроме того, результаты исследования позволяют классифицировать пациентов не только по ШКГ, но и по уровню раннего воспалительного ответа при испытании новых нейропротекторов, что повысит точность исследований.

Ранняя диагностика ЧМТ позволяет выявить пациентов в критическом состоянии, определить тактику ведения пациента и спрогнозировать процесс реабилитации. В рамках исследования проведена количественная оценка вклада каждого временного измерения ИЛ-6 в прогноз степени тяжести ЧМТ с применением алгоритмов машинного обучения, включая SHAP-анализ, что обеспечило клиническую интерпретируемость модели и потенциал ее интеграции в систему персонализированной диагностики нейротравм.

Результаты исследования способствуют развитию лабораторной диагностики ЧМТ на основе машинного обучения. Внедрение подобных подходов в клиническую практику отделений скорой помощи, нейрореанимации и нейрохирургии в перспективе обеспечит раннюю диагностику и помощь в принятии врачебных решений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о потенциале интеграции интеллектуальных моделей в системы персонализированной медицинской помощи пациентам с ЧМТ. Использование молекулярных маркеров воспаления в сочетании с алгоритмическим анализом временных данных открывает возможности для более точного прогнозирования неврологических исходов и построения индивидуализированных стратегий посттравматической реабилитации.

6. Malik S, Alnaji O, Malik M, Gambale T, Farrokhyar F, Rathbone MP. Inflammatory cytokines associated with mild traumatic brain injury and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1123407. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1123407>
7. Ooi SZY, Spencer RJ, Hodgson M, Mehta S, Phillips NL, Preest G, et al. Interleukin-6 as a prognostic biomarker of clinical outcomes after traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgical Review*. 2022;45:3035–54. <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01827-y>
8. Yang J, Ran M, Li H, Lin Y, Ma K, Yang Y, et al. New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood-brain barrier. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022;15:1013933. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1013933>
9. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP, Samsel L, Ward NH, Clifton GL, et al. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2010;7:19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-19>
10. Helmy A, Carpenter KHL, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJA. The Cytokine Response to Human Traumatic Brain Injury: Temporal Profiles and Evidence for Cerebral Parenchymal Production. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;31(2):658–70. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.142>
11. Lundberg S, Lee S-I. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. NIPS'17: *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*. 2017;arXiv:1705.07874v2. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.1705.07874>
12. Che Z, Purushotham S, Cho K, Sontag D, Liu Y. Recurrent Neural Networks for Multivariate Time Series with Missing Values. *Scientific Reports*. 2018;8:6085. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24271-9>
13. Mekkodathil A, El-Menyar A, Naduvilekandy M, Rizoli S, Al-Thani H. Machine Learning Approach for the Prediction of In-Hospital Mortality in Traumatic Brain Injury Using Bio-Clinical Markers at Presentation to the Emergency Department. *Diagnostics*. 2023;13(15):2605. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152605>
14. Swets JA. Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems. *Science*. 1988;240(4857):1285–93. <https://doi.org/10.1126/science.3287615>
15. Gardner RC, Puccio AM, Korley FK, Wang KKW, Diaz-Arrastia R, Okonkwo DO, et al. Effects of age and time since injury on traumatic brain injury blood biomarkers: a TRACK-TBI study. *Brain Communications*. 2023;5(1):fcac316. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac316>
16. Reyes J, Spitz G, Major BP, O'Brien WT, Giesler LP, Bain JWP, et al. Utility of Acute and Subacute Blood Biomarkers to Assist Diagnosis in CT-Negative Isolated Mild Traumatic Brain Injury. *Neurology*. 2023;101(20):e1992–2004. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000207881>
17. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurology*. 2016;73(5):551–60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0039>
18. Papa L, Ladde JG, O'Brien JF, Thundiyil JG, Tesar J, Leech S, et al. Evaluation of Glial and Neuronal Blood Biomarkers Compared With Clinical Decision Rules in Assessing the Need for Computed Tomography in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e221302. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1302>
19. Papa L, McKinley WI, Valadka AB, Newman ZC, Nordgren RK, Pramuka PE, et al. Diagnostic Performance of GFAP, UCH-L1, and MAP-2 Within 30 and 60 Minutes of Traumatic Brain Injury. *JAMA Network Open*. 2024;7(9):e2431115. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.31115>
20. Yue JK, Kobeissy FH, Jain S, Sun X, Phelps RRL, Korley FK, et al. Neuroinflammatory Biomarkers for Traumatic Brain Injury Diagnosis and Prognosis: A TRACK-TBI Pilot Study. *Neurotrauma Reports*. 2023;4(1):171–83. <https://doi.org/10.1089/neur.2022.0060>
21. Malhotra AK, Shakil H, Smith CW, Huang YQ, Kwong JCC, Thorpe KE, et al. Predicting outcomes after moderate and severe traumatic brain injury using artificial intelligence: a systematic review. *NPJ Digital Medicine*. 2025;8:373. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01714-y>
22. Courville E, Kazim SF, Vellek J, Tarawneh O, Stack J, Roster K, et al. Machine learning algorithms for predicting outcomes of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Neurology International*. 2023;14:262. https://doi.org/10.25259/SNI_312_2023
23. Cao Y, Forssten MP, Sarani B, Montgomery S, Mohseni S. Development and Validation of an XGBoost-Algorithm-Powered Survival Model for Predicting In-Hospital Mortality Based on 545,388 Isolated Severe Traumatic Brain Injury Patients from the TQIP Database. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(9):1401. <https://doi.org/10.3390/jpm13091401>
24. Nayebi A, Tipirneni S, Foreman B, Ratcliff J, Reddy CK, Subbian V. Recurrent Neural Network based Time-Series Modeling for Long-term Prognosis Following Acute Traumatic Brain Injury. *AMIA Annual Symposium Proceedings*. 2022;2021:900–9.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.И. Балакин — статистический анализ, построение модели стратификации, написание черновика рукописи, его редактирование; К.А. Юрку — сбор биоматериала, исследование концентрации ИЛ-6; Т.В. Буткова — материально-техническое обеспечение; А.Л. Кайшева — концептуализация, анализ данных; К.А. Мальсагова — написание черновика рукописи, его редактирование; В.И. Пустовойт — руководство исследованием, утверждение окончательного варианта рукописи.

Об авторах:

Балакин Евгений Игоревич, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>
Юрку Ксения Алексеевна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-1693>
Мальсагова Кристина Ахмедовна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9404-1660>
Буткова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5111-3863>
Кайшева Анна Леонидовна, д-р биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4472-2016>
Пустовойт Василий Игоревич, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-414>

УДК 615.2



ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВИОЛУРОВЫХ КИСЛОТ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VIVO*

К.А. Краснов[✉], К.А. Феклистова, А.А. Краснова, С.С. Гафт, В.Т. Папп, М.В. Мелихова, Н.А. Белякова

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

Введение. 5-Оксиминобарбитуровая (виолуровая) кислота и ее производные проявляют выраженные антигипоксические, гепатопротекторные, цитопротекторные, актопротекторные и другие свойства, что делает эту группу веществ перспективным полем для фармацевтических изысканий. Данные о метаболизме виолуровых кислот (ВК) представляют большую практическую и теоретическую значимость, позволяя отслеживать фармакокинетику и распределение вещества в организме, причем метаболиты служат маркерами биохимических процессов, протекающих при участии эндогенных субстратов.

Цель. Установление структуры продуктов метаболизма виолуровых кислот и их количественная оценка в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Исследуемые вещества (ВК) и продукты их метаболизма (пурпуровые кислоты) были синтезированы на базе Научно-клинического центра токсикологии им. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, их структура и чистота подтверждены методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и спектрофотометрии (СФ). Метаболизм и антигипоксическую активность изучали на модели гемической гипоксии, вызванной смертельной дозой нитрита натрия, на беспородных белых крысах-самцах. Растворы виолуровых кислот для исследований *in vitro* и введения животным готовили в дистиллированной воде с добавкой трис(оксиметил)аминометана (ТРИС), а пурпураты, используемые в форме солей, растворяли в дистиллированной воде. Дозировки исследуемых веществ для крыс составляли 50–75 мг/кг при внутрибрюшинном и 50–100 мг/кг при внутрижелудочном введении. Эталонное вещество (амтизол сукцинат) вводили животным в дозе 100 мг/кг. В качестве контроля использовали раствор хлорида натрия 0,9%, который вводили в объеме 1 мл на животное. Количественный анализ веществ и их метаболитов в биосредах осуществлен методом ВЭЖХ с СФ-детектированием.

Результаты. Установлено, что исследуемые вещества (виолуровая, 2-тиовиолуровая, 1-бутилвиолуровая и 1-(4-бромфенил)виолуровая кислоты) в организме животных метаболизируются с образованием соответствующих производных пурпуровой кислоты (пурпуратов), структура которых была доказана встречным синтезом. ВК и продукты их метаболизма выводятся преимущественно с мочой. Показано, что 1-бутилвиолуровая кислота и ее метаболит *N,N'*-дибутилпурпуровая кислота на модели острого отравления NaNO_2 обладают выраженной антигипоксической активностью, предотвращая гибель 100% животных, тогда как эталонный антигипоксикант Амтизол лишь продлевает время жизни (на 23%).

Выводы. Образование пурпуратов является характерным направлением метаболической трансформации скаффолда виолуровых кислот. Данные метаболиты обладают выраженной активностью и, по всей видимости, могут участвовать в формировании общего биологического эффекта виолуровых кислот.

Ключевые слова: виолуровая кислота; производные; метаболизм; пурпуровые кислоты; крысы; антигипоксиканты; ВЭЖХ; амтизол

Для цитирования: Краснов К.А., Феклистова К.А., Краснова А.А., Гафт С.С., Папп В.Т., Мелихова М.В., Белякова Н.А. Изучение процессов биотрансформации и фармакологической активности виолуровых кислот и их метаболитов в экспериментах *in vivo*. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):277–286. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-414>

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания ФМБА России № 388-00070-25-01 на проведение прикладных научных исследований.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства (№ 1/08-25 от 13.08.2025).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Краснов Константин Андреевич krasnov_tox@mail.ru

Статья поступила: 13.10.2025 **После доработки:** 18.11.2025 **Принята к публикации:** 24.11.2025 **Online first:** 30.12.2025

INVESTIGATION OF BIOTRANSFORMATION PROCESSES AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF VIOLURIC ACIDS AND THEIR METABOLITES IN *IN VIVO* EXPERIMENTS

Konstantin A. Krasnov[✉], Kristina A. Feklistova, Alexandra A. Krasnova, Semen S. Gaft, Vladimir T. Papp, Marina V. Melikhova, Natalia A. Belyakova

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. 5-Hydroxyiminobarbituric (violuric) acid and its derivatives exhibit pronounced anti-hypoxic, hepatoprotective, cytoprotective, actoprotective, and other properties, making this group of compounds a promising field for pharmaceutical research. Data on the metabolism of violuric acids (VAs) are of significant practical and theoretical importance for the tracking of pharmacokinetics and substance distribution within the organism, in which process metabolites serve as markers of biochemical processes involving endogenous substrates.

Objective. To determine the structure of violuric acid metabolites and perform their quantitative assessment in an *in vivo* experiment.

© К.А. Краснов, К.А. Феклистова, А.А. Краснова, С.С. Гафт, В.Т. Папп, М.В. Мелихова, Н.А. Белякова, 2025

Materials and methods. The studied substances (VAs) and their metabolites (purpuric acids) were synthesized at the Golikov Research Center of Toxicology. Their structure and purity were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, high-performance liquid chromatography (HPLC), and spectrophotometry (SP). Metabolism and anti-hypoxic activity were studied using a model of hemic hypoxia induced by a lethal dose of sodium nitrite in outbred male white rats. Solutions of violuric acids for *in vitro* studies and administration to animals were prepared in distilled water with the addition of tris(oxymethyl)aminomethane (TRIS), while purpurates in the form of salts were dissolved in distilled water. The dosages of the test substances for rats ranged from 50–75 mg/kg for intraperitoneal administration and 50–100 mg/kg for intragastric administration. The reference substance (amtizole succinate) was administered to animals at a dose of 100 mg/kg. A 0.9% sodium chloride solution, administered at a volume of 1 mL per animal, was used as a control. Quantitative analysis of the substances and their metabolites in biological media was performed by HPLC with SP detection.

Results. It was established that the studied substances (violuric acid, 2-thiovioluric acid, 1-butylvioluric acid, and 1-(4-bromophenyl)violuric acid) are metabolized in the animal organism to form the corresponding derivatives of purpuric acid (purpurates), whose structure was confirmed by counter synthesis. Violuric acids and their metabolites are primarily excreted in the urine. It was demonstrated that 1-butylvioluric acid and its metabolite *N,N'*-dibutylpurpuric acid exhibit pronounced anti-hypoxic activity in the model of acute sodium nitrite poisoning, preventing mortality in 100% of animals, whereas the reference antihypoxant amtizole only prolongs survival time (by 23%).

Conclusions. The formation of purpurates is a characteristic pathway of metabolic transformation for the violuric acid scaffold. These metabolites exhibit pronounced activity and, in all likelihood, can contribute to the overall biological effect of violuric acids.

Keywords: violuric acid; derivatives; metabolism; purpuric acids; rats; antihypoxants; HPLC; amtizole

For citation: Krasnov K.A., Feklistova K.A., Krasnova A.A., Gaft S.S., Papp V.T., Melikhova M.V., Belyakova N.A. Investigation of biotransformation processes and pharmacological activity of violuric acids and their metabolites in *in vivo* experiments. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):277–286. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-414>

Funding: the study was performed within the framework of the state assignment (FMBA of Russia) No. 388-00070-25-01 for applied scientific research.

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Golikov Research Center of Toxicology (Minutes No. 1/08-25 dated 13.08.2025).

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

✉ Konstantin A. Krasnov krasnov_tox@mail.ru

Received: 13 Oct. 2025 **Revised:** 18 Nov. 2025 **Accepted:** 24 Nov. 2025 **Online first:** 30 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Антигипоксанта, антиоксиданты, адаптогены, актопротекторы и другие лекарственные препараты, повышающие адаптивные возможности организма, играют заметную роль в современной фармакологии. Препараты этих фармацевтических групп, прежде всего антигипоксанта, широко востребованы в медицине: они используются в хирургической практике [1], кардиологии [2], неврологии [3, 4], спортивной и экстремальной медицине [5], психиатрии [6], при травмах головного мозга и нарушениях мозгового кровообращения [7, 8], лечении интоксикаций печени [9] и во многих других областях [10]. При этом разработка новых антигипоксических препаратов и поиск новых подходов в терапии гипоксических состояний продолжают оставаться актуальными [11].

Приоритетными направлениями поиска антигипоксантов являются оригинальные группы синтетических гетероциклических веществ, среди которых могут быть обнаружены препараты, позволяющие задействовать дополнительные механизмы повышения адаптационного резерва организма. В этом плане значительный интерес вызывают 5-оксиминобарбитуровые кислоты, известные как виолуровые кислоты (ВК), которые представляют собой группу гетероциклических оксимов с перспективными фармакологическими свойствами [12]. Простейшее производное данного ряда — незамещенная виолуровая кислота (ВК1),

структура которой приведена на рисунке 1. Данное вещество было исследовано в работе¹, где установлено, что оно обладает высокой антидотной активностью на моделях гемической гипоксии, вызванной угарным газом и метгемоглобинообразующими ядами (нитритом натрия, анилином и др.), превосходя такие стандарты, как унитиол, амтизол, гутимин и метиленовый синий. Также ВК1 демонстрировала хорошие результаты на моделях гипобарической и гиперкапнической гипоксии. Другое производное этого ряда (2-тиовиолуровая кислота (ВК2)) аналогично обладало антидотной активностью при нитрит-индуцированной гемической гипоксии, но помимо этого ВК2 проявляла выраженное защитное действие на модели отека легкого, вызванного оксидом азота². 1-бутилвиолуровая кислота (ВК3), использованная в виде цинкового комплекса, проявила защитное действие при отравлении угарным газом, превосходя известный препарат ацизол, а также показала лечебный эффект у животных при отравлениях нейротоксикантами [12].

Для ВК1 и ее аналогов на биохимическом уровне отмечали антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства и способность повышать устойчивость гемоглобина *in vitro*³. [12, 13]. Помимо перечисленных видов активности, в ряду ВК у различных производных были выявлены гепатопротекторные, антимикробные, противовирусные, анальгетические, транквилизирующие и другие свойства [14]. Отдельно следует отметить 1-(4-бромфенил)виолуровую кислоту (ВК4), которая

¹ Бурбелло АТ. Производные барбитуровой кислоты — новый класс соединений для профилактики и лечения отравлений нитросоединениями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1991.

² Там же.

³ Там же.

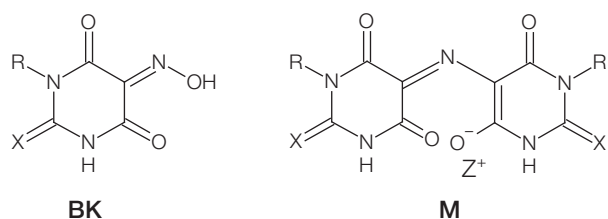


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Структурные формулы виолуровых кислот и солевых производных пурпуровой кислоты

была официально зарегистрирована в качестве гепатопротекторного лекарственного средства⁴.

Все это свидетельствует о виолуровых кислотах как о фармакологически перспективной группе, на основе которой возможна разработка новых лекарственных препаратов, в частности антигипоксантов, актопротекторов и антидотных средств, актуальных для современной медицины. Однако до настоящего времени биологические мишени и механизмы действия виолуровых кислот неизвестны. В связи с этим, учитывая ключевую роль данных о метаболизме препаратов для скрининга и фармацевтической разработки [15], изучение закономерностей распределения и биотрансформации виолуровых кислот *in vivo* имеет большое практическое значение.

Цель исследования — установление структуры продуктов метаболизма виолуровых кислот и их количественная оценка в эксперименте *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методы физико-химического анализа

Для подтверждения молекулярной структуры синтезированных веществ использовали спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Спектры ¹H и ¹³C ЯМР зарегистрированы в DMSO-*d*₆ на приборе Bruker Avance 400WB при рабочей частоте 400 и 100 МГц соответственно. Электронные спектры синтезированных веществ в УФ- и видимой области записаны на сканирующем спектрофотометре Shimadzu UV-1800 с использованием стандартных кварцевых кювет. Анализ чистоты синтезированных веществ, идентификацию и оценку их количественного содержания в биосредах экспериментальных животных осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence, снабженном автосемплером и спектрофотометрическим детектором диодно-матричного типа. Разделение проводили на обращенно-фазной колонке монолитного типа Chromolit Performance-RP длиной 10 см при температуре колонки 40 °C. Скорость потока элюента составляла 5 мл/мин, в качестве подвижной фазы

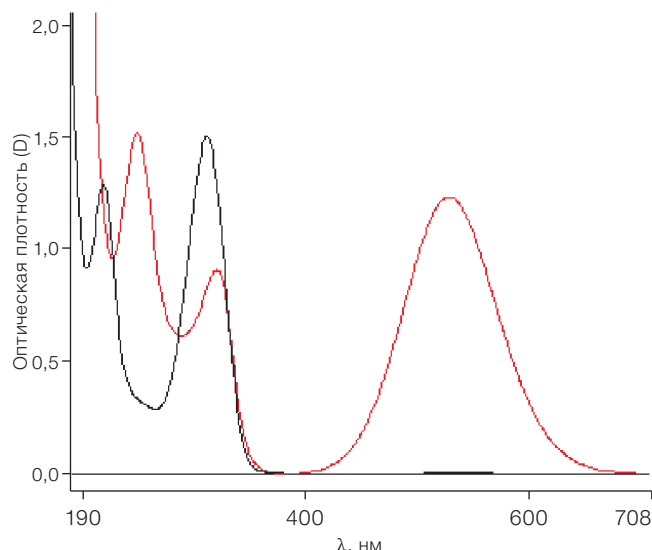


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Спектры поглощения 1-бутилвиолуровой кислоты (черный) и ее метаболита (красный) при концентрации каждого из веществ 9×10^{-5} моль/л (вода, pH 7,0)

использовали ацетонитрил (фаза А) и водный раствор ацетата аммония 0,1% (фаза Б) в режиме градиентного элюирования. Условия градиента: А 1–30% (0–3 мин), А 30% (3–5 мин).

Аналитические характеристики исследуемых веществ и их метаболитов, использованные для их идентификации и количественного анализа в биосредах, представлены в таблице 1.

В качестве иллюстрации на рисунке 2 представлены электронные спектры 1-бутилвиолуровой кислоты (BK3) и ее метаболита — *N,N'*-дибутилпурпурата (M3).

Синтез исследуемых и стандартных веществ

Синтез всех исследуемых веществ был выполнен на базе ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Виолуровые кислоты (BK) синтезировали по общей методике патента [14]. Схема синтеза BK включала два этапа. На первом этапе из замещенных мочевины и малонового эфира получали соответствующие производные барбитуровой кислоты, из которых путем нитрозирования на втором этапе получали целевые BK. Чистота синтезированных веществ составляла не менее 98%.

Пурпуровая кислота в форме аммониевой соли (M1, мурексид) — коммерческий продукт (ч.д.а., «Ленреактив» (Россия)). Все прочие использованные в работе вещества — коммерчески доступные продукты.

Метаболиты производных виолуровых кислот — 2,2'-дитиопурпуровая кислота (M2) и *N,N'*-дибутилпурпуровая кислота (M3) были получены в форме аммониевой и калиевой солей соответственно по методике, описанной в работе [16], с чистотой не менее 95%.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение ЛП-00444 от 01.09.2017. https://grls.rosminzdrav.ru/Grils_View_v2.aspx?routingGuid=89b99d38-99b5-45b1-a65d-565936e3ded0

Таблица 1. Спектральные и хроматографические характеристики виолуровых и пурпуровых кислот

Вещество	λ_{max} , нм	E_{max} , $\text{M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$	$T_{\text{уд}}$, мин
ВК1	311,0	24 800	0,289
ВК2	349,0	22 300	0,300
ВК3	312,0	18 700	0,617
ВК4	314,0	14 900	0,910
М1	521,0	10 400	0,300
М2	568,5	19 500	0,340
М3	528,5	12 900	1,832
М4	526,5	10 000	1,920

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: λ_{max} — длина волны максимума характеристичной полосы поглощения; E_{max} — молярный коэффициент экстинкции в точке максимума поглощения; $T_{\text{уд}}$ — время удерживания вещества на хроматограмме ВЭЖХ.

Методика синтеза натриевой соли *N,N'*-ди-(4-бромфенил)пурпуровой кислоты (М4). 0,005 моль (1,56 г), 1-(4-бромфенил)виолуровой кислоты (ВК4) и 0,005 моль (1,41 г) 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты [14] растворяли в 10 мл диметилсульфоксида (ДМСО) при 50 °С. К этому раствору при перемешивании добавляли 0,01 моль ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50 °С, затем разбавляли 25 мл 3% водного раствора гидрокарбоната натрия и выдерживали 1 ч при комнатной температуре для формирования осадка. Полученный осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 10 мл 1% водного раствора гидрокарбоната натрия, затем 5 мл дистиллированной воды и сушили на воздухе до постоянного веса. Получали 1,35 г темно-красного порошка М4 с температурой разложения свыше 250 °С. Выход пурпурата М4 составил 78% от теоретического, чистота — не менее 95%.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), химический сдвиг мультиплета (δ), миллионных долей (м.д.): 7,23 (4H, Ar), 7,66 (4H, Ar), 10,5–11,5 уш. с или уширенный синглет (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 121,1 ($\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$), 131,5 (4C_{Ar}), 131,6 (4C_{Ar}), 135,2 (4C_{Ar}), 149,9 ($2\text{C}^2\text{O}$), 155–165 уш. с. (4C^{O}).

Препарат антизоп, использованный в качестве референсного антигипоксанта, был синтезирован в форме сукцината по методике, описанной в патенте [17], чистота препарата составила не менее 98%.

Структура и чистота всех синтезированных веществ были подтверждены методами ЯМР и ВЭЖХ.

Животные и их содержание

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах возрастом 3 мес. массой 200–240 г, приобретенных в Филиале НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово». Животные содержались в стандартных условиях при 12-часовом световом режиме, получали стандартный корм для крыс

и питьевую воду *ad libitum* в условиях свободного доступа. Животные при составлении экспериментальных групп рандомизировались по весу.

Определение виолуровых кислот и их метаболитов в моче крыс

Работа проведена на 16 животных, из которых было сформировано 4 группы по 4 особи на каждое исследуемое вещество. Введение осуществляли с помощью атравматического желудочного зонда. Производные ВК1 и ВК2 вводили животным в дозе 80 мг/кг м.т. в виде 5% водных суспензий с добавкой 2% Твин-80, а производные ВК3 и ВК4 вводили в дозе 100 мг/кг м.т. в виде 1% водных растворов с добавкой трис(оксиметил)аминометана (ТРИС). После введения веществ животных помещали в метаболические клетки для сбора мочи, где их содержали в течение 24 ч без доступа к пище, при этом доступ к воде не ограничивался. Сбор мочи осуществляли через заданные промежутки времени (4, 8 и 24 ч) с регистрацией объема. Полученные образцы мочи хранили в морозильной камере при -10 °С для последующего ВЭЖХ-анализа. Методики количественного анализа ВК и их метаболитов в моче были разработаны и валидированы в соответствии с отечественными и международными рекомендациями⁵.

Для количественного анализа веществ мочу разбавляли в 2 раза дистиллированной водой и исследовали методом ВЭЖХ. Объем вводимых проб составлял 10 мкл. Параллельно хроматографировали градуировочные растворы соответствующих стандартов. Линейная зависимость между площадью хроматографического пика и содержанием исследуемого вещества в пробе была установлена в диапазоне концентраций 0,1–50 мкг/мл. Количественное содержание соединения в образцах мочи рассчитывали на основе площади хроматографического пика и соответствующих аналитических характеристик, приведенных в таблице 1.

⁵ Береговых ВВ. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств. М.: 2008.

Изучение метаболизма 1-бутилвиолуровой кислоты (ВКЗ) по результатам анализа плазмы крови и органов крыс

Исследование проведено на 20 животных по 2 особи на каждую временную точку (15, 30, 60, 120, 180 мин). Для изучения биотрансформации и распределения ВКЗ *in vivo* животные были распределены на 2 группы по 10 особей в зависимости от способа введения исследуемых соединений: внутрибрюшинного (1-я группа) и внутрижелудочного (2-я группа) пути введения вещества. Дозировка ВКЗ в обоих случаях составляла 50 мг/кг м.т., исследуемое вещество вводили животным в виде 1% водного раствора с добавкой 0,7% ТРИС. По истечении указанных промежутков времени животных выводили из эксперимента декапитацией. У крыс забирали цельную кровь (4–6 мл) и отделяли плазму от эритроцитов путем центрифугирования крови при 6000 об/мин, а также отбирали внутренние органы (печень и почки). Пробы плазмы крови и органы замораживали сразу после отбора и хранили при -10 °С для последующего ВЭЖХ-анализа.

Подготовка образцов плазмы крови к ВЭЖХ-анализу. В центрифужную пробирку помещали 0,5 мл плазмы крови крысы, приливали 1,0 мл метанола, перемешивали и отделяли осадок белка центрифугированием 5 мин при 16 000 об/мин. Надосадочный раствор отделяли и анализировали методом ВЭЖХ, объем инъекции составлял 30 мкл. Содержание веществ ВКЗ и МЗ в образцах плазмы крови определяли из площади хроматографического пика при соответствующих аналитических характеристиках, приведенных в таблице 1. Методика расчета концентрации веществ ВКЗ и его метаболита МЗ в плазме крови была валидирована в соответствии с отечественными и международными рекомендациями⁶.

Подготовка образцов ткани печени к ВЭЖХ-анализу. 0,5 г образца печени крысы растирали в агатовой ступке до получения однородной кашицы. Растертый материал смешивали с 1 мл метанола, переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали 5 мин при 16 000 об/мин. Надосадочный раствор отделяли и анализировали методом ВЭЖХ, объем инъекции составлял 30 мкл. Подготовка образцов ткани почек к ВЭЖХ-анализу проводили так же, как и для печени.

Содержание веществ ВКЗ и его метаболита МЗ в образцах печени и почек определяли из площади хроматографического пика при соответствующих аналитических характеристиках, приведенных в таблице 1.

Для изучения антигипоксической активности 1-бутилвиолуровой кислоты (ВКЗ) и ее метаболита — *N,N'*-дибутилпурпурата калия (МЗ) формировали 4 экспериментальные группы ($n = 6$): № 1 — контроль, № 2 — эталон, № 3 и 4 — опытные группы. Исследование проводили на модели гемической гипоксии, вызванной смертельной дозой нитрита натрия, в соответствии с методическими рекомендациями по изучению антигипоксических средств⁷. Защитную активность оценивали в условиях профилактического

внутрибрюшинного введения веществ. В качестве эталонного вещества был использован препарат Амтизол, который считается одним из наиболее универсальных антигипоксикантов [18].

Контрольным животным группы № 1 вводили 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 1 мл. Животным группы № 2 вводили амтизол сукцинат в дозе 100 мг/кг в виде водного раствора 10%. Животным групп № 3 и 4 вводили исследуемые вещества ВКЗ и МЗ соответственно в виде водных 7,5% растворов, дозировки веществ составляли 75 мг/кг.

Нитрит натрия (х.ч., «ЛенРеактив», Россия) вводили крысам подкожно в виде водного 2% раствора через 30 мин после введения исследуемых веществ. Доза нитрита натрия составляла 100 мг/кг, что на 25% превышало смертельную для крыс ($LD_{100} = 80$ мг/кг). Животных на время эксперимента помещали в вольеры по 6 особей для свободного наблюдения за клинической картиной.

В ходе эксперимента регистрировали клинические проявления действия нитрита натрия и исследуемых веществ. Гибель животных фиксировали на момент остановки сердца. Наблюдения за выжившими животными проводили в течение 3 сут. Критериями эффективности исследуемых веществ служили увеличение продолжительности жизни животных и процент выживания по сравнению с контролем.

Статистическая обработка (расчет среднего значения и абсолютной погрешности) данных проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дизайн исследования *in vivo* в первую очередь был нацелен на идентификацию качественного состава метаболитов виолуровых кислот, что позволяло минимизировать число использованных в экспериментах животных.

Определение метаболитов в моче животных проводили после внутрижелудочного введения соответствующих веществ ВК1–ВК4. Сроки сбора мочи были выбраны так, чтобы оценить начальную, промежуточную и финальную стадии экскреции. При исследовании состава мочи экспериментальных животных методом ВЭЖХ во всех случаях, помимо неизмененных соединений ВК1–ВК4, были обнаружены соответствующие производные пурпуровой кислоты М1–М4, структуры которых приведены на рисунке 1.

Идентификация пурпуратов в моче была выполнена в каждом случае на основе сравнения времени удерживания на хроматограмме и диодно-матричном спектре с синтезированным стандартным веществом М1–М4. Как уже отмечалось выше, пурпураты обладают характерными спектрами поглощения в УФ- и видимой области (табл. 1 и рис. 2), что позволяло, используя синтезированные стандарты М1–М4, однозначно идентифицировать их в составе биосред.

Количественные показатели выведения виолуровых кислот и их метаболитов с мочой у крыс

⁶ Там же.

⁷ Лукьянова ЛД, ред. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. М.: МЗ СССР, 1990.

за соответствующие промежутки времени представлены в таблице 2 и на рисунке 3.

Полученные результаты свидетельствуют, что образование пурпуратов является общей закономерностью биотрансформации виолуровых кислот в организме крыс. Из рассмотренных веществ в наибольшей степени метаболизируется 1-бутилвиолуровая кислота ВК3, около половины (47%) которой выводится с мочой в виде *N,N'*-дибутилпурпурата М3, а 53% — в неизменном виде. Наименее склонным к метаболизму субстратом является 1-(4-бромфенил)виолуровая кислота ВК4, у которой степень конверсии в метаболит составляет лишь 15%.

Нельзя не отметить, что наблюдаемая метаболическая трансформация виолуровых кислот весьма необычна, и можно даже говорить о ее уникальности. Судя по структуре образующихся пурпуратов, в ходе биотрансформации виолуровых кислот протекает конденсация и сшивка двух фрагментов исходной молекулы, что нельзя отнести к общеизвестным путям метаболизма ксенобиотиков, таким как окисление, гидролиз, конъюгация и другие превращения [19]. Данная трансформация, по всей видимости, требует участия специфического биохимического механизма, так как случайная сшивка двух молекул ВК3 друг с другом представляется маловероятной ввиду низкой концентрации субстрата в организме, тем более что в растворах *in vitro* такая реакция для виолуровых кислот не характерна даже при значительно более высоких концентрациях.

Для объяснения протекающего процесса мы предположили механизм, схематично изображенный на рисунке 4. С химической точки зрения очевидно, что на одной из стадий реакции происходит восстановление оксимной группы ВК3, но сложнее

объяснить, как восстановленный интермедиат в условиях организма сочетается с исходной молекулой. Здесь ключевую роль могут играть комплексообразующие свойства, которыми, как известно, обладают виолураты [20]. В результате образования комплекса 1 с катионом многовалентного металла (например, катионом железа, цинка, кальция или другим) две молекулы ВК группируются вокруг одного координирующего центра. Последующее ферментативное восстановление оксииминогруппы с образованием интермедиата 2 и его конденсация по механизму нуклеофильного замещения выглядит логичным продолжением процесса, приводящего к образованию новой хелатирующей системы — молекулы пурпурата М.

По предварительным данным⁸, из производных ВК1–ВК4 вещество ВК3 представляло наибольший интерес с точки зрения антигипоксической активности, поэтому оно было выбрано для углубленного исследования. В ходе проведения настоящей работы мы оценили динамику концентрации 1-бутилвиолуровой кислоты ВК3 и ее метаболита М3 в плазме крови крыс после внутрижелудочного и внутрибрюшинного введения ВК3. Результаты представлены в таблице 3.

Метаболит М3 появлялся в плазме крови уже на 15 мин в концентрации 0,10 мг/л после внутрижелудочного и 0,38 мг/л после внутрибрюшинного введения 1-бутилвиолуровой кислоты, что свидетельствовало о быстром протекании метаболизма (рис. 5). При этом судя по тому, что концентрация М3 в точке максимума не превышала 0,75 мг/л, существенного накопления метаболита в крови не наблюдалось, что было связано с его более быстрым, по сравнению с исходным веществом, элиминированием через почки с мочой. Пурпурат обнаруживали также в органах — печени и почках крыс, причем максимум концентрации после

Таблица 2. Усредненные количества исходных веществ и их метаболитов, выделенных с мочой после внутрижелудочного введения виолуровых кислот

Исходное вещество (доза, мг/кг)	Продукты в моче	Выведено с мочой, мг/кг			Выведено всего за 24 ч	
		Период времени, ч			мг/кг	% от исходной дозы
		0–4	4–8	8–24		
ВК1 (80)	ВК1	4,27	4,37	0,30	8,94	11,2 ± 1,8
	М1	1,57	1,76	0,37	3,70	4,63 ± 0,91
ВК2 (80)	ВК2	1,25	0,30	0,28	1,83	2,29 ± 0,35
	М2	0,27	0,071	0,023	0,36	0,45 ± 0,12
ВК3 (100)	ВК3	8,35	3,24	1,83	13,42	13,42 ± 2,26
	М3	4,94	4,99	2,32	12,25	12,25 ± 1,92
ВК4 (100)	ВК4	5,12	0,91	0,18	6,21	6,21 ± 1,45
	М4	0,95	0,12	0,012	1,08	1,08 ± 0,34

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

⁸ Поиск антигипоксантов и актопротекторов в ряду производных виолуровой кислоты: отчет о НИР. Руководитель Краснов КА; исполнители: Краснова АА, Лапина НВ, Ивницкий ЮЮ и др. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства. СПб., 2024. Рег. № НИР 124022400178-1.

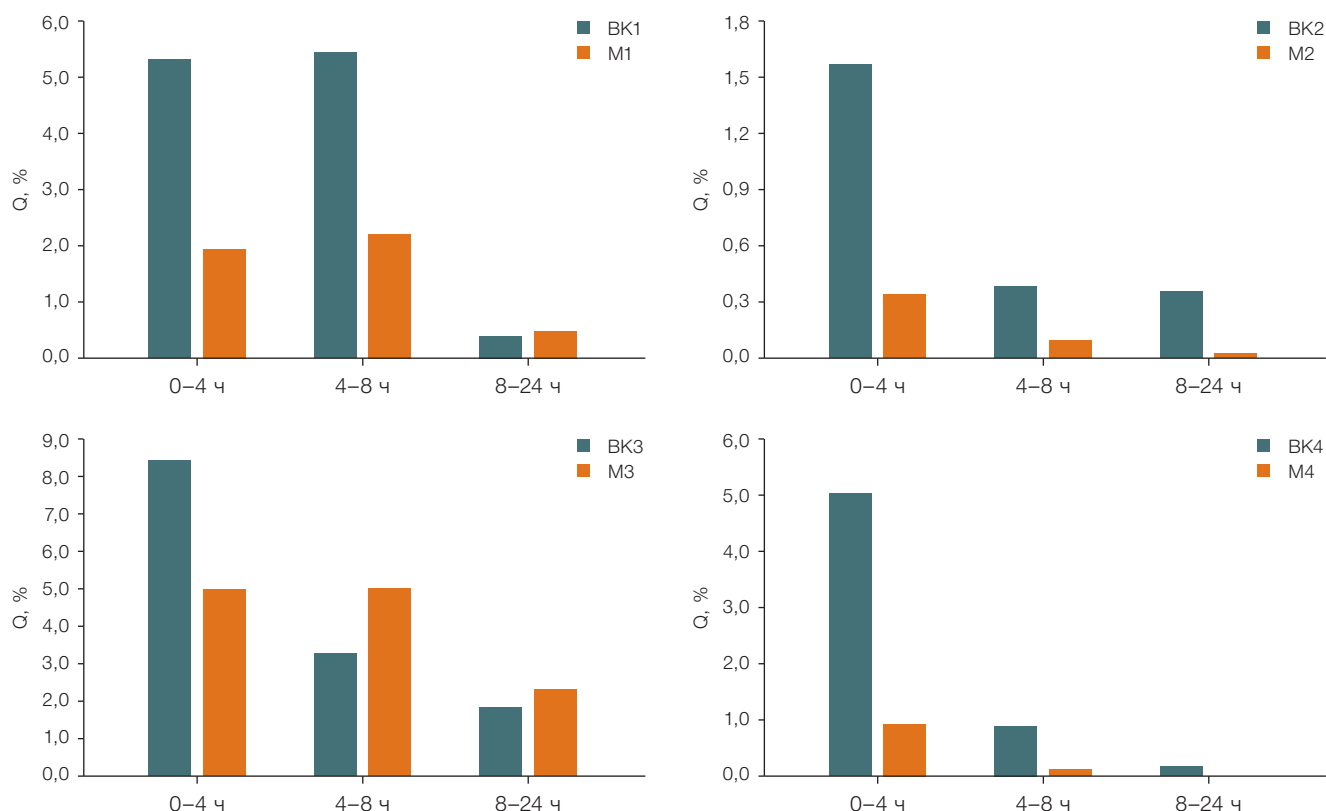


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Динамика выведения виолуровых кислот и их метаболитов с мочой у крыс после внутрижелудочного введения: данные представлены в виде среднего значения; Q — массовое количество выведенного вещества в % от введенной дозы

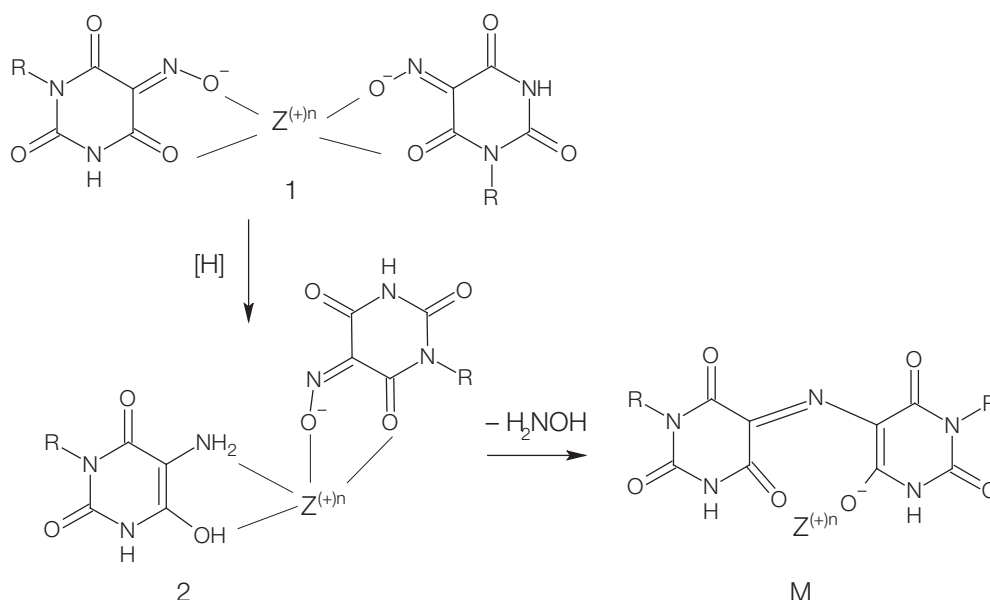


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Гипотетический механизм трансформации виолуровой кислоты в пурпурат *in vivo*

внутрибрюшинного введения достигался через 1 ч, то есть позже, чем в крови. Максимальное содержание пурпурата в гомогенате печени было 0,46 мг/кг, что в 1,6 раза ниже, чем в крови, а в почках — 1,23 мг/кг, что в 1,6 раза выше, чем в крови.

Для ответа на вопрос о биологической активности метаболита M3 мы провели экспериментальное исследование и показали, что этот продукт обладает выраженной антигипоксической активностью на модели гемической гипоксии у крыс. Профилактическое

Таблица 3. Концентрация веществ в плазме крови при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении 1-бутилвиолуровой кислоты

Время, мин	Вещество	Концентрация, мг/л	
		Внутрижелудочное введение	Внутрибрюшинное введение
15	БКЗ	16,6 ± 2,5	70,8 ± 19,5
	МЗ	0,10 ± 0,05	0,38 ± 0,40
30	БКЗ	27,4 ± 3,9	29,3 ± 5,3
	МЗ	0,13 ± 0,03	0,74 ± 0,24
60	БКЗ	16,9 ± 2,7	8,7 ± 2,3
	МЗ	0,43 ± 0,11	0,75 ± 0,19
120	БКЗ	5,5 ± 1,2	1,9 ± 0,5
	МЗ	0,35 ± 0,14	менее 0,05
180	БКЗ	3,9 ± 1,2	1,8 ± 0,5
	МЗ	0,09 ± 0,02	менее 0,005

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: БКЗ — 1-бутилвиолуровая кислота; МЗ — *N,N'*-дибутилпурпуровая кислота.

введение *N,N'*-дибутилпурпурата калия МЗ полностью предотвращало гибель животных, получивших смертельную дозу нитрита натрия. Аналогичный защитный эффект демонстрировала 1-бутилвиолуровая кислота БКЗ (табл. 4).

Клиническая картина отравления у крыс развивалась через 25–30 мин после подкожного введения нитрита. Наблюдалась атаксия, одышка, затем судороги и гибель животных в группе контроля. У крыс, предварительно получивших вещества БКЗ и МЗ, симптомы отравления также отмечались, однако они были менее выраженными и практически исчезали спустя 2 ч после инъекции нитрита, а начиная с 4 ч все животные в этих группах выглядели абсолютно здоровыми. В тех же условиях эталонный препарат сравнения амтизол не предотвращал гибели животных, лишь на 23% продлевая время их жизни.

Таким образом, было установлено, что МЗ является активным метаболитом кислоты БКЗ и, возможно, играет роль в развитии фармакологического эффекта последней. Данный результат также показывает, что пурпураты, биологическая активность которых ранее не исследовались, могут представлять интерес как потенциальные средства для купирования отравлений ядами метгемоглобинообразующего действия.

ВЫВОДЫ

1. Виолуровые кислоты метаболизируются в организме животных, образуя соответствующие производные пурпуровой кислоты.
2. Механизм биотрансформации виолуровых кислот в пурпураты включает восстановление

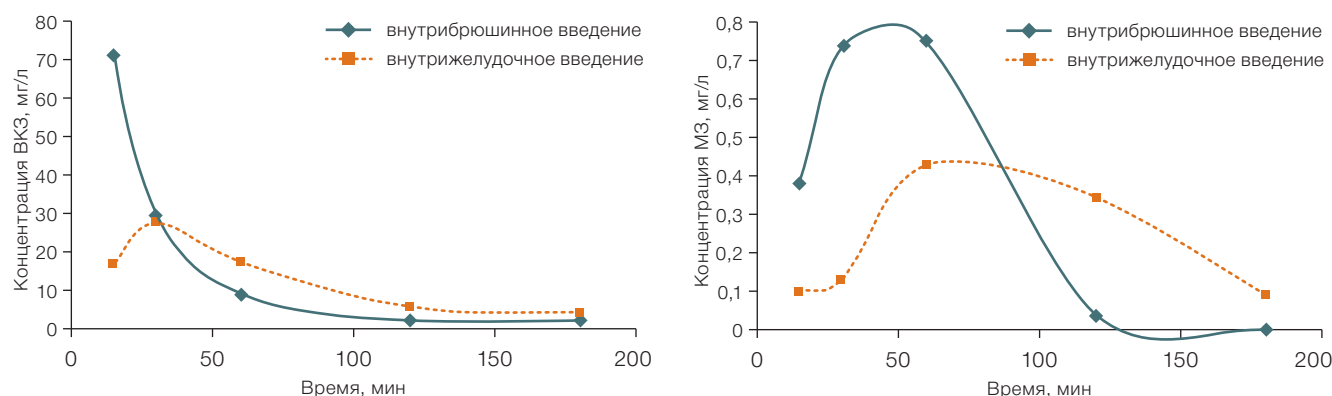


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис 5. Динамика концентрации 1-бутилвиолуровой кислоты (слева) и ее метаболита (справа) в плазме крови крыс при ее внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении

Таблица 4. Защитная эффективность веществ у крыс в условиях смертельного отравления нитритом натрия

Вещество	Доза, мг/кг	Выживаемость, %	Среднее время жизни,	
			мин (± ΔX)	% к контролю
Контроль (вода)	–	0	46,1 (± 4,1)	100
Амтизол сукцинат	100	0	56,8 (± 4,5)	123
ВКЗ	75	100	Гибели нет	
МЗ	75	100	Гибели нет	

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: ΔX — абсолютная погрешность значений; «—» — вводили воду без активного вещества в объеме 1 мл.

оксиаминогруппы и перекрестную конденсацию с молекулой исходного субстрата.

3. Виолуровые кислоты и их метаболиты выводятся из организма в значительной степени почками с мочой.

4. 1-бутилвиолуровая кислота ВКЗ и ее метаболит N,N'-дибутилпурпуровая кислота МЗ обладают

выраженной защитной активностью при отравлении нитритом натрия.

5. Пурпуровые кислоты наравне с виолуровыми представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциальных средств купирования отравлений ядами-метгемоглобинообразователями.

Литература / References

1. Староконь ПМ, Ханевич МД. Антигипоксанта в хирургии: перспективы развития. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2022;5(3):56–62.
Starokon PM, Khanovich MD. Antihypoxants in surgery: development prospects. *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2022;5(3):56–62 (In Russ.).
EDN: [GVBQTE](#)
2. Оганов РГ. Положительный опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении кардиологических больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):91–4.
Oganov RG. Positive experience of ethylmethylhydroxypyridine succinate usage in cardiological patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):91–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-91-94>
3. Головкин АИ, Батоцыренова ЕГ, Комов ЮВ, Хальчицкий СЕ, Кашуро ВА. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов. *Medline.ru*. 2022;23:385–419.
Golovko AI, Batocytrenova EG, Komov JuV, Khalchitsky SE, Kashuro VA. Review of drugs for the correction of CNS disorders developed as a result of the action of neurotoxicants. *Medline.ru*. 2022;23:385–419 (In Russ.).
EDN: [WEDJBD](#)
4. Шустов ЕБ, Каркищенко ВН, Семёнов ХХ, Оковитый СВ, Болотова ВЦ, Юсковец ВН. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. *Биомедицина*. 2015;1:18–23.
Shustov EB, Karkishchenko VN, Semjonov HH, Okovity SV, Bolotova VTs, Yuskovets VN. Search of regularities, determining antihypoxic activity of the compounds with nootropic and neurotropic action. *Journal Biomed*. 2015;1:18–23 (In Russ.).
<https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2037.3200>
5. Oliynyk S, Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomolecules and Therapeutics*. 2012;20(5):446–56.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.5.446>
6. Шамрей ВК, Курасов ЕС, Нечипоренко ВВ, Колчев АИ, Цыган НВ. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):160–4.
Shamrey VK, Kurasov ES, Nepochorenko VV, Kolchev AI, Tsygan NV. Possibilities of using Mexidol in the complex therapy of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):160–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051160>
7. Шабанов ПД, Зарубина ИВ. Гипоксия и антигипоксанта, в фокусе черепно-мозговая травма. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(1):7–16.
Shabanov PD, Zarubina IV. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):7–16 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/RCF1717-16>
8. Федоров ВН, Петровский АК, Вдовиченко ВП, Захарова МН, Аршинов АВ. Проблемы классификации и характеристика нейротропных средств, применяемых для терапии нарушений мозгового кровообращения. *Медицинская этика*. 2022;1:25–33.
Fedorov VN, Petrovsky AK, Vdovichenko VP, Zakharova MN, Arshinov AV. Problems of classification and characteristics of neurotropic agents used for the treatment of cerebrovascular accidents. *Medical Ethics*. 2022;1:25–33 (In Russ.).
EDN: [JYWWBB](#)
9. Репина ЭФ, Хуснутдинова НЮ, Тимашева ГВ, Байгильдин СС, Каримов ДО, Мусина ЛА и др. Морфологические особенности гепатопротекторного действия антигипоксанта при остром поражении печени тетрахлорметаном в эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2019;1(154):43–8.
Repina EF, Khusnutdinova NU, Timasheva GV, Baygildin SS, Karimov DO, Musina LA, et al. Morphological specificities of hepatoprotective effects of antihypoxants in experimental acute liver damage with carbon tetrachloride. *Toxicological Review*. 2019;1(154):43–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-1-43-48>
10. Оковитый СВ, Суханов ДС, Заплутанов ВА, Смагина АН. Антигипоксанта в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):63–8.
Okovityj SV, Suhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN.

- Antihypoxants in current clinical practice. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(9):63–8 (In Russ.).
EDN: [PUHHAZ](#)
11. Уракова НА, Ураков АЛ. Антигипоксанта́ны нового поколения: Щелочные растворы перекиси водорода как генераторы медицинского газа кислорода. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2025;16(1):35–42.
Urakova NA, Urakov AA. New-generation antihypoxants: Alkaline hydrogen peroxide solutions as generators of medical oxygen gas. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2025;16(1):35–42 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/phbn642337>
 12. Краснов КА, Краснова АА, Феклистова КА, Папп ВТ. Виолуровые кислоты: история, фармакология и перспективы (Аналитический обзор). *Medline.ru*. 2024;25:630–47.
Krasnov KA, Krasnova AA, Feklistova KA, Papp VT. Violuric acids: history, pharmacology and prospects (analytical review). *Medline.ru*. 2024;25:630–47 (In Russ.).
EDN: [ALHSLT](#)
 13. Шугалей ИВ, Целинский ИВ, Краснов КА, Седельникова НА. Ингибирующее действие производных виолуровой кислоты в реакции окисления оксигемоглобина нитрит-ионом. *Журнал общей химии*. 1993;63(7):1646–50.
Shugaley IV, Celinskij IV, Krasnov KA, Sedel'nikova NA. The inhibitory effect of violuric acid derivatives in the oxidation reaction of oxyhemoglobin with nitrite ion. *Russian Journal of General Chemistry*. 1993;63(7):1646–50 (In Russ.).
 14. Ашкинази РИ. N-Замещенные производные 5-оксииминобарбитуровой кислоты. Патент Российской Федерации № 2188196;2002.
Ashkinazi RI. N-Substituted derivatives of 5-hydroxyimino-barbituric acid. Patent of the Russian Federation No. 2188196;2002 (In Russ.).
EDN: [ADPSVU](#)
 15. Liu L, Liu Y, Zhou X, Xu Zh, Zhang Y, Ji L, et al. Analyzing the metabolic fate of oral administration drugs: A review and state-of-the-art roadmap. *Pharmacology*. 2022;13:962718.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.962718>
 16. Краснов КА, Феклистова КА, Краснова АА, Папп ВТ, Гафт СС. Синтез и свойства N-замещенных производных пурпуровой кислоты и их 2-тиоаналогов. *Журнал общей химии*. 2024;94(9):958–64.
Krasnov KA, Feklistova KA, Krasnova AA, Papp VT, Gaft SS. Synthesis and Properties of N-Substituted Purpuric Acid Derivatives and Their 2-Thioanalogues. *Journal of General Chemistry*. 2024;94(9):958–64 (In Russ.).
EDN: [ROZXFJ](#)
 17. Конев ВФ, Томчин АБ, Виноградов ВМ, Маслеников АИ, Костычева МВ, Зюкина ГВ и др. Сукцинат 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола, обладающий противогипоксической активностью. Патент СССР № 1584340;1996.
Konev VF, Tomchin AB, Vinogradov VM, Maslenikov AI, Kostycheva MV, Zjukina GV, et al. 3,5-Diamino-1,2,4-thiadiazole succinate showing antihypoxic activity. Patent of the USSR No. 1584340;1996 (In Russ.).
EDN: [FXYAFC](#)
 18. Марышева ВВ. Антигипоксанта́ны аминотиолового ряда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2007;5(1):17–27.
Marysheva VV. Antihypoxants of the aminothioli series. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;5(1):17–27 (In Russ.).
EDN: [HZLMGN](#)
 19. Куценко СА. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант; 2004.
Kutsenko SA. *Fundamentals of Toxicology*. St. Petersburg: Foliant; 2004 (In Russ.).
EDN: [QKMWIB](#)
 20. Lorenz V, Liebing P, Engelhardt F, Stein F, Kuhling M, Schroder L, et al. Review: the multicolored coordination chemistry of violurate anions. *Journal of Coordination Chemistry*. 2019;72(1):1–34.
<https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1560431>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: К.А. Краснов — научный замысел, разработка плана исследования, семантика, трактовка данных, подготовка черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; К.А. Феклистова — синтез производных виолуровой и пурпуровой кислот; А.А. Краснова — спектрофотометрические исследования; С.С. Гафт — исследования методом ВЭЖХ; В.Т. Папп — контроль качества синтезированных субстанций, статистическая обработка результатов фармакокинетических исследований; М.В. Мелихова — изучение фармакологической активности соединений на животных; Н.А. Белякова — проведение фармакокинетических исследований. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи статьи.

Об авторах:

Краснов Константин Андреевич, д-р хим. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>

Феклистова Кристина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3670-2145>

Краснова Александра Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1666-2161>

Гафт Семен Самуилович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5092-8161>

Папп Владимир Трофимович

Мелихова Марина Валентиновна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0654-6404>

Белякова Наталья Александровна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0838-8391>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-354>

УДК 615.216.5:616-035.1



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ПРИМЕНЕНИЮ ПАНКУРОНИЯ БРОМИДА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИАСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ ЯДАМИ

М.А. Тюнин, Н.С. Ильинский[✉], С.В. Чепур, В.А. Мацейчик, Е.Ю. Ижорская

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Введение. До настоящего времени малоизученной остается проблема промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными веществами, который клинически представляет собой развивающийся после холинэргического криза миастенический синдром, затрагивающий мышцы лица, шеи, проксимальных отделов конечностей и дыхательные мышцы. В литературе описаны немногочисленные попытки применения недеполяризующих миорелаксантов с целью профилактики и лечения промежуточного синдрома. Вместе с тем, учитывая многообразие механизмов токсической миастении при отравлениях антихолинэстеразными ядами и низкую безопасность недеполяризующих миорелаксантов, представляются актуальными исследования по определению эффективных и токсических доз рассматриваемых лекарственных средств в целях обоснования принципов их применения для коррекции нарушений нервно-мышечной передачи.

Цель. Экспериментально оценить эффективность недеполяризующего миорелаксанта панкурония бромида в отношении коррекции нарушений нервно-мышечной передачи при отравлениях антихолинэстеразными ядами.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на самцах белых беспородных крыс массой 220–250 г ($n = 78$) в два этапа. Первоначально недеполяризующий миорелаксант панкурония бромид вводили подкожно интактным животным для определения его эффективных доз по развитию миорелаксации. Выраженность и длительность миорелаксанта эффекта оценивали при помощи клинко-функциональных тестов (подтягивание на горизонтальной перекладине, нарушения движений по шкале J. De Bleeker) и электромиографии (одиночная и ритмическая стимуляция с частотой 30 Гц). Затем определяли терапевтические дозы препарата на модели отравления крыс фентионом (через 12 ч после однократного подкожного введения в дозе $LD_{50} = 479,4$ мг/кг) по данным указанных методов исследований и оценки изменения частоты гибели животных. Статистический анализ результатов проводили методами непараметрической статистики при помощи программного обеспечения Prism GraphPad 9.0.

Результаты. На основании данных оценки неврологического статуса и результатов электромиографии было установлено, что значение средней эффективной дозы панкурония при подкожном введении у интактных крыс составило 238,0 [95% ДИ: 219,8; 257,7] мкг/кг, в то время как на фоне тяжелого отравления фентионом значение его терапевтической дозы статистически значимо ниже ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента) и равно 90,1 [95% ДИ: 77,3; 105,1] мкг/кг. Аналогичные закономерности прослежены и для средних смертельных доз панкурония бромида: 321,1 [95% ДИ: 305,8; 337,1] и 152,3 [130,6; 177,6] мкг/кг соответственно. Введение панкурония в средней терапевтической дозе снижало выраженность миастенического синдрома, вызванного отравлением фентионом, в виде восстановления мышечной силы и нормализации электрофизиологических характеристик нервно-мышечной передачи.

Выводы. Экспериментально показано, что с целью коррекции расстройств нервно-мышечной передачи, лежащих в основе промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными ядами, может быть использован панкурония бромид в сниженной в 2,6 раза (90,1 мкг/кг) относительно эффективной для здоровых животных (238,0 мкг/кг) дозе. К основным электрофизиологическим критериям регресса нервно-мышечного блока следует относить сокращение числа повторных М-ответов и восстановление декремент-инкремента серии М-ответов, сохраняющиеся в течение 1 ч после введения панкурония бромида.

Ключевые слова: панкурония бромид; фосфорорганическое соединение; промежуточный синдром; электронейромиография; клинко-функциональные тесты; токсическая миастения

Для цитирования: Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Чепур С.В., Мацейчик В.А., Ижорская Е.Ю. Экспериментальное обоснование подходов к применению панкурония бромида для коррекции миастенического синдрома при отравлениях антихолинэстеразными ядами. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):287–296. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-354>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ (протокол № 9 от 27.04.2020).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ильинский Никита Сергеевич gniiivm_7@mail.ru

Статья поступила: 15.07.2025 **После доработки:** 25.09.2025 **Принята к публикации:** 13.10.2025 **Online first:** 29.10.2025

EXPERIMENTAL VALIDATION OF APPROACHES TO PANCURONIUM BROMIDE USE FOR CORRECTION OF MYASTHENIC SYNDROME IN ANTICHOLINESTERASE POISONING

Mikhail A. Tyunin, Nikita S. Ilinskii[✉], Sergey V. Chepur, Vladimir A. Matseychik, Elizaveta Yu. Izhorskaya

State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

Introduction. The problem of intermediate syndrome following anticholinesterase poisoning remains poorly studied. This syndrome is clinically manifested as a myasthenic condition developing after the cholinergic crisis, affecting the muscles of the face, neck, proximal limbs, and respiratory muscles. The current literature describes limited attempts to use non-depolarizing muscle relaxants for the prevention and treatment of this condition. However, given the diversity of mechanisms underlying toxic myasthenia in anticholinesterase poisoning and the low safety profile of non-depolarizing muscle relaxants, research into the effective and toxic doses of these drugs is highly relevant for establishing the principles of their use in correcting neuromuscular transmission disorders.

Objective. To experimentally evaluate the efficacy of pancuronium bromide, a non-depolarizing muscle relaxant, in correcting neuromuscular transmission impairments in cases of anticholinesterase poisoning.

Materials and methods. Experimental, two-stage studies were conducted using male outbred white rats weighing 220–250 g ($n = 78$). Initially, pancuronium bromide was administered subcutaneously to intact animals to determine effective doses. The severity and duration of the muscle relaxant effect were assessed using clinical and functional tests (hanging on a horizontal bar, assessment of movement impairments according to the De Bleecker scale), and electromyography (single and rhythmic stimulation at 30 Hz). Subsequently, therapeutic doses of the drug were determined in a rat model of fenthion poisoning (12 h after its single subcutaneous administration at an LD_{50} dose of 479.4 mg/kg) based on data from the aforementioned methods and evaluation of changes in animal mortality rates. Statistical analysis of the results was performed using non-parametric statistical methods in the Prism GraphPad 9.0 software environment.

Results. Based on the assessment of neurological status and electromyography results, the median effective dose (ED_{50}) of pancuronium upon subcutaneous administration in intact rats was found to be 238.0 [95% CI: 219.8; 257.7] $\mu\text{g/kg}$. In contrast, against the background of severe fenthion poisoning, its therapeutic dose was statistically significantly lower ($p < 0.05$, Student's t -test), amounting to 90.1 [95% CI: 77.3; 105.1] $\mu\text{g/kg}$. Similar trends were observed for the median lethal doses (LD_{50}) of pancuronium bromide: 321.1 [95% CI: 305.8; 337.1] $\mu\text{g/kg}$ and 152.3 [130.6; 177.6] $\mu\text{g/kg}$, respectively. Administration of pancuronium at the median therapeutic dose reduced the severity of the myasthenic syndrome induced by fenthion poisoning, manifesting as restored muscle strength and normalized electrophysiological characteristics of neuromuscular transmission.

Conclusions. The experiment demonstrated that pancuronium bromide can be used to correct neuromuscular transmission disorders underlying the intermediate syndrome emerging as a result of anticholinesterase poisoning. The effective dose for this correction is 90.1 $\mu\text{g/kg}$, which is 2.6-fold lower than the effective dose for healthy animals (238.0 $\mu\text{g/kg}$). The main electrophysiological criteria for the regression of the neuromuscular block should include a reduction in the number of repeated M-responses and the restoration of the decrement-increment pattern of the M-response series, which persist for 1 h after pancuronium bromide administration.

Keywords: pancuronium bromide; organophosphorus compound; intermediate syndrome; electroneuromyography; clinical-functional tests; toxic myasthenia

For citation: Tyunin M.A., Ilinskii N.S., Chepur S.V., Matseychik V.A., Izhorskaya E.Yu. Experimental validation of approaches to pancuronium bromide use for correction of myasthenic syndrome in anticholinesterase poisoning. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):287–296. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-354>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Minutes No. 9 of 27.04.2020).

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

✉ Nikita S. Ilinskii gniiivm_7@mail.ru

Received: 15 July 2025 **Revised:** 25 Sep. 2025 **Accepted:** 13 Oct. 2025 **Online first:** 29 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Многолетние исследования отечественной школы токсикологов были направлены на решение проблем профилактики и лечения отравлений антихолинэстеразными ядами, что привело к созданию эффективных антидотов и средств патогенетической терапии [1, 2]. Вместе с тем при создании антидотных препаратов не было в полной мере учтено многообразие токсических эффектов антихолинэстеразных соединений (АХЭС), определяющих развитие тяжелых отсроченных эффектов (промежуточный синдром, отдаленные полинейропатии) [1–3].

До настоящего времени малоизученной остается проблема промежуточного синдрома (ПС) при отравлениях антихолинэстеразными соединениями [4],

который клинически представляет собой развивающийся после холинэргического криза миастенический синдром, затрагивающий мышцы лица, шеи, проксимальных отделов конечностей и дыхательные мышцы [5]. По данным клинических исследований, ПС развивается через 24–98 ч от момента попадания яда в организм. Продолжительность ПС варьирует от 5 до 30 сут. Наиболее тяжелое течение ПС характеризуется параличом дыхательных мышц, приводящим к прогрессирующей дыхательной недостаточности. Частота возникновения ПС составляет 10,0–68,0% в зависимости от вида токсиканта, а показатель летальности достигает 25,0–40,0% [7].

Отечественная токсикологическая школа рассматривает ПС как II фазу токсической миопатии или как паралич 2-го типа [8]. Под токсической

миопатией подразумевают единый патологический процесс на уровне нервно-мышечного синапса, характеризующийся развитием нервно-мышечного блока (НМБ). Клинически в течении токсической миопатии выделяли две фазы: I фаза включает проявления спастического нервно-мышечного блока (1-го типа) в виде распространенных миофибрилляций, мышечной ригидности; II фаза соответствует наступлению паралитического НМБ, проявляющегося прогрессирующей слабостью скелетной мускулатуры [5, 8, 9].

Несмотря на общее понимание нарушений нервно-мышечной передачи, лежащих в основе ПС [3, 5], в вопросах его патогенеза и терапии до сих пор не сформировано единого мнения. В частности, в настоящее время не разработано эффективных способов лечения ПС. Считается, что основные лечебные мероприятия включают применение традиционных способов этиотропной и дезинтоксикационной терапии, рекомендованной при отравлениях АХЭС. Основным в лечении ПС остается своевременное выявление паралича дыхательных мышц, при наступлении которого показано немедленное проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с профилактическим введением антибактериальных средств [6, 9].

Учитывая ключевую роль НМБ в патогенезе ПС [10], в немногочисленных работах представлены данные об успешном опыте применения в комплексной терапии отравлений недеполяризующих миорелаксантов (НМР) [11]. В экспериментальных и клинических исследованиях показаны положительные эффекты рокурона и ардуана [11, 12], что позволило авторам рекомендовать дальнейшее изучение эффективности и безопасности НМР с целью разработки подходов к их дозированию с обоснованием оптимальных схем применения при отравлениях АХЭС [3, 4].

Цель исследования — экспериментально оценить эффективность недеполяризующего миорелаксанта панкурония бромида в отношении коррекции нарушений нервно-мышечной передачи при отравлениях антихолинэстеразными ядами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс массой тела 220–250 г (питомник «Рапполово», Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария с соблюдением основных зоогигиенических норм и правил. Экспериментальную работу проводили в соответствии с требованиями приказа Минздрава России¹.

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе определяли продолжительность миорелаксации, эффективные и токсические дозы аминокостероидного НМР длительного действия панкурония бромида (Sigma-Aldrich, США) у интактных крыс при однократном подкожном (п/к) введении в дозах 200–350 мкг/кг. С помощью метода блочной рандомизации формировали 7 экспериментальных групп, включающих по 6 голов крыс каждая: группа 1 — 200 мкг/кг; группа 2 — 225 мкг/кг; группа 3 — 250 мкг/кг; группа 4 — 280 мкг/кг; группа 5 — 300 мкг/кг; группа 6 — 320 мкг/кг; группа 7 — 350 мкг/кг.

Клиническую картину миастенического синдрома (миорелаксанта эффекта) у крыс объективизировали с помощью оценки неврологического статуса, выявляя генерализованную мышечную слабость с помощью клинко-функциональных тестов (КФТ): тест подтягивания на горизонтальной перекладине [13] и оценки нарушений движений по шкале J. De Bleeker и соавт. [9].

Электронейромиографию (ЭНМГ) выполняли с помощью электромиографа «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия) и программного обеспечения «Нейро-МВП-омега» в соответствии с ранее описанной методикой без применения анестетиков [13]. С целью регистрации миорелаксанта эффекта панкурония бромида выполняли ЭНМГ в режиме ритмической стимуляции (РС) с частотой 30 Гц, поскольку высокочастотная РС определена как наиболее информативный тест, позволяющий диагностировать нарушения НМП. Электрофизиологическими критериями развития целевого эффекта НМР принимали минимально выраженные признаки блокады НМП при ЭНМГ, а именно снижение амплитуды (площади) М-ответа на 10,0% от фоновых значений при одиночной стимуляции и/или появление феномена декремента амплитуды (площади) выраженностью более 10,0% при ритмической стимуляции. Мониторинг неврологического дефицита и ЭНМГ выполняли с дискретностью 1 раз в 2 мин в течение 2 ч после введения НМР.

На втором этапе исследования по данным указанных диагностических методик оценивали характер влияния панкурония бромида при его подкожном введении в диапазоне доз на динамику нарушений НМП в токсической модели у крыс через 12 ч после аппликации фентиона (диметокси-(3-метил-4-метилсульфанилфенокси)-сульфанилиден-λ⁵-фосфан, ООО «Адамант», Россия) в средней смертельной дозе ($LD_{50/1 \text{ сут}} = 479,4 \text{ мг/кг м.т.}$ подкожно). Выбор фентиона в качестве модельного токсиканта был обусловлен высокой частотой случаев манифестации ПС при отравлениях [5, 7]. С помощью метода блочной рандомизации формировали 6 экспериментальных групп, включающих по 6 голов крыс каждая: группа 1 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 64,1 мкг/кг; группа 2 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 83,3 мкг/кг; группа 3 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 108,3 мкг/кг; группа 4 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 140,8 мкг/кг; группа 5 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 183,0 мкг/кг; группа 6 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 238,0 мкг/кг.

Статистический анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Prism GraphPad 9.0 (GraphPad Software, США) в операционной системе Windows 10. Множественные сравнения несвязанных выборок выполняли с использованием критерия Краскела – Уоллеса. Сравнение бинарных качественных данных проводили с помощью точного критерия Фишера. Расчет эффективных и смертельных доз проводили с помощью пробит-анализа по Д. Финни в программе Статистика 2005+ (Россия). Дозы представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при $p < 0,05$.

¹ Приказ Минздрава России № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016.

Таблица 1. Результаты теста ритмической стимуляции с частотой 30 Гц у крыс после однократного подкожного введения панкурония бромида

Доза, мкг/кг м.т.	Частота декремента, %	Значение декремента, %	Время начала эффекта, мин	Длительность эффекта, мин	Частота гибели, %
200	0,0	4,5 [2,1; 6,3]	–	–	0,0
225	33,3	10,5 [8,4; 12,5]	8,0 [8,5; 9,5]	42,0 [41,0; 43,0]	0,0
250	66,7	26,0 [15,5; 36,4]	8,0 [7,5; 8,5]	41,0 [40,0; 42,5]	0,0
280	83,3	68,1 [48,6; 83,1]	6,0 [4,0; 6,0]	60,0 [58,0; 62,0]	0,0
300	100,0	79,7 [58,5; 87,9]	4,0 [2,5; 4,0]	70,0 [64,0; 74,0]	16,7
320	100,0	97,3 [96,0; 98,7]	2,0 [2,0; 3,5]	66,0 [62,0; 68,0]	50,0
350	100,0	98,2 [96,5; 99,5]	2,0 [2,0; 2,0]	8,5 [6,0; 9,5]	100,0

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: количественные значения зарегистрированных параметров представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей — M_e [Q_1 ; Q_3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение эффективных и токсических доз панкурония бромида у интактных крыс

На первом этапе исследования определяли эффективные и токсические дозы панкурония бромида при введении интактным животным. По данным оценки неврологического статуса крыс при помощи КФТ установлено, что однократное подкожное введение панкурония бромида в диапазоне доз 200–225 мкг/кг приводило к развитию миорелаксации в 33,3–66,7% случаев, а при введении доз 250–350 мкг/кг — в 100% случаев. Скорость манифестации и выраженность действия препарата у интактных крыс имели дозовую зависимость. Первые признаки миорелаксанта эффекта регистрировали в среднем через 5–7 мин после введения в виде снижения спонтанной двигательной активности,

двустороннего птоза, неспособности выполнить тест подтягивания на горизонтальной перекладине и удерживаться на ней в положении виса. Затем выраженность паралича нарастала: выявляли постуральные изменения, включающие утрату опоры на дистальные отделы конечностей, невозможность удержания головы, атаксию и адинамию. При введении панкурония бромида в дозах 300–350 мкг/кг м.т. наблюдали гибель животных вследствие нервно-мышечной формы острой дыхательной недостаточности в течение 5–10 мин. Частота гибели животных в каждой группе приведена в таблице 1.

Динамику НМБ, вызванного введением различных доз панкурония, регистрировали при помощи ЭНМГ в режиме ритмической стимуляции (табл. 1). На рисунке 1 наглядно представлены характерные изменения серий М-ответов в виде декремента амплитуды и площади в зависимости от дозы и времени после

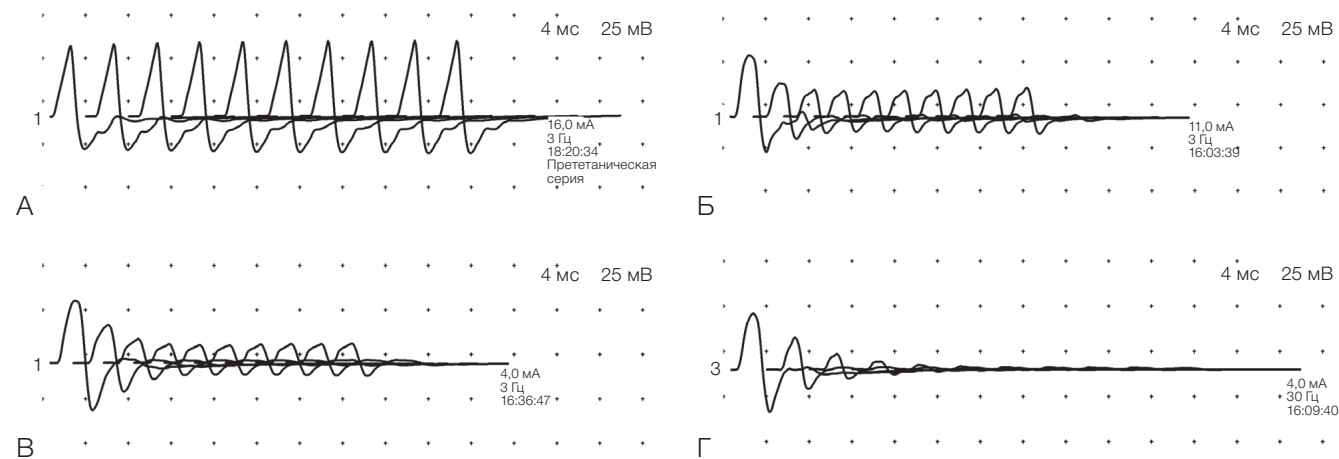


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Типичные серии М-ответов икроножных мышц интактных крыс в тесте ритмической стимуляции после однократного подкожного введения панкурония бромида: А — отсутствие декремента при фоновом обследовании; Б — через 15 мин после введения в дозе 280 мкг/кг м.т. (декремент 50,6%); В — через 20 мин после введения в дозе 280 мкг/кг м.т. (декремент 79,9%); Г — через 10 мин после введения в дозе 300 мкг/кг м.т. (декремент 96,7%): ось абсцисс — длительность М-ответа, мс; ось ординат — амплитуда М-ответа, мВ

введения миорелаксанта. Критериями эффекта НМБ считали внешние признаки периферического пареза в сочетании с проиллюстрированными электрофизиологическими изменениями.

На основании полученных данных было установлено, что значение средней эффективной дозы (ЭД) панкурония бромида при однократном подкожном введении интактным крысам было равно 238,0 [219,8; 257,7] мкг/кг (ЭД₁₆ = 211,4 мкг/кг, ЭД₈₄ = 274,4 мкг/кг). Медианное значение продолжительности миорелаксации составило 60,0 [44,7; 64,0] мин. При этом средняя смертельная доза панкурония бромида при однократном подкожном введении интактным животным составила 321,1 [305,8; 337,1] мкг/кг (ЛД₅₀ = 298,1 мкг/кг, ЛД₈₄ = 339,1 мкг/кг), а медиана времени гибели — 26,0 [24,5; 27,5] мин.

Таким образом, широта терапевтического действия, рассчитанная как отношение ЭД₅₀ к ЛД₅₀, панкурония бромида при подкожном введении составила 1,35. Соотношение ЛД₁ (255,0 мкг/кг) к ЭД₉₉ (292,0 мкг/кг), называемое фактором надежной безопасности лекарственного средства, равнялось 0,87. Эти параметры характеризуют узкий терапевтический диапазон панкурония и диктуют высокие требования к точности дозирования и необходимости тщательного мониторинга его действия. Графически соотношения диапазонов эффективных и смертельных доз панкурония представлены на рисунке 2.

Определение эффективных и токсических доз панкурония бромида у крыс на модели отравления фентионом

По результатам предварительных токсикометрических исследований значение ЛД₅₀ фентиона при однократном подкожном введении у крыс составляло 479,4 [465,3; 493,9] мг/кг. Гибель животных регистрировали в диапазоне 6–24 ч, а медианное значение данного показателя составило 11 ч. Внешние признаки интоксикации были представлены симптомокомплексом холинергического криза

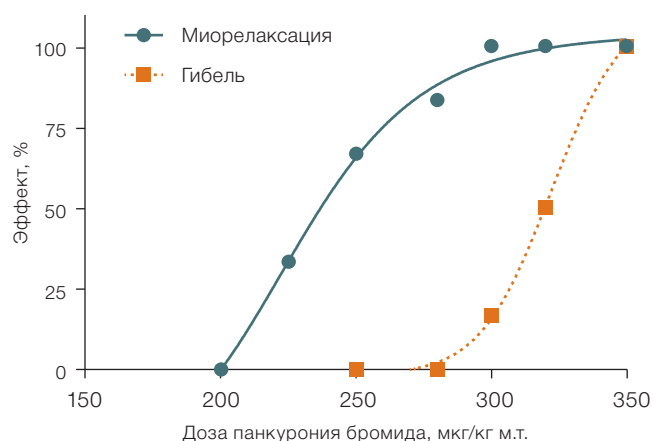


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Графики зависимостей «доза-эффект» и «доза-гибель», полученные при однократном подкожном введении панкурония бромида интактным крысам

(хромодакриорея, гиперсаливация, инконтиненция, диарея, тризм, миофибрилляции) и миастеническим синдромом, которые возникали через 15–30 мин после введения и сохранялись на протяжении не менее 7 сут. Значение остаточной активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) плазмы крови крыс через 12 ч после индукции патологии находилось в диапазоне 45,0–55,0% от фонового уровня.

Нейрофизиологическая картина отравления фентионом соответствовала паттерну, ранее описанному на модели отравления крыс диметоатом [14]. Через 12 ч после введения фентиона у всех животных в ответ на одиночную стимуляцию регистрировали многочисленные повторные М-ответы и в 80,0% случаев определяли выраженный декремент-инкремент по данным ритмической стимуляции (рис. 3А, Б).

Применение панкурония бромида в острый период отравления в дозах 83,3 и 108,3 мкг/кг м.т. способствовало улучшению НМП в виде восстановления

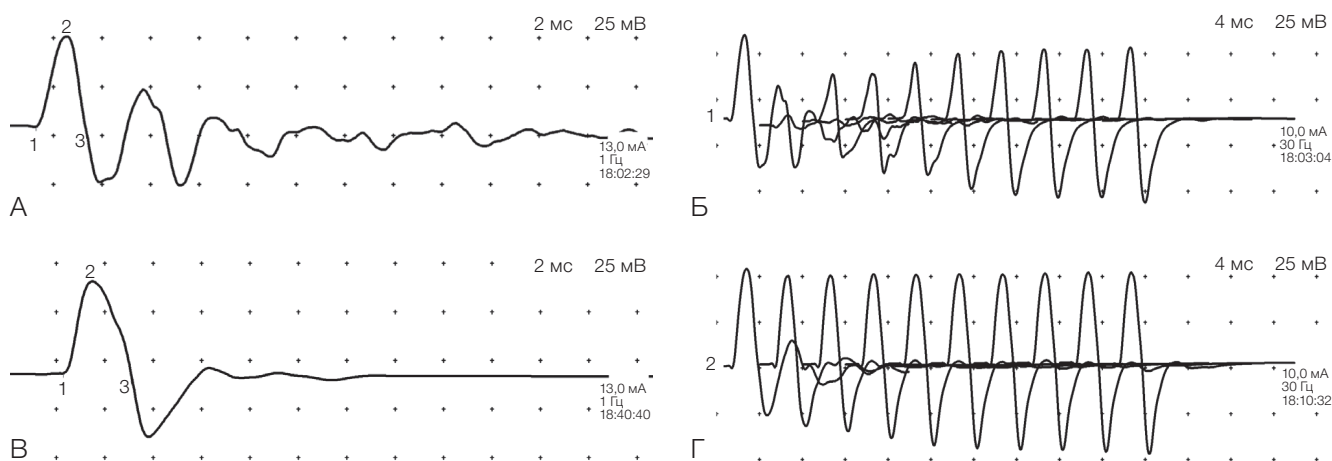


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Изменения М-ответов икроножной мышцы крыс через 12 ч после введения фентиона: одиночная (А) и ритмическая (Б) стимуляция, уменьшение количества и длительности возникновения повторных М-ответов (В), восстановление декремент-инкремента до нормальной серии М-ответов (Г): ось абсцисс — длительность М-ответов, мс; ось ординат — амплитуда М-ответов, мВ

Таблица 2. Результаты оценки эффектов однократного подкожного введения панкурония бромида у крыс в остром периоде отравления фентионом

Доза панкурония, мкг/кг м.т.	Уменьшение повторных М-ответов, %	Нормализация декремент-инкремента, %	Частота выявления декремента, %	Нарастание мышечной силы, %	Частота гибели, %
64,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
83,3	16,7	66,7	0,0	33,3	0,0
108,3	83,3	100,0	0,0	100,0	0,0
140,8	100,0	66,7	33,3	66,7	33,3
183,0	100,0	0,0	100,0	16,7	83,3
238,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0

Таблица составлена авторами по собственным данным

мышечной силы по данным КФТ, снижения количества повторных М-ответов и нормализации реакции на ритмическую стимуляцию. С точки зрения нейрофизиологии регистрируемые изменения следует трактовать как снижение гипервозбудимости мышц, восстановление дискретности нервного импульса и, в конечном счете, повышение надежности НМП. Установлено, что после введения панкурония бромида в дозе 108,3 мкг/кг м.т. по данным ЭНМГ отмечено уменьшение количества повторных М-ответов, а также восстановление декремент-инкремента до нормальной серии М-ответов (рис. 3В, Г).

На основании данных КФТ и нейрофизиологического мониторинга был определен диапазон эффективных доз панкурония для коррекции нарушений НМП в остром периоде отравления крыс фентионом (табл. 2). Критериями эффективности считали описанные выше электрофизиологические признаки нормализации НМП и восстановление мышечной силы в период 1 ч после введения панкурония бромида. При введении панкурония в дозах более 140,8 мкг/кг м.т. отмечали

усиление выраженности НМБ в виде регистрации декрементного ответа вместо декремент-инкремента и нарастании миастенического синдрома вплоть до паралича дыхательной мускулатуры.

Расчетное значение $ЭД_{50}$ панкурония бромида в случае его применения в остром периоде тяжелого отравления фентионом было значительно меньшим, чем у интактных крыс, и составило 90,1 [77,3; 105,1] мкг/кг ($ЭД_{16} = 73,4$ мкг/кг, $ЭД_{84} = 113,4$ мкг/кг). Также наблюдали смещение влево кривой летальности препарата на фоне отравления фентионом: $ЛД_{50} = 152,3$ [130,6; 177,6] мкг/кг ($ЛД_{16} = 124,0$ мкг/кг, $ЛД_{84} = 191,6$ мкг/кг). Графики описываемых зависимостей приведены на рисунке 4. Широта терапевтического действия панкурония бромида при подкожном введении на фоне отравления фентионом составила 1,69, а значение фактора надежной безопасности равнялось 0,59.

Таким образом, установлено доказательство необходимости снижения эффективной дозы в 2,64 раза с целью коррекции миастенического синдрома, а также сохранения узкого терапевтического диапазона данного лекарственного средства. Более того, расчетное значение $ЭД_{50}$ панкурония бромида для интактных животных превышает его значение $ЛД_{99}$ для крыс в условиях тяжелого отравления фентионом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные подходы к лечению отравлений антихолинэстеразными ядами предполагают использование атропина, оксимов и противосудорожных средств² [1, 3, 9]. Несмотря на длительную историю изучения фармакологических возможностей НМП при отравлениях антихолинэстеразными ядами, до настоящего времени обоснованных подходов к их применению в составе антидотной терапии не сформировано. Это вызвано рядом причин, которые, на наш взгляд, обусловлены особенностями дизайна проведенных исследований.

В научной литературе представлены отдельные клинические исследования, описывающие опыт назначения тубокурарина, панкурония, пипекурония при отравлениях ФОС [11, 12, 15, 17]. В частности, описано успешное применение панкурония бромида

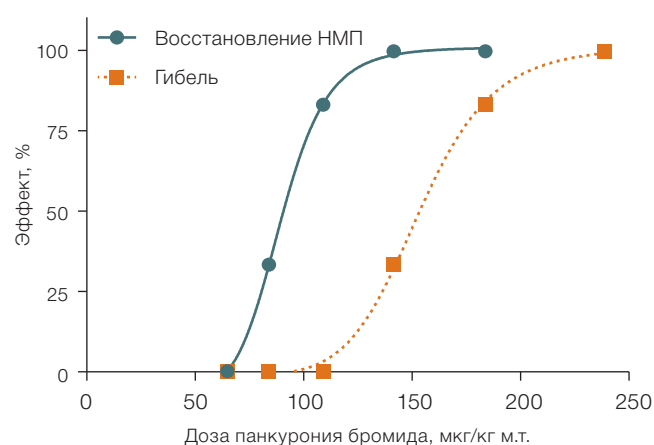


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Графики зависимостей «доза-эффект» и «доза-гибель», полученные при подкожном введении панкурония бромида крысам через 12 ч после отравления фентионом

² Крюкова ЕВ, ред. Военно-полевая терапия: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.

при внутривенном введении в дозах 0,5 мг [16] и 1,0 мг [15], что в 5–10 раз меньше рекомендованных доз для выполнения миорелаксации. Вместе с тем данные, приведенные в указанных работах, не носят аналитического характера и не позволяют определить основные принципы дозирования и оценки эффектов препаратов с учетом низкой безопасности. Проведенное нами исследование относится к числу немногих, выполненных на модели *in vivo*, с возможностью оценки сложных взаимодействий ФОС и НМР на организменном уровне путем клинко-инструментального мониторинга нарушений НМП и подробным обоснованием эффективных доз препарата.

По мнению R. Besser и соавт. [15], феномены декремент-инкремента и повторных М-ответов отражают разные степени выраженности ингибирования АХЭ, что было подтверждено нашими исследованиями [14], и обусловлены двумя основными электрофизиологическими механизмами, реализуемыми посредством никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Н-АХР), в то время как полное угнетение НМП, проявляющееся декрементным ответом, вызвано десенситизацией постсинаптических Н-АХР вследствие деполяризационного блока [18]. Вызванное стимулом антидромное обратное возбуждение нейрона («stimulus-induced antidromic backfiring, SIAB») обусловлено чрезмерной стимуляцией аксональных пресинаптических Н-АХР, опосредующих аутофасилитацию высвобождения медиатора, в условиях неполного ингибирования АХЭ и отсутствия десенситизационного блока постсинаптических Н-АХР. Авторы считают, что именно этот механизм, лежащий в основе декремент-инкрементного ответа на ритмическую стимуляцию и спонтанных миофибрилляций, может быть заблокирован низкими концентрациями D-тубокурарина или панкурония, недостаточными для блокады постсинаптических Н-АХР [18, 19].

Повторные М-ответы («repetitive compound muscle action potentials») после одиночного супрамаксимального стимула вызваны увеличением времени взаимодействия ацетилхолина и постсинаптических Н-АХР, а также боковой диффузией избыточного количества нейромедиатора, приводящей к активации нескольких соседних рецепторов, что в совокупности приводит к удлинению постсинаптических потенциалов конечной пластинки и нарушению дискретности нервного импульса [14, 15, 20]. Различная чувствительность пре- и постсинаптических Н-АХР к действию НМР, описанная в литературе [15], нашла подтверждение в ходе выполненных нами исследований. Так, восстановление декремент-инкремента до нормальной серии М-ответов наблюдали при введении меньших доз панкурония, чем необходимых для подавления повторных М-ответов.

Пре- и постсинаптические Н-АХР остаются потенциальной терапевтической мишенью в НМС для их конкурентных антагонистов при интоксикации ФОС. В связи с этим выглядят логичными и обоснованными попытки восстановления НМБ за счет применения НМР. Концепция их использования в данной ситуации проста: необходимо ввести такую дозу НМР, которая была бы достаточной для противодействия эффектам чрезмерной стимуляции ацетилхолином Н-АХР

и привела бы к нормализации функций НМС. В ходе выполненных исследований подтверждено предположение R.D. Sheridan и соавт. о том, что доза НМР не должна быть настолько высокой, чтобы самостоятельно вызвать недеполяризующий НМБ «нормализованного» НМС вследствие избыточного антагонизма [21].

По мнению L. Karalliedde, при ПС следует ожидать заметного повышения чувствительности к НМР [22] по аналогии со случаями снижения доз векурония в период восстановления деполяризационного блока, вызванного суксаметонием [23]. Результаты нашего исследования подтверждают эти гипотезы, доказывая, что средняя эффективная доза панкурония при отравлениях ФОС должна быть снижена минимум в 2,6 раза по сравнению со средней миорелаксирующей дозой у интактных животных. При этом мы наблюдали смещение влево кривых «доза-эффект» и «доза-гибель» с сохранением узкого терапевтического диапазона препарата в тех же пределах.

Интерес представляют дальнейшие исследования по экстраполяции полученных данных о терапевтических дозах панкурония бромида на людей в случаях отравления ФОС. Рекомендованные для клинического применения средние эффективные дозы препарата составляют 60,0–100,0 мкг/кг при внутривенном введении [24], что в 2,4–4,0 раза меньше, чем установленная аналогичная доза для крыс (238,0 мкг/кг). Этот факт свидетельствует о сопоставимой чувствительности к панкуронию крыс и человека с учетом традиционно принятого пересчета доз в зависимости от массы и площади поверхности тела, подтверждая внешнюю валидность выбранной экспериментальной модели. Более подробный анализ данных доклинических исследований с целью их трансляции в клиническую практику представляет собой самостоятельную задачу, что составляет перспективу настоящей научной работы.

Многими авторами признано, что назначение НМР пациентам, которым и так уже требуется ИВЛ из-за типичной для холинергического криза острой дыхательной недостаточности преимущественно центрального генеза, будет способствовать предотвращению последующей чрезмерной стимуляции Н-АХР и дисфункции НМС, не оказывая при этом существенного влияния на тактику лечения [11, 17, 21]. На этом основании было проведено, как заявляют авторы, первое пилотное рандомизированное клиническое исследование по оценке влияния НМР на длительность периода интубации у пациентов при отравлениях ФОС [12]. На фоне длительного внутривенного введения высоких доз рокурония (1,5 мг/кг/ч) авторы регистрировали закономерное увеличение периода интубации по сравнению с группой контроля. Дизайн исследования и его результаты дискуссионны по причине недостаточно обоснованного выбора доз рокурония, отсутствия динамического неврологического осмотра и оценки ожидаемых конечных точек, таких как развитие ПС, полинейромиопатии критических состояний или отдаленной органофосфатной полинейропатии, поскольку с эффектами НМР связаны ожидания по профилактике именно этих патологических состояний.

Приоритет в подобных исследованиях принадлежит отечественным ученым, опубликовавшим аналогичную

работу более 20 лет назад [11]. В ней было показано, что использование релаксирующих доз пипекурония (0,01–0,015 мг/кг внутривенно капельно) в комплексной терапии отравлений карбофосом существенно уменьшало выраженность токсической нейромиопатии, что выражалось в виде более быстрого восстановления мышечной силы, уменьшения частоты и длительности периферического паралича дыхания, снижения среднего числа койко-дней и летальности. Авторы подчеркивали важность пролонгированного введения НМР, подбора их оптимальных доз и схем применения с учетом возможности раннего введения на догоспитальном этапе при отравлениях ФОС.

Возможности пролонгации действия НМР были показаны Н. Iwasaki и соавт. в небольшом клиническом исследовании, посвященном изучению особенностей миорелаксанта эффекта панкурония при подкожном введении пациентам [25]. Установлено, что подкожное введение в области верхней конечности не отличалось по выраженности и скорости наступления эффекта от внутривенного введения по данным акселерометрии в режиме «train-of-four» (TOF). Однако при инъекции в области лодыжки наблюдали значительно более медленное наступление и длительное сохранение миорелаксанта эффекта, выраженность которого была ниже, чем при внутривенном введении в равной дозе. На основании этих данных в настоящем исследовании было выбрано именно подкожное введение панкурония крысам с целью получения увеличенной длительности эффекта при отсутствии необходимости достижения глубокого НМБ.

Полученные результаты подчеркнули необходимость точного расчета дозы НМР в случаях отравлений ФОС и одновременного выполнения мониторинга состояния НМП. Использование ЭНМГ с этой целью признано наиболее точным и следует считать «золотым стандартом» [26, 27]. Однако в нескольких публикациях приведены данные о наличии хорошей корреляции между значениями стимуляции в режиме «train-of-four» (четырёхкратный тест, TOF), определяемыми с помощью акселеромиографии (АМГ), механомиографии (ММГ) и ЭНМГ. Несмотря на то что АМГ менее точна в оценке глубины НМБ по сравнению с ЭНМГ и ММГ, именно этот метод наиболее распространен в рутинной клинической практике ввиду простоты использования и применимости на различных мышцах [28]. Авторы исследований единогласны в выводе о том, что не так важен выбор конкретного метода мониторинга, как сам факт его наличия и качественного выполнения, поскольку любой из этих способов позволяет объективно оценить состояние НМП. Помимо этого,

мониторинг НМБ необходим в случаях отравлений ФОС с целью своевременной диагностики поражений периферической нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными результатами проведенной работы следует считать экспериментальное определение электрофизиологических критериев коррекции с помощью панкурония бромидом нарушений НМП, лежащих в основе ПС при отравлениях АХЭС, а именно сокращение числа повторных М-ответов и изменение характера серии М-ответов при высокочастотной ритмической стимуляции с декремента на декремент-инкремент. Подтверждением свидетельства указанной динамики ЭНМГ-картины о регрессе НМБ служило нарастание мышечной силы по данным двух КФТ и снижение частоты гибели животных в опытных группах.

Приведено экспериментальное обоснование диапазона эффективных (терапевтических) доз панкурония бромидом при отравлениях ФОС, а также определено сохранение узкой широты его терапевтического действия в условиях выраженного ингибирования АХЭ. Доказано, что подкожное введение панкурония бромидом в низких дозах (в 2,6 раза ниже средней эффективной дозы для интактных животных) купирует выраженные нарушения НМП при тяжелых отравлениях ФОС за счет частичной блокады пре- и постсинаптических Н-АХР.

Представленные данные подтверждают предположение о том, что использование НМР позволяет эффективно купировать проявления ФОС-индуцированного миастенического синдрома. Учитывая, что практически всем пациентам с тяжелыми отравлениями ФОС требуется ИВЛ в рамках стандартного протокола лечения, раннее и пролонгированное введение длительно действующего НМР панкурония бромидом в низких дозах выглядит оправданным и перспективным для профилактики промежуточного синдрома. Важно отметить, что дозирование НМР можно контролировать в режиме реального времени посредством модулей ММГ или АМГ для оценки нервно-мышечной передачи и проведения тестов в последовательности «одиночная стимуляция — четырёхкратный тест (TOF) — посттетанический счет (PTC)». Однако для формирования убедительных клинических рекомендаций необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности разных НМР в составе схем антидотной терапии, особенно в комбинации с реактиваторами холинэстеразы и атропином при условии введения препаратов в разные периоды интоксикации.

Литература / References

1. Юдин МА, Чепур СВ, Федонюк ВП, Субботина СН, Колесников АМ, Сазонова АВ и др. Сравнительный анализ создания антидотов фосфорорганических отравляющих веществ в России и за рубежом. *Военно-медицинский журнал*. 2019;340(2):18–26.
Yudin MA, Chepur SV, Fedonyuk VP, Subbotina SN, Kolesnikov AM, Sazonova AV, et al. Comparative analysis of the creation of antidotes of organophosphorus toxic

substances in Russia and abroad. *Military Medical Journal*. 2019;340(2):18–26 (In Russ.).

EDN: [YVWQQLB](#)

2. Иванов ИМ, Субботина СН, Алхутова ИМ, Юдин МА, Чепур СВ. Механизмы нарушений дыхания при отравлениях фосфорорганическими соединениями и направления коррекции при помощи бронхорасширяющих средств. *Медлайн.ру*. 2022;23:185–200.

- Ivanov IM, Subbotina SN, Alkhutova IM, Yudin MA, Chepur SV. Mechanisms of respiratory disorders in case of poisoning with organophosphate compounds and directions of correction using bronchodilators. *Medline.ru*. 2022;23:185–200 (In Russ.). EDN: [LBYUQZ](https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-03-09)
3. Amend N, Niessen KV, Seeger T, Wille T, Worek F, Thiermann H. Diagnostics and treatment of nerve agent poisoning—current status and future developments. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1479(1):13–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.14336>
 4. Bird SB, Krajacic P, Sawamoto K, Bunya N, Loro E, Khurana TS. Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1374(1):86–93. <https://doi.org/10.1111/nyas.13111>
 5. Тюнин МА, Чепур СВ, Гоголевский АС, Селиванов ДВ, Бурцева НИ, Ильинский НС. Проблема промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными соединениями. *Токсикологический вестник*. 2017;4:40–9. Tyunin MA, Chepur SV, Gogolevsky AS, Selivanov DV, Burtseva NI, Ilyinskiy NS. The problem of the intermediate syndrome following poisoning with anti-cholinesterase agents. *Toxicological Review*. 2017;4:40–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-4-40-49>
 6. Leon-S FE, Pradilla-A G, Amboa N, Vesga E. Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1996;34(2):245–7. <https://doi.org/10.3109/15563659609013779>
 7. Çolak Ş, Erdoğan MÖ, Baydin A, Afacan MA, Kati C, Duran L. Epidemiology of organophosphate intoxication and predictors of intermediate syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(2):279–82. <https://doi.org/10.3906/sag-1211-31>
 8. Закурдаев ВВ. Токсическая миопатия при острой интоксикации ФОС. *Военно-медицинский журнал*. 1986;10:49–51. Zakurdaev VV. Toxic myopathy in acute FOS intoxication. *Military Medical Journal*. 1986;10:49–51 (In Russ.).
 9. De Bleeker J, Van Den Neuoker K, Willens J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1992;30(3):321–9. <https://doi.org/10.3109/15563659209021546>
 10. Sedgwick EM, Senanayake N. Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1997;62(2):201–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.2.201>
 11. Бонитенко ЮЮ, Бонитенко ЕЮ, Першин ВН. Конкурентные миорелаксанты и отравления фосфорорганическими инсектицидами. *Медлайн.ру*. 2004;5(9):40–4. Bonitenko UU, Bonitenko EU, Pershin VN. Muscle relaxants and organophosphorus insecticide poisoning. *Medline.ru*. 2004;5(9):40–4 (In Russ.).
 12. Dhanarisi J, Shihana F, Harju K, Mohamed F, Verma V, Shahmy S, et al. A pilot clinical study of the neuromuscular blocker rocuronium to reduce the duration of ventilation after organophosphorus insecticide poisoning. *Clinical Toxicology*. 2020;58(4):254–61. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1643467>
 13. Ильинский НС, Тюнин МА, Матросова МО. Методические подходы к оценке паралитического синдрома токсического генеза в экспериментах на грызунах. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;3:71–5. Ilyinskiy NS, Tyunin MA, Matrosova MO. Methodological approaches to the assessment of paralytic syndrome of toxic genesis in experiments on rodents. *Laboratory Animals for Science*. 2021;3:71–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-03-09>
 14. Тюнин МА, Ильинский НС, Гоголевский АС, Кручинин ЕГ, Гладких ВД, Мацейчик ВА и др. Электрофизиологические методы диагностики нарушений нервно-мышечной передачи при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(10):11–9. Tyunin MA, Ilyinskiy NS, Gogolevskii AS, Kruchinin EG, Gladkikh VD, Matseichik VA, et al. Electrophysiological methods for the diagnosis of disorders of neuromuscular transmission in acute poisoning with organophosphorus compounds. *Military Medical Journal*. 2020;341(10):11–9 (In Russ.). EDN: [NSYNCD](https://doi.org/10.1002/mus.880180906)
 15. Besser R, Gutmann L. Quantitative study of the pancuronium antagonism at the motor endplate in human organophosphorus intoxication. *Muscle & Nerve*. 1995;18(9):956–60. <https://doi.org/10.1002/mus.880180906>
 16. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;107(2):140–8. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(98\)00053-4](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00053-4)
 17. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):462–70. <https://doi.org/10.1111/bcp.12784>
 18. Besser R, Vogt T, Gutmann L, Wessler I. High pancuronium sensitivity of axonal nicotinic-acetylcholine receptors in humans during organophosphate intoxication. *Muscle & Nerve*. 1991;14(12):1197–201. <https://doi.org/10.1002/mus.880141210>
 19. Blaber L, Bowman WC. Studies on the repetitive discharges evoked in motor nerve and skeletal muscle after injection of anticholinesterase drugs. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1963;20:326–44. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1963.tb01472.x>
 20. Kumar RS, Kuruvilla A. Repetitive compound muscle action potentials in electrophysiological diagnosis of congenital myasthenic syndromes: a case report and review of literature. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2010;13(2):139–41. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.64645>
 21. Sheridan RD, Smith AP, Turner SR, Tattersall JEH. Nicotinic antagonists in the treatment of nerve agent intoxication. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2005;98(3):114–5. <https://doi.org/10.1177/014107680509800307>
 22. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*. 1999;54(11):1073–88. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.01061.x>
 23. Feldman S, Fauvel N. Potentiation and antagonism of vecuronium by decamethonium. *Anesthesia and Analgesia*. 1993;76:631–4. <https://doi.org/10.1213/00000539-199303000-00033>
 24. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44(11):2079–103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002027>
 25. Iwasaki H, Namiki A, Omote T, Omote K. Neuromuscular effects of subcutaneous administration of pancuronium. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1992;76(6):1049–51. <https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00026>

26. Nemes R, Lengyel S, Nagy G, Hampton DR, Gray M, Renew JR, et al. Ipsilateral and simultaneous comparison of responses from acceleromyography and electromyography-based neuromuscular monitors. *Anesthesiology*. 2021;135(4):597–611.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003896>
27. Lee W. The latest trend in neuromuscular monitoring: return of the electromyography. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2021;16(2):133–7.
28. Чубченко НВ, Лебединский КМ. Возможности мониторинга различных видов нейромышечного блока. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(6):64–71.
Chubchenko NV, Lebedinskiy KM. Monitoring of various types of neuromuscular blockade. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(6):64–71 (In Russ.).
EDN: [XIBQXN](https://elibrary.ru/xibqxn)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.А. Тюнин — формулирование идеи исследования, администрирование и научное руководство, критический анализ черновика рукописи; Н.С. Ильинский — разработка методологии и концепции исследования, создание и редактирование рукописи, применение статистических методов для анализа данных; С.В. Чепур — контроль и наставничество в процессе планирования и проведения исследования, редактирование и утверждение окончательной версии рукописи для публикации; В.А. Мацейчик — написание черновика рукописи, визуализация результатов исследования; Е.Ю. Ижорская — осуществление научно-исследовательского процесса (экспериментов), обобщение результатов и систематизация данных.

Об авторах:

Тюнин Михаил Александрович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>
Ильинский Никита Сергеевич, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-753X>
Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор, член-кор. РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>
Мацейчик Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2609-362X>
Ижорская Елизавета Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5989-6985>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-377>

УДК 615.9



МЕХАНИЗМЫ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ТЕПЛОВЫМ СТРЕССОМ ЛЕТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНТАНИЛА НА КРЫС

Ю.Ю. Ивницкий[✉], Е.О. Демидова, О.А. Вакуненко, Е.А. Золотоверхая, А.И. Головки

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

Введение. Доклиническое изучение безопасности наркотических анальгетиков проводят при температуре воздуха 20–24 °С, но их применение возможно и при иной температуре. Ранее показано потенцирование тепловым стрессом летального и наркотического действия фентанила на крыс, однако механизмы этого феномена неизвестны.

Цель. Проверка гипотез о механизмах повышения токсичности фентанила для крыс в условиях теплового стресса.

Материалы и методы. Исследование проведено на беспородных самцах крыс-альбиносов массой 191–210 г. Изучали влияние внутривенного введения фентанила в дозе 200 мкг/кг (и/или) сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 40 °С на температуру и массу тела, влагосодержание и массу головного мозга, содержание глутамина в ткани мозга, биохимические показатели крови из *a. carotis communis* и *v. jugularis interna* крыс, потребление кислорода гомогенатами их головного мозга. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения OriginPro.

Результаты. Введение фентанила вызывало опистотонус, кому, брадипноэ и цианоз глазного дна. Летальность за 40 мин после введения фентанила составляла 0–9% при температуре воздуха 22 °С и 68–71% при температуре воздуха 40 °С. Ректальная температура у выживших крыс по извлечении из термокамеры была повышена до 42,9 °С, относительная масса свежееизвлеченного и высушенного до постоянной массы головного мозга — на 7,4 и 7,2% соответственно, содержание глутамина в его ткани — на 46%; в плазме крови повышалась концентрация аммиака в 2,0–2,2 раза, креатинина — в 2,1–2,3 раза и лактата — в 1,5–1,6 раза. Без введения фентанила летальность крыс в термокамере отсутствовала, ректальная температура повышалась до 42,7 °С, относительная масса свежееизвлеченного головного мозга — на 6,1% и сухого — на 8,9%, содержание в нем глутамина — на 43%, уровень в плазме крови креатинина — в 2,2–2,4 раза и лактата — на 25–45%. Без теплового стресса фентанил лишь повышал в 1,6–1,8 раза концентрацию креатинина в плазме крови. Артериовенозный градиент концентрации аммиака в плазме крови у всех животных был положительным. Потребление кислорода гомогенатами головного мозга снижалось на 10% при изолированном тепловом стрессе и повышалось на 7% при тепловом стрессе на фоне введения фентанила.

Выводы. Гипоксемия, лактацидемия и гипераммониемия были необходимыми условиямиотягощающего влияния теплового стресса на острую интоксикацию фентанилом у крыс. Необратимое термическое повреждение биотканей, обезвоживание организма, отек, набухание, гиперемия головного мозга или накопление в нем глутамина не являлись такими условиями.

Ключевые слова: гипераммониемия; глутамин ткани мозга; лактацидемия; летальность; острая интоксикация; температура тела; тепловой стресс; фентанил

Для цитирования: Ивницкий Ю.Ю., Демидова Е.О., Вакуненко О.А., Золотоверхая Е.А., Головки А.И. Механизмы потенцирования тепловым стрессом летального действия фентанила на крыс. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):297–305. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-377>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России (протокол № 16/24 от 22.10.2024).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ивницкий Юрий Юрьевич neugierig@mail.ru

Статья поступила: 18.08.2025 **После доработки:** 15.10.2025 **Принята к публикации:** 10.11.2025 **Online first:** 30.12.2025

MECHANISMS OF HEAT STRESS POTENTIATION OF FENTANYL LETHALITY IN RATS

Jury Ju. Ivnitsky[✉], Ekaterina O. Demydova, Olga A. Vakunenkova, Ekaterina A. Zolotoverkhaja, Alexandr I. Golovko

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. As a rule, preclinical safety assessment of narcotic analgesic agents is conducted at ambient temperatures of 20–24 °C. However, their clinical use may occur under different thermal conditions. Previous studies have demonstrated the ability of heat stress to potentiate the lethal and narcotic effects of fentanyl in rats, yet the mechanisms underlying this phenomenon remain unknown.

Objective. Testing hypotheses on the mechanisms of fentanyl toxicity potentiation in rats under heat stress conditions.

Materials and methods. The study was conducted on outbred male albino rats weighing 191–210 g. We investigated the effects of intravenous fentanyl administration at a dose of 200 µg/kg and/or a 40-min exposure to an ambient temperature of 40 °C on body temperature and mass, brain moisture content and mass, glutamine concentration in brain tissue, biochemical parameters of blood collected from the *a. carotis communis* and *v. jugularis interna*, and oxygen consumption by brain homogenates. Statistical analysis was performed using the OriginPro software.

Results. Fentanyl administration induced opisthotonus, coma, bradypnea, and fundal cyanosis. The 40-min lethality following fentanyl injection was 0–9% at an ambient temperature of 22 °C and 68–71% at an ambient temperature of 40 °C. In surviving rats removed from the thermal chamber, rectal temperature was elevated to 42.9 °C. The relative mass of the freshly isolated brain and the brain dried to a constant

© Ю.Ю. Ивницкий, Е.О. Демидова, О.А. Вакуненко, Е.А. Золотоверхая, А.И. Головки, 2025

weight increased by 7.4% and 7.2%, respectively. Glutamine content in brain tissue increased by 46%. Plasma concentrations of ammonia, creatinine, and lactate were elevated by 2.0–2.2, 2.1–2.3, and 1.5–1.6 times, respectively. In the absence of fentanyl administration, no lethality was observed in rats placed in the thermal chamber. Rectal temperature increased to 42.7 °C. The relative mass of the freshly isolated brain and the dried brain increased by 6.1% and 8.9%, respectively. Brain glutamine content increased by 43%. Plasma creatinine levels rose by 2.2–2.4 times, and lactate levels increased by 25–45%. In the absence of heat stress, fentanyl increased plasma creatinine concentration only by 1.6–1.8 times. The arteriovenous gradient of plasma ammonia concentration was positive in all animals. Oxygen consumption by brain homogenates decreased by 10% under isolated heat stress and increased by 7% under a combined action of heat stress and fentanyl administration.

Conclusions. Hypoxemia, lactic acidemia, and hyperammonemia were necessary conditions for the aggravating effect of heat stress on acute fentanyl intoxication in rats. Conversely, irreversible thermal damage to biological tissues, organism dehydration, cerebral edema, swelling, hyperemia, and glutamine accumulation in the brain were not identified as such necessary conditions.

Keywords: hyperammonemia; brain tissue glutamine; lactic acidemia; lethality; acute intoxication; body temperature; heat stress; fentanyl

For citation: Ivnitsky Ju.Ju., Demydova E.O., Vakunenkova O.A., Zolotoverkhaja E.A., Golovko A.I. Mechanisms of heat stress potentiation of fentanyl lethality in rats. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):297–305. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-377>

Funding: the study was conducted without external funding or sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The experimental protocol was approved by the Bioethics Committee of the Golikov Research Center of Toxicology (Minutes No. 16/24, of 22.10.2024).

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

✉ Jury Ju. Ivnitsky neugierig@mail.ru

Received: 18 Aug. 2025 **Revised:** 15 Oct. 2025 **Accepted:** 10 Nov. 2025 **Online first:** 30 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Как правило, доклинические исследования лекарственных средств проводят при температуре воздуха 20–24 °C, регламентированной Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными¹. Поэтому влияние теплового стресса на биологическую активность ряда лекарственных средств слабо представлено в научной литературе, в то время как он служит возможным фоном их реального применения, особенно на догоспитальном этапе. Это определяет актуальность изучения биологической активности лекарственных препаратов в климатических условиях, способствующих перегреванию организма.

Ранее мы показали [1], что внутривенное введение (при температуре воздуха 20–24 °C) крысам фентанила в дозах, не превышавших LD₅₀, абсолютно летально при последующем сорокаминутном их содержании в условиях температуры воздуха 40 °C, хорошо переносимой без воздействия фентанила.

Для объяснения этого ранее неизвестного феномена были выдвинуты гипотезы о гипераммониемии и обусловленном ею набухании головного мозга как механизмахотягощающего влияния теплового стресса на острую интоксикацию фентанилом.

Цель исследования — проверка гипотез о механизмах повышения токсичности фентанила для крыс в условиях теплового стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с января по май 2025 г. на беспородных самцах крыс-альбиносов (191–210 г), приобретенных в Филиале НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово». Выполнили 2 серии экспериментов.

В первой серии ($n = 77$) изучали влияние изолированного или совместного воздействия фентанила и теплового стресса на ректальную температуру, массу тела и головного мозга, содержание в нем глутамина, биохимические показатели крови из *a. carotis communis* и *v. jugularis interna*. Схема исследования и распределение животных на экспериментальные группы представлены в таблице 1.

Во второй серии экспериментов на других крысах ($n = 37$), аналогичных использовавшимся в первой серии, изучали влияние изолированного или совместного воздействия фентанила и теплового стресса на потребление кислорода гомогенатами головного мозга. Схема исследования представлена в таблице 2.

Раствор фентанила 50 мкг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», серия 30212) вводили животным в объеме 4 мл/кг в латеральную вену хвоста. Доза фентанила составляла 200 мкг/кг, что, согласно ранее полученным данным [1], соответствовало LD_{50/24 ч} при 22 °C и LD_{70/24 ч} при 40 °C в течение 40 мин и далее при 22 °C.

Тепловой стресс моделировали в термокамере BMT Stericell SC 111 ECO объемом 111 л (Чехия), в которой поддерживали температуру воздуха 40 ± 1 °C, относительную влажность 48% и кратность воздухообмена 45 объемов камеры в час. Во время пребывания в термокамере все животные находились в restrейнерах из перфорированного алюминия. Крыс, не получивших фентанил и оставленных в restrейнерах при комнатной температуре, рассматривали как интактных. Температуру тела измеряли с точностью до 0,1 °C электрическим термометром с датчиком для крыс RET-2 (WPI, КНР), наконечник которого вводили в *rectum* на глубину 3 см. Массу тела измеряли с точностью до 1 г до и через 40 мин после введения животным растворов. Оценивали цвет глазного дна животных, о котором косвенно судили по цвету глаз

¹ ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Таблица 1. Схема изучения влияния фентанила и (или) теплового стресса на температуру тела, массу тела и головного мозга, содержание глутамина в сухой ткани головного мозга, биохимические показатели крови из общей сонной артерии и внутренней яремной вены крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс		Показатели
	Фармакологическое	Микроклиматическое	
11 из 11	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Масса и температура тела, масса головного мозга, содержание глутамина в сухой ткани головного мозга, уровень аммиака, креатинина и молочной кислоты в крови из <i>a. carotis communis</i> и <i>v. jugularis interna</i> через 40 мин после инъекции
10 из 11	Фентанил		
10 из 10	Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
13 из 45	Фентанил		

Таблица составлена авторами

Таблица 2. Схема изучения влияния фентанила и (или) теплового стресса на потребление кислорода гомогенатами головного мозга крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс		Показатели
	Фармакологическое	Микроклиматическое	
6 из 6	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Потребление кислорода гомогенатами головного мозга, извлеченного через 40 мин после инъекции
6 из 6	Фентанил		
6 из 6	Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
6 из 19	Фентанил		

Таблица составлена авторами

у крыс-альбиносов, лишенных иных пигментов, кроме гемоглобина.

В первой серии экспериментов крыс для забора крови фиксировали в дорсальном положении; не получивших фентанил подвергали легкому фторотановому наркозу. Проводили забор крови в объемах по 0,5–1 мл из *a. carotis communis* и *v. jugularis interna*, плазму отделяли центрифугированием в течение 10 мин на холоде при 3000 об/мин (5400 g). На биохимическом анализаторе А-25 фирмы «BioSystems» (Испания) определяли аммиак с помощью набора реактивов «Ammonia Ultra» (Sentinel Diagnostics, Италия), креатинин в реакции с пикриновой кислотой, используя набор реактивов «Креатинин-Ново-А» (АО «Вектор-Бест», Россия), и молочную кислоту с использованием набора реактивов «Лактат-витал» (АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия).

По окончании забора крови животных декапитировали, головной мозг извлекали и взвешивали с точностью до 0,01 г до и после высушивания до постоянной массы при 105 °С. Высушенный головной мозг измельчали до порошкообразного состояния, суспендировали в девяти частях 0,01 М фосфатного буферного раствора (рН = 7,0), перемешивали и центрифугировали при 20 000 об/мин (36 000 g) в течение 1 ч при 4 °С. Супернатант инкубировали 10 мин при 100 °С в присутствии серной кислоты в конечной концентрации 0,17 М; до и после инкубации в нем определяли аммиак указанным выше методом. Концентрацию глутамина

в экстракте ткани определяли по разности концентраций аммиака в супернатанте до и после кислотного гидролиза [2]; для построения калибровочного графика использовали L-глутамин (Merck, Германия). Рассчитывали содержание глутамина в сухой ткани в мкмоль/г.

Во второй серии экспериментов головной мозг извлекали, взвешивали и гомогенизировали в холодном растворе Хенкса, не содержащем фенолового красного, до получения однородной взвеси, в которой на одну массовую долю сырой ткани приходилось четыре массовые доли раствора Хенкса. По 1 мл полученного 20% гомогената вносили в манометрические сосуды, содержавшие по 2 мл раствора Хенкса без фенолового красного в основном и 0,2 мл 10% раствора гидроксида калия — в центральном отсеках. Потребление кислорода измеряли манометрическим методом [3] в аппарате Варбурга Wa 0110 фирмы Glaswerke Ilmenau (Германия) при температуре 38 °С и темпе качаний шейкера 120 мин⁻¹; газовой фазой служил воздух. Показания манометров регистрировали после десятиминутного выравнивания температур и далее с интервалом 10 мин в течение 70 мин. Потребление кислорода выражали в микролитрах на 1 г сырой ткани нарастающим итогом.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения OriginPro. Результаты представляли в виде среднего значения и его ошибки ($M \pm m$). Для проверки нормальности распределения

использовали критерий Шапиро – Уилка. Влияние применявшихся воздействий на параметрические показатели оценивали с помощью дисперсионного анализа. В случаях значимости полученных моделей межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста честной значимой разницы Тьюки. Критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через несколько секунд после введения фентанила у крыс возникали опистотонус, экстензия хвоста, кратковременное апноэ с последующим редким поверхностным дыханием и выраженный цианоз глазного дна. Отсутствие аудиоторного и болевого рефлексов позволяло квалифицировать неврологический статус животных как кому.

В первой серии экспериментов летальность получивших фентанил крыс за 40 мин пребывания при 22 °C составила 9%, а при 40 °C — 71%. Для крыс, не получивших фентанил, сорокаминутное пребывание при 40 °C было нелетальным; их поведение по извлечении из термокамеры выглядело обычным, глазное дно имело ярко-алый цвет.

У выживших крыс исходное значение ректальной температуры составило $38,0 \pm 0,1$ °C ($n = 44$). Через 40 мин после введения фентанила ректальная температура особей, оставленных при 22 °C, была снижена до $33,9 \pm 0,2$ °C ($n = 10$), а у помещенных в термокамеру — повышена до $42,9 \pm 0,3$ °C ($n = 12$). Помещение в термокамеру без введения фентанила повышало ректальную температуру до $42,7 \pm 0,3$ °C ($n = 10$). Перечисленные изменения представлены на рисунке 1А.

За 40 мин после введения фентанила масса тела оставленных при 22 °C крыс снижалась с 203 ± 5 до 198 ± 5 г при тенденции к снижению у интактных животных. Пребывание в термокамере без введения фентанила снижало массу тела с 200 ± 4 до 190 ± 4 г, а у выживших особей после введения

фентанила — с 201 ± 5 до 192 ± 5 г. Изменения массы тела представлены на рисунке 1Б.

Абсолютная масса извлеченного головного мозга, равно как и ее отношение к исходной массе тела крыс, получивших фентанил и/или переживших тепловой стресс, существенно не различалась с таковыми у интактных животных. Отношение массы головного мозга к массе тела через 40 мин после введения фентанила и/или помещения в термокамеру имело тенденцию к увеличению во всех группах в сравнении с интактной. Для особей, после введения фентанила находившихся в термокамере, эта тенденция была значимой и проявлялась превышением на 7,4% относительной массы их головного мозга таковой у интактных крыс (рис. 2А).

У интактных крыс влагосодержание головного мозга составляло в среднем 79,4%, при изолированном действии фентанила — 79,2%, при изолированном перегревании — 78,9%, при перегревании на фоне действия фентанила — 79,5%; его межгрупповые различия не были статистически значимы. Относительная масса сухого мозга после воздействия фентанила и теплового стресса превысила таковую у интактных крыс на 7,2%, а при изолированном тепловом воздействии — на 8,9% (рис. 2Б).

В экстракте сухой ткани головного мозга содержание свободного аммиака было ниже порога чувствительности метода (15 мкмоль/л), однако после кислотного гидролиза он определялся в количестве, эквивалентном содержанию глутамин. У интактных крыс содержание глутамин в сухой ткани мозга составляло $21,8 \pm 1,5$ мкмоль/г, что в расчете на сырую ткань соответствовало 4,5 мкмоль/г и согласовывалось с литературными данными [4]. В сухой ткани головного мозга при изолированном тепловом стрессе или его комбинации с действием фентанила содержание глутамин было повышено в сравнении с интактными животными на 43 и 46% соответственно (рис. 2В).

На фоне совместного действия фентанила и теплового стресса уровень аммиака в крови был повышен в сравнении с интактными животными в 2–2,2 раза. Значение артериовенозного градиента концентрации

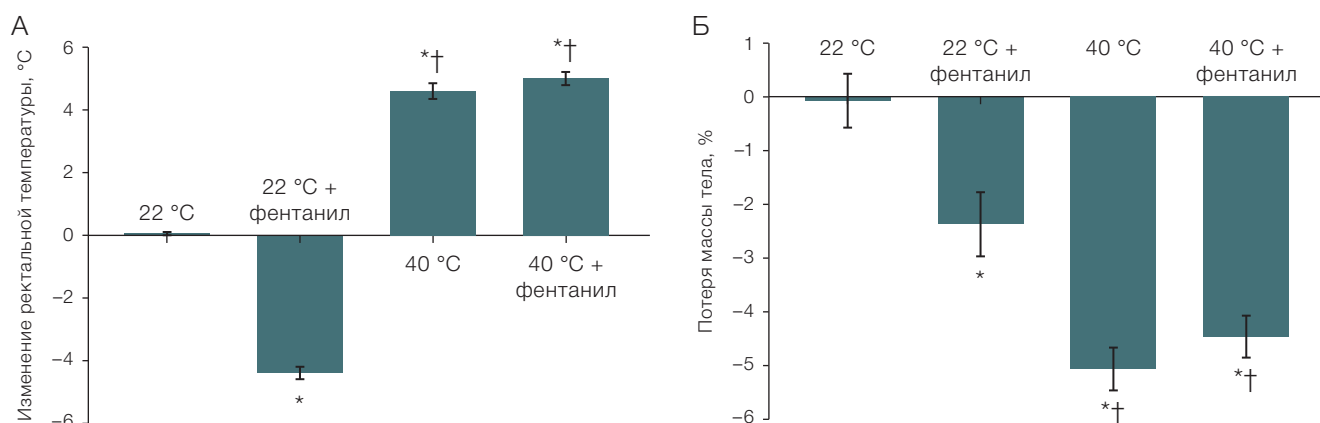


Рисунок подготовлен авторами по их собственным данным

Рис. 1. Изменение ректальной температуры и массы тела крыс после введения фентанила в дозе 200 мкг/кг и/или 40-минутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm m$; статистически значимое различие $p < 0,05$: * — с интактными крысами, оставленными на 40 мин при комнатной температуре; † — с получившими фентанил крысами, оставленными на 40 мин при комнатной температуре.

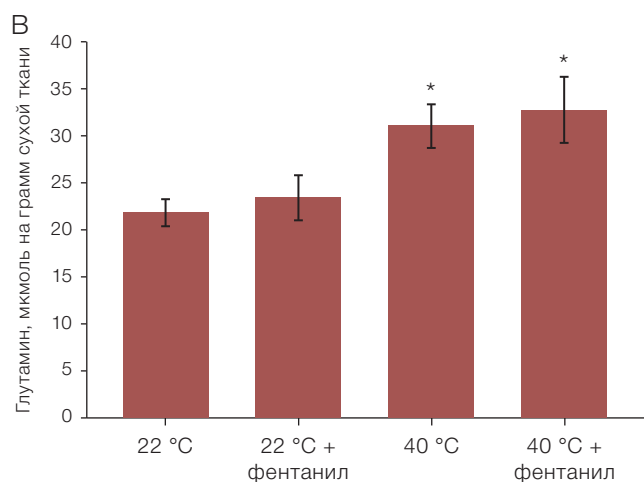
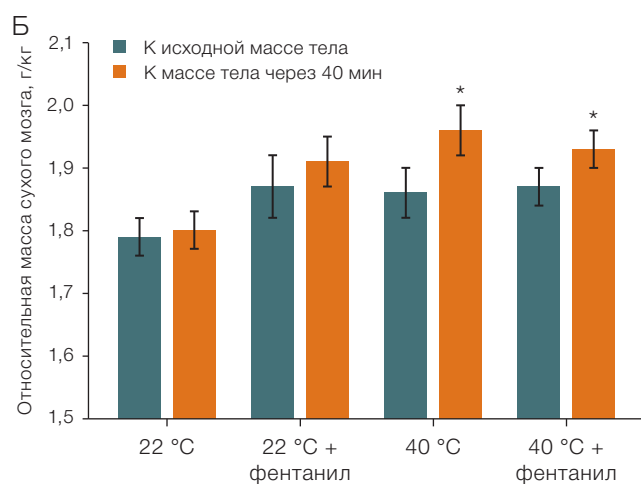
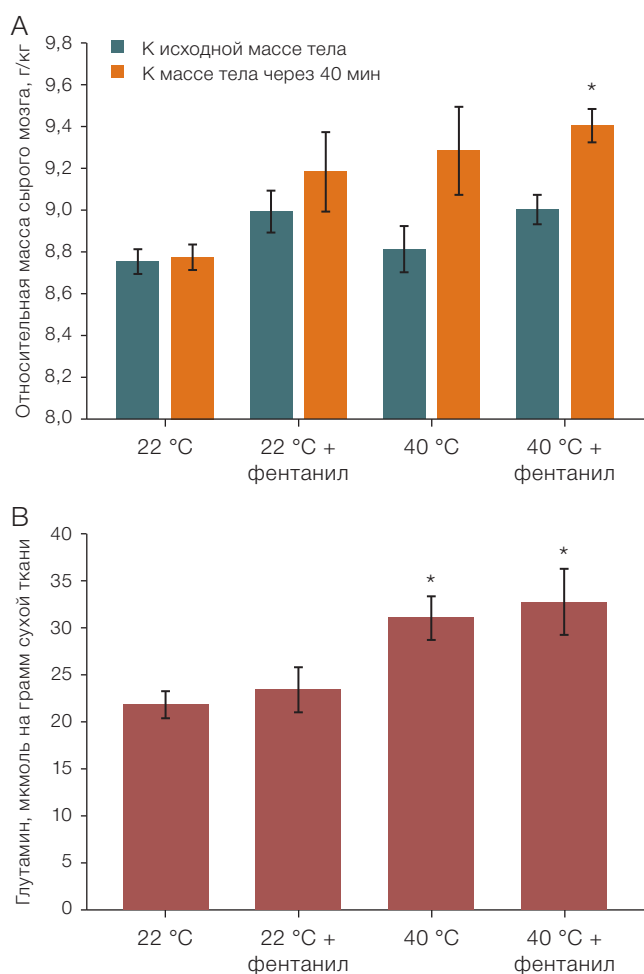


Рисунок подготовлен авторами на основе собственных данных

Рис. 2. Относительная масса сырого и сухого головного мозга, содержание глутамина в ткани сухого головного мозга крыс после введения фентанила в дозе 200 мкг/кг и (или) 40-минутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm m$; * — значимое различие ($p < 0,05$) с интактными крысами, оставленными на 40 мин при комнатной температуре.

аммиака в плазме крови у всех животных было положительным. На фоне изолированного теплового стресса он составлял, как и у интактных крыс, 47 ± 13 мкМ, а на фоне изолированного или совместного с перегревом действия фентанила имел тенденцию к повышению: 87 ± 29 и 61 ± 18 мкМ соответственно (рис. 3А).

Концентрация креатинина в плазме артериальной и венозной крови во всех опытных группах превышала таковую у интактных крыс в 1,6–2,4 раза. Наибольшим (в 2,2–2,4 раза) это превышение было в условиях теплового стресса (рис. 3Б).

На фоне теплового стресса уровень молочной кислоты в плазме артериальной и венозной крови был выше, чем у интактных крыс, на 25–45%, а при перегревании на фоне введения фентанила — на 50–60%. Содержание лактата в артериальной крови превышало его концентрацию в венозной крови у всех животных, кроме подвергшихся изолированному тепловому стрессу (рис. 3В).

Во второй серии экспериментов изолированное воздействие фентанила или теплового стресса было нелетальным, а при их комбинации погибли до извлечения из термокамеры 13 (68%) из 19 крыс.

Значение интенсивности дыхания гомогенатов головного мозга во всех экспериментальных группах было стабильным, что обеспечивало линейную динамику объема потребленного кислорода. Для интактных животных она описывалась уравнением линейной регрессии $y = 3,83 x$, при изолированном действии

фентанила — $y = 3,71 x$, при изолированном тепловом стрессе — $y = 3,41 x$, а при совместном действии этих агентов — $y = 4,09 x$, где x — продолжительность инкубации, мин; y — удельный объем потребленного кислорода, мкл на 1 г ткани. Среднее за 70 мин потребление кислорода составляло в интактной группе 3,8 мкл/(г·мин). При изолированном тепловом стрессе оно было меньшим на 10%, а при тепловом стрессе на фоне действия фентанила — большим на 7%, чем у интактных крыс (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В термокамере ректальная температура крыс повышалась, что отражало формирование теплового стресса. Вопреки наблюдавшемуся в настоящей работе и описанному в литературе [5] гипотермическому эффекту фентанила, через 40 мин пребывания в термокамере у получивших его крыс, как и при изолированном тепловом воздействии, температура тела приближалась к 43 °C — порогу необратимого повреждения биотканей [6]. Однако летальность наблюдали лишь на фоне введения фентанила, вследствие чего она не была обусловлена термическим повреждением биотканей или уменьшением сродства гемоглобина к кислороду с ростом температуры тела. По этой же причине летальность не была детерминирована и обезвоживанием организма: как потеря воды, приводившая к снижению массы тела, так и гемоконцентрация, проявлявшаяся

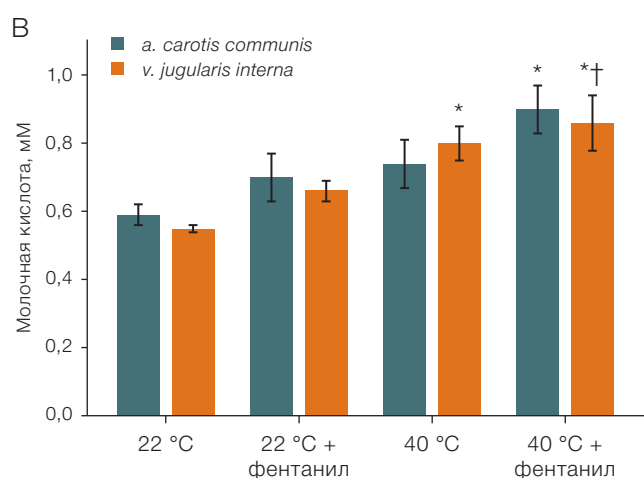
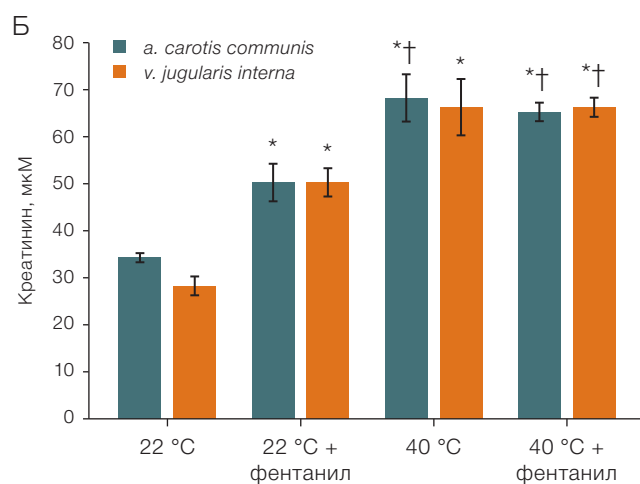
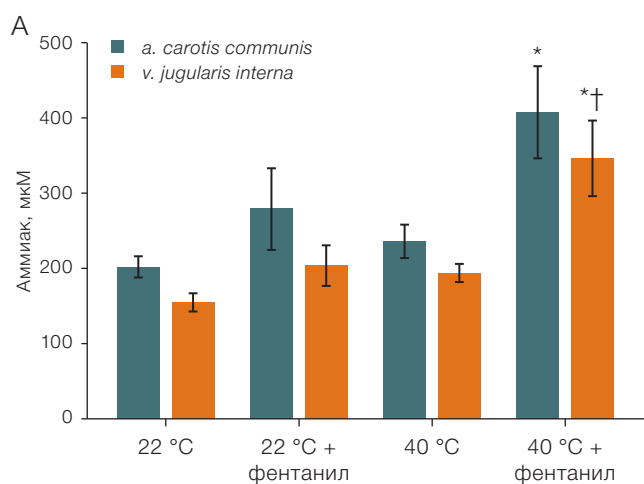


Рисунок подготовлена авторами на основе собственных данных

Рис. 3. Уровень аммиака, креатинина и молочной кислоты в плазме крови общей сонной артерии и внутренней яремной вены крыс после введения фентанила в дозе 200 мкг/кг и/или 40-минутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm m$; статистически значимое различие, $p < 0,05$: * — с не получившими фентанил крысами, оставленными на 40 мин при 22 °C (а для аммиака — и при 40 °C); † — с получившими фентанил крысами, оставленными на 40 мин при 22 °C.

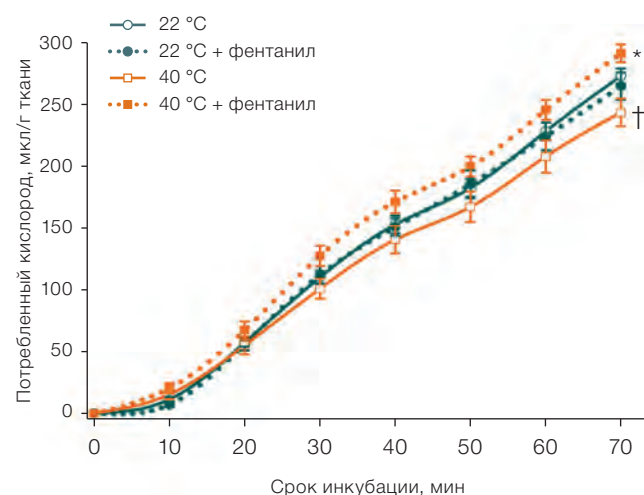


Рисунок подготовлена авторами на основе собственных данных

Рис. 4. Потребление кислорода гомогенатами головного мозга после введения крысам фентанила в дозе 200 мкг/кг и/или их 40-минутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm m$; значимое различие, $p < 0,05$: * — с интактными крысами, оставленными на 40 мин при комнатной температуре; † — с получившими фентанил крысами, оставленными на 40 мин при температуре воздуха 40 °C.

накоплением креатинина в крови, были сопоставимы у животных, получивших и не получивших фентанил. Повышение вследствие обезвоживания вязкости крови могло затруднять кровоснабжение головного мозга, но при отсутствии фентанила не было летальным.

Гипотеза о вовлеченности набухания головного мозга в отягощающий эффект теплового стресса при острой интоксикации фентанилом не получила экспериментального подтверждения. У крыс, оставшихся живыми через 40 мин после начала совместного действия этих факторов, увеличение относительной массы сырого и сухого головного мозга было сопоставимым (на 7,4 и 7,2%), а влагосодержание существенно не изменялось, что указывает на отсутствие у них выраженных отека, набухания или гиперемии головного мозга.

В условиях теплового стресса обезвоживание головного мозга было менее выраженным, чем организма в целом, что видно по увеличению его относительной массы при стабильности абсолютной массы. Поскольку масса биоткани положительно связана с ее объемом, отношение объемов головного мозга и полости черепа при тепловом воздействии могло возрастать, вызывая повышение внутричерепного давления. Передаваясь в соответствии с законом Паскаля на кровеносные сосуды, избыточное гидравлическое давление затрудняло бы мозговой кровоток. Однако сопоставимая выраженность увеличения относительной массы головного мозга крыс, до помещения

в термокамеру получивших и не получивших фентанил, при выживании лишь последних, не позволяет считать повышение внутричерепного давления ведущим звеном танатогенеза.

Под влиянием фентанила и/или теплового стресса в головном мозге накапливался глутамин. В расчете на 1 г сырой ткани его среднегрупповое содержание было больше, чем у интактных крыс, на 0,2, 1,0 и 1,0 мкмоль за 40 мин после введения фентанила, помещения в термокамеру или комбинации этих факторов соответственно. Поскольку посмертный синтез глутамина в ткани мозга невозможен в силу остановки окислительного фосфорилирования уже через 10,5 с после декапитации [7], этот прирост отражал направленность прижизненных изменений основной реакции обезвреживания аммиака головным мозгом: синтеза глутамина глутаминсинтетазой астроцитов [8]. Сопоставимая выраженность накопления глутамина в головном мозге крыс, до помещения в термокамеру получивших и не получивших фентанил, позволяет исключить это нарушение из числа летальных.

Положительный артериовенозный трансцеребральный градиент концентрации аммиака в плазме крови всех крыс соответствовал данным литературы [8] и указывал на то, что основным источником глутамина в ткани мозга был аммиак, экстрагированный из крови. Каждый миллилитр крови интактных или подвергшихся изолированному тепловому стрессу животных при переходе из общей сонной артерии во внутреннюю яремную вену терял 47 нмоль аммиака. При изолированном действии фентанила эта потеря составила 87 нмоль, а при совместном действии фентанила и теплового стресса — 61 нмоль. Объемная скорость церебрального кровотока крыс оценивается в 1,3 мл/(г×мин) [9]. При допущении о неизменности мозгового кровотока это позволяет рассчитать количество аммиака, абсорбированного тканями головы (преимущественно головным мозгом) из крови: 2,4; 4,5; 2,4 и 3,2 мкмоль в расчете на 1 г ткани за 40 мин для интактных, получивших фентанил, подвергшихся тепловому стрессу или совместному действию обоих факторов соответственно. Однако эти данные не обнаруживают закономерной связи с межгрупповыми различиями летальности.

Прирост содержания глутамина в ткани головного мозга не обеспечивал связывания всего абсорбированного из крови аммиака. Остальная его часть, за 40 мин преодолевшая гематоэнцефалический барьер, может быть найдена вычитанием прироста содержания глутамина в ткани из количества абсорбированного ею аммиака и составляет 2,4; 4,3; 1,4 и 2,2 мкмоль в расчете на 1 г ткани для интактных, получивших фентанил, подвергшихся тепловому стрессу или совместному действию обоих факторов соответственно. В нейронах аммиак стехиометрически вовлекается в состав глутаминовой и других аминокислот. Поскольку указанные значения его количества на порядок превышают содержание в нервной ткани пировиноградной (0,06–0,13 мкмоль/г) и α -кетоглутаровой (0,12–0,19 мкмоль/г) оксокислот [10], их аминирование с образованием аланина и глутамата могло снизить доступность для ткани мозга этих интермедиатов энергетического обмена. Снижению доступности

пировата могло способствовать и его карбоксилирование с образованием оксалоацетата: этот процесс стимулируется низкой концентрацией оксалоацетата, связанной с концентрацией α -кетоглутарата; избыток аммиака в тканях приводит к аминированию именно этих кетокислот. Истоощающее влияние аммиака на пул интермедиатов цикла Кребса в нейронах, запускаящее каскад их повреждения, некоторыми авторами рассматривается как ведущий механизм его нейротоксичности [11]. Другим механизмом нейротоксичности аммиака, избежавшего вовлечения в состав глутамина, могло быть накопление в мозге эксайтотоксического агента — глутамата [12]. Как видно из полученных данных, межгрупповые различия расчетных значений количества аммиака, участвовавшего в этих процессах, не могли объяснить потенцирование острой токсичности фентанила тепловым стрессом.

Повышение уровня аммиака в крови в 2,0–2,2 раза, отличавшее крыс после совместного воздействия фентанила и теплового стресса от подвергшихся их изолированному воздействию, рассматривается как нелетальное [8]. Однако можно предположить, что у животных, павших до извлечения из термокамеры, гипераммониемия была более выраженной, чем у оставшихся живыми. Кроме того, гипераммониемии сопутствовали гипоксемия, на которую указывал цианоз глазного дна, и метаболический ацидоз, маркером которого была лактацидемия. Наличие обоих этих нарушений и максимальная выраженность лактацидемии отличали животных, подвергшихся совместному воздействию фентанила и теплового стресса, от подвергшихся их изолированному воздействию. Гипоксия и метаболический ацидоз увеличивают токсичность аммиака [13, 14]. Как видно, гипераммониемия в сочетании с гипоксемией и лактацидемией снижала выживаемость крыс в условиях воздействия фентанила и теплового стресса.

Потребление кислорода аэробными клетками — интегральный показатель их метаболической активности [15]. Потребление кислорода клетками головного мозга измеряли *in vitro* при отсутствии субстратных ограничений и на фоне выключенной АТФ-зависимой функции генерации и проведения нервного импульса; оно составляло 3,4–4,1 мкл на 1 г ткани в минуту, что на порядок меньше, чем *in vivo*: 33 мкл на 1 г ткани в минуту [7]. Полученные данные не выявили у крыс, выживших после воздействия фентанила и теплового стресса, нарушений клеточного дыхания, которые препятствовали бы удовлетворению энергетических потребностей нервной ткани в указанных благоприятных условиях. Интенсификация потребления кислорода гомогенатами головного мозга таких животных имела компенсаторный характер и отражала состояние энергетического голодания, в котором находилась ткань головного мозга перед декапитацией. Судя по наличию лактацидемии и признаков гипоксемии у таких животных, в ткани их мозга накапливались положительные модуляторы клеточного дыхания: АДФ, АМФ и фосфат [16]. Поскольку для приготовления гомогенатов ткань разбавляли в 15 раз, стимулирующий эффект этих веществ проявлялся лишь в ослабленном виде. При изолированном действии фентанила перечисленные нарушения могли смягчаться снижением потребности

головного мозга в АТФ на фоне комы [17], что является вероятной причиной отсутствия существенных изменений потребления кислорода гомогенатами головного мозга. На отсутствие энергетической задолженности ткани мозга таких животных указывало отсутствие у них существенных изменений содержания лактата в крови и его артериовенозного градиента. У крыс, подвергшихся изолированному тепловому стрессу, ярко-алый цвет глазного дна свидетельствовал об интенсивном мозговом кровотоке и высокой сатурации кислородом гемоглобина артериальной крови. У таких животных более низкое, чем у интактных крыс, потребление кислорода клетками головного мозга *in vitro* могло отражать накопление в них отрицательного модулятора клеточного дыхания — АТФ.

Полученные данные показывают, что триада метаболических нарушений, включающая лактацидемию, гипоксемию и гипераммониемию, опосредует отягощение тепловым стрессом острой интоксикации фентанилом у крыс. В то время как возникновение первых двух компонентов этой триады при гипертермии и нарушении внешнего дыхания ожидаемо, механизмы гипераммониемии предстоит идентифицировать.

В свете концепции клеточного стресса [18], с учетом его влияния на кишечную проницаемость [19], уместна оценка роли энтерогематического барьера в формировании гипераммониемии при перегревании организма на фоне острой интоксикации фентанилом.

ВЫВОДЫ

1. Моделирование микроклиматических условий, вызывающих нелетальное острое перегревание организма, повышало токсичность фентанила для крыс с увеличением летальности за 40 мин до 68–71% против 0–9% при комнатной температуре.

2. Потенцирование тепловым стрессом летального действия фентанила на крыс не было обусловлено необратимым термическим повреждением биотканей, обезвоживанием организма, отеком, набуханием, гиперемией головного мозга или накоплением в нем глутамина.

3. Гипоксемия, лактацидемия и гипераммониемия были необходимыми условиями отягощающего влияния условий, способствующих перегреванию организма, на острую интоксикацию фентанилом у крыс.

Литература / References

- Ивницкий ЮЮ, Вакуненко ОА, Головкин АИ, Лапина НВ, Рейнюк ВЛ. Влияние общего перегревания и местного охлаждения на переносимость фентанила крысами. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):475–82. Ivnitsky YuYu, Vakunenkova OA, Golovko AI, Lapina NV, Rejniuk VL. The effect of general hyperthermia and local cooling on fentanyl tolerance in rats. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):475–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>
- Whitehead TP, Whittaker SR. A method for the determination of glutamine in cerebrospinal fluid and the results in hepatic coma. *Journal of Clinical Pathology*. 1955;8:81–4. <https://doi.org/10.1136/jcp.8.1.81>
- Умбрейт ВВ, Буррис РХ, Штауффер ДжФ. *Манометрические методы изучения тканевого обмена*. М.: Издательство иностранной литературы; 1951. Umbreit WW, Burris RH, Stauffer JF. *Manometric techniques and tissue metabolism*. Moscow: Foreign Literature Publishing House; 1951 (In Russ.).
- Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Glutamine, myo-inositol, and organic osmolytes after porto-caval anastomosis in rat: implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology*. 1996;24(4):919–23. <https://doi.org/10.1002/hep.510240427>
- Canfield JR, Sprague JE. Influence of carbon side chain length on the *in vivo* pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of illicitly manufactured fentanils. *Drug Testing and Analysis*. 2024;16(10):1113–21. <https://doi.org/10.1002/dta.3636>
- Yarmolenko PS, Moon EJ, London C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti L, et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *International Journal of Hyperthermia*. 2011;27(4):320–43. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.534527>
- Иванов КР. Гипоксия мозга и гибель нейронов вследствие нарушения микроциркуляции в мозге и регионарного мозгового кровообращения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(2):5–17. Ivanov KP. Brain hypoxia and death of neurons as the result of disorder of microcirculation in the brain and of regional brain circulation. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;9(2):5–17 (In Russ.). EDN: [MUHMHV](https://www.edn.ru/10.1007/s10517-010-1032-y)
- Косенко ЕА, Каминский ЮГ. *Клеточные механизмы токсичности аммиака*. М.: Издательство ЛКИ; 2008. Kosenko EA, Kaminsky YG. *Cellular mechanisms of ammonia toxicity*. Moscow: LKI Publishing House; 2008 (In Russ.).
- Осипов АП, Ибишов ДФ, Расторгуева СЛ. *Физиология кровообращения и лимфообращения*. Пермь: ИПЦ «Прокрость»; 2022. Osipov AP, Ibishov DF, Rastorgueva SL. *Physiology of blood and lymph circulation*. Perm: IPC "Prokrost"; 2022 (In Russ.).
- Tashlitsky VN, Artiukhov AV, Fedorova NV, Sukonnikov MA, Ksenofontov AL, Bunik VI, et al. Analysis of content of 2-oxoacids in rat brain extracts using high-performance liquid chromatography. *Biochemistry (Moscow)*. 2022;87(4):356–65. <https://doi.org/10.1134/s0006297922040058>
- Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metabolic Brain Disease*. 2014;29(4):901–11. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9494-7>
- Ommati M, Mobasheri A, Hossein N, Rezaei M, Alidaee S, Arjmand A, et al. Low-dose ketamine improves animals' locomotor activity and decreases brain oxidative stress and inflammation in ammonia-induced neurotoxicity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2023;37(11):e23468. <https://doi.org/10.1002/jbt.23468>
- Kenneth S. Hypoxia and ammonia toxicity. *American Journal of Physiology*. 1960;199:1105–8. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1960.199.6.1105>
- Podosynovickova NP, Schäfer TV, Rejniuk VL, Ivnitsky JuJu. Effect of hypoxia on sodium and ammonium acetate toxicity for *Daphnia*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;149(6):712–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1032-y>

15. Pamenter M, Dzal Y, Thompson W, Milsom W. Do naked mole rats accumulate a metabolic acidosis or an oxygen debt in severe hypoxia? *Journal of Experimental Biology*. 2019;222(Pt 3):jeb191197.
16. Semenov DG, Belyakov AV, Rybnikova EA. Experimental modeling of damaging and protective hypoxia of the mammalian brain. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022;58:2021–34.
<https://doi.org/10.1134/S0022093022060291>
17. Judenherc-Haouzi A, Lewis T, Reinhardt A, Haouzi P. Life-threatening fentanyl overdose beyond medullary depression in breathing. *American Journal of Physiology*. 2025;328(3):R408–21.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00238.2024>
18. Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*. 2021;5(6):76–85.
<https://doi.org/10.15698/cst2021.06.250>
19. Lee BJ, Russell SL, Meade RD, McCormick JJ, King KE, Kenny GP. Markers of enterocyte damage, microbial translocation, and systemic inflammation following 9 h of heat exposure in young and older adults. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2024;49(9):1241–51.
<https://doi.org/10.1139/apnm-2024-0094>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Ю. Ивницкий — научный замысел, разработка плана исследования, семантика, трактовка данных, написание черновика рукописи; Е.О. Демидова — выполнение морфометрических исследований; О.А. Вакуненко — руководство экспериментальной частью работы; Е.А. Золотоверхая — модификация методов и проведение биохимических исследований; А.И. Головкин — поиск литературных источников, анализ данных об актуальных проблемах доклинических исследований. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании окончательного варианта рукописи статьи.

Об авторах:

Ивницкий Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1057-5356>

Демидова Екатерина Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0820-8471>

Вакуненко Ольга Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9665-9866>

Золотоверхая Екатерина Андреевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9708-2596>

Головкин Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2751-3637>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-422>

УДК 613.693



ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЙТРЕКИНГА В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕТЧИКА

О.А. Анненков[✉], А.А. Благинин, Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников, С.П. Ляшедько

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

Введение. Разработка и внедрение в практику авиационного врача новых и эффективных методов оценки функционального состояния летчика в процессе его профессиональной деятельности остается одной из актуальных задач. Это обусловлено необходимостью сохранения профессионального здоровья летчика, а следовательно, профессиональной надежности и безопасности полетов. По данным современных исследователей, айтрекинг получил большое распространение в медицине и парамедицинских областях. Окуломоторная активность человека находится в зависимости от воздействия множества как внешних, так и внутренних факторов, особенно в период выполнения различных видов когнитивных задач, и имеет большой потенциал в диагностике функционального состояния людей экстремальных профессий.

Цель исследования. Изучить и научно обосновать возможности применения айтрекинга в диагностике функционального состояния летчика.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 22 летчика, которые выполняли полеты на авиационных тренажерах с моделированием аварийных и нештатных ситуаций. Летчики были разделены на две группы в зависимости от правильности действий в аварийной ситуации. Группа 1 ($n = 10$) (средний возраст $25,5 \pm 2,0$ года) по 10-балльной шкале оценивалась в диапазоне от 7 до 8 баллов, а группа 2 ($n = 12$) (средний возраст $31,5 \pm 2,0$ года) — в диапазоне от 8 до 9 баллов. Функциональное состояние летчиков оценивали до и после полета на тренажере в процессе выполнения когнитивных задач. При этом регистрировали показатели регуляции сердечного ритма (посредством математико-статистических и спектральных показателей кардиоритмограммы), сбалансированности и подвижности нервных процессов (оценка простой и сложной сенсомоторных реакций), свойств внимания, а также окуломоторной активности с использованием айтрекера. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft® Excel-2016, пакета прикладных программ SPSS 26.

Результаты. У летчиков группы 1 зарегистрировано снижение скоростных характеристик саккад, признаки перенапряжения адаптационных механизмов организма по данным вариабельности сердечного ритма и снижение уровня функционирования центральной нервной системы. В группе 2 у испытуемых не зафиксировано достоверных изменений характеристик фиксации и перемещения взора, при этом при анализе кардиоритмограммы зафиксировано умеренное напряжение адаптационных механизмов, а также повышение уровня функционирования центральной нервной системы. При корреляционном анализе полученных данных установлены сильные статистические связи скоростных показателей перемещения взора с показателями вариабельности ритма сердца (ПАРС, $r_s = 0,53$; $p \leq 0,01$) и свойствами внимания, такими как объем ($r = -0,62$, $p \leq 0,01$) и распределение ($r_s = -0,57$; $p \leq 0,01$).

Выводы. Изменение показателей окуломоторной активности летчика при выполнении когнитивных задач в процессе моделирования аварийных и нештатных ситуаций на авиационном тренажере имеет сопоставленный характер с динамикой регуляции сердечного ритма, свойств внимания, баланса и подвижности нервных процессов. Скоростные показатели саккад имеют сильные статистические связи с интегральным показателем ПАРС, характеризующим степень напряжения адаптационных механизмов организма, а также с объемом и распределением внимания. Айтрекинг имеет большой потенциал в диагностике функционального состояния летчика в процессе профессиональной деятельности как современный эффективный интегральный метод.

Ключевые слова: летчик; авиационная медицина; функциональное состояние; вариабельность сердечного ритма; ЦНС; окуломоторная активность; аварийная ситуация

Для цитирования: Анненков О.А., Благинин А.А., Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Ляшедько С.П. Перспективы применения айтрекинга в диагностике функционального состояния летчика. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):306–314. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-422>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено на заседании независимого этического комитета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 274 от 24.01.2023). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Анненков Олег Александрович bnm.oleg@yandex.ru

Статья поступила: 28.10.2025 **После доработки:** 16.12.2025 **Принята к публикации:** 23.12.2025 **Online first:** 02.02.2026

PROSPECTS FOR APPLYING EYE TRACKING IN FUNCTIONAL STATE ASSESSMENT OF PILOTS

Oleg A. Annenkov[✉], Andrey A. Blaginin, Evgeniy V. Ivchenko, Dmitry V. Ovchinnikov, Semyon P. Lyashedko

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Introduction. The development and implementation of improved methods for assessing the functional state of pilots during their professional activities remains a priority direction in aviation medicine due to the need to preserve the professional health and reliability of pilots and, consequently, ensure flight safety. According to contemporary research, eye tracking is increasingly gaining application in medical and paramedical fields. Human oculomotor activity is influenced by numerous internal and external factors, especially during the performance

© О.А. Анненков, А.А. Благинин, Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников, С.П. Ляшедько, 2026

of various cognitive tasks. Therefore, its assessment holds significant potential for diagnosing the functional state of individuals in extreme professional settings.

Objective. To study and substantiate the potential of applying eye tracking technologies for assessment of the functional state of pilots.

Materials and methods. The study involved 22 pilots who were requested to perform flights on aviation simulators with simulated emergency and abnormal situations. The pilots were divided into two groups based on the correctness of their actions in emergency situations. Group 1 ($n = 10$) (mean age 25.5 ± 2 years) was rated in the range of 7–8 points on a 10-point scale, while Group 2 ($n = 12$) (mean age 31.5 ± 2 years) was rated in the range of 8–9 points. The functional state of the pilots was assessed both before and after the simulator flight during the performance of various cognitive tasks. Parameters of heart rate regulation (via mathematical-statistical and spectral parameters of the cardiogram), balance and mobility of nervous processes (assessment of simple and complex sensorimotor reactions), attention properties, and oculomotor activity using an eye tracker were recorded. Statistical data processing was performed using the Microsoft® Excel-2016 software and the SPSS 26 application software package.

Results. In Group 1, the pilots demonstrated a decrease in saccadic velocity characteristics, signs of strain of the body's adaptation mechanisms according to heart rate variability data, and a reduction in the functional level of the central nervous system. In Group 2, the pilots showed no significant changes in fixation and gaze movement characteristics. However, the cardiogram revealed moderate strain of adaptation mechanisms and an increased functional level of the central nervous system. Correlation analysis of the data obtained established tight statistical relationships of the velocity parameters of gaze movement with both heart rate variability parameters (PARS, $r_s = 0.53$; $p \leq 0.01$) and attention properties, such as capacity ($r = -0.62$, $p \leq 0.01$) and distribution ($r_s = -0.57$; $p \leq 0.01$).

Conclusions. Changes in the oculomotor activity parameters of a pilot during the performance of cognitive tasks while simulating emergency and abnormal situations on an aviation simulator exhibit a co-directional pattern with the dynamics of heart rate regulation, attention properties, as well as the balance and mobility of nervous processes. Saccadic velocity parameters showed tight statistical relationships with both the integral PARS indicator, characterizing the degree of strain of the body's adaptation mechanisms, and attention capacity and distribution. Eye tracking holds significant potential for diagnosing the functional state of pilots during professional activities as a modern, effective, and integral method.

Keywords: pilot; aviation medicine; functional state; heart rate variability; central nervous system; oculomotor activity; emergency situation

For citation: Annenkov O.A., Blagin A.A., Ivchenko E.V., Ovchinnikov D.V., Lyashedko S.P. Prospects for applying eye tracking in functional state assessment of pilots. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):306–314. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-422>

Funding: the study received no external funding.

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Independent Ethics Committee at the Kirov Military Medical Academy (Minutes No. 274 dated 24.01.2023). All participants signed voluntary informed consent to participate in the study.

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

✉ Oleg A. Annenkov bnm.oleg@yandex.ru

Received: 28 Oct. 2025 **Revised:** 16 Dec. 2025 **Accepted:** 23 Dec. 2025 **Online first:** 2 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение и прогнозирование динамики профессионального здоровья летчика, по мнению исследователей, является одним из ключевых элементов безопасности полетов современной авиации [1, 2]. В связи с этим оценка функционального состояния и работоспособности летчика в процессе профессиональной деятельности стала рутинной и обязательной составляющей работы авиационного врача.

Данные мероприятия проводятся не только в период выполнения полетов авиационной частью, но также во время повседневной деятельности летчика. Это осуществляется при полетах на авиационных тренажерах и в рамках психофизиологической подготовки летчиков к действию различных факторов полета [3–5]. Особое значение динамика функционального состояния организма летчиков имеет при проведении специальных методов исследований, при моделировании влияния экстремальных факторов авиационного полета в наземных условиях [7, 8], медицинском освидетельствовании летного состава врачебными комиссиями [6] и подготовке курсантов в летных учебных заведениях [7].

В настоящее время существует достаточно большое количество методик для оценки функционального состояния и профессиональной работоспособности летчика. Отечественные исследователи разработали как монопараметрические подходы,

когда регистрируются физиологические, психофизиологические и психологические показатели человека и осуществляется их комплексная оценка, так и полипараметрические решения. Так, например, много работ посвящено оценке регуляции сердечного ритма как интегрального показателя функционального состояния организма летчика, в частности, детально описаны возможности математического и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма [8, 9]; проведены исследования, раскрывающие потенциал компьютерной стабильности для оценки вестибулярной функции как статокINETической функциональной системы человека [10]. Помимо этого, были изучены и разработаны многие другие методики и подходы, целью которых было внедрение интегральных, валидных, предельно удобных в практической работе авиационного врача решений для мониторинга функционального состояния летчика.

В этой связи большой интерес представляет айтрекинг как метод оценки окулomotorной активности и его потенциал в оценке функционального состояния летчика. Данная методика изучается уже не одно десятилетие [11]. Она нашла широкое применение как в медицине, например в нейрофизиологии, нейрохирургии, психиатрии и офтальмологии [12, 13], так и в ряде парамедицинских областей [14]. Стоит отметить, что возможности применения айтрекинга в области авиационной медицины уже изучались, однако в этих работах преимущественно рассматривались вопросы восприятия информации

¹ Зибарев ЕВ. Научное обоснование концепции оценки напряженности труда у пилотов гражданской авиации: дис. ... д-ра мед. наук. 2023.

и распределения внимания, имеющие ключевое значение для авиационной эргономики. Так, была проведена оценка функционального состояния и работоспособности пилотов гражданской авиации при выполнении полетов на авиационных тренажерах, а также курсантов-пилотов гражданской авиации¹ [15, 16]. Особенностью этой работы стала оценка окуломоторной активности пилота в процессе полета на авиационном тренажере. По мнению известных отечественных исследователей, окуломоторная активность человека напрямую связана с решением когнитивных задач, а эффективность их решения находится под сильным влиянием различных внутренних и внешних факторов [12]. Айтрекинг имеет достаточно большой потенциал для оценки влияния различных факторов профессиональной деятельности летчика на его функциональное состояние и работоспособность.

Таким образом, для нас крайне важно понять психофизиологические основы применения показателей окуломоторной активности в диагностике функционального состояния летчика в процессе профессиональной деятельности. В этих целях было проведено исследование по оценке функционального состояния летчиков в период проведения наземной подготовки на авиационных тренажерах.

Цель исследования — оценка возможности использования айтрекинга в диагностике функционального состояния летчика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 22 человека из числа летчиков Юго-Восточной Азии. Все испытуемые — мужчины в возрасте 24–47 лет (средний возраст $28,8 \pm 2,0$ года), которые на момент обследования не имели острых и обострений хронических заболеваний, включая органы зрения и нервную систему. Все летчики имеют практический опыт реальных полетов и тренажерной подготовки с моделированием аварийных ситуаций в полете на самолетах Як-130.

В ходе исследования летчики занимались подготовкой на авиационных тренажерах самолетов Як-130. Каждый летчик выполнял один вылет по заданным маршруту и параметрам полета. Во время полета руководитель полетов моделировал воздействие внешнего стресс-фактора путем создания нештатной аварийной ситуации, таковыми были отказы органов и систем управления, отказы двигателей, сброс тормозного парашюта в полете и другие. Во время вылета моделировалась только одна нештатная ситуация. В аварийной ситуации летчик должен был совершить ряд действий в соответствии с алгоритмом и завершить полет. По итогам выполненного задания руководитель полетов оценивал действия летчика по 10-балльной шкале в соответствии с установленными руководящими документами протоколом.

Из числа летчиков, принявших участие в исследовании, были сформированы две группы, в основу разделения были положены результаты полета на тренажере (Як-130, Россия).

Группа 1 включала 10 летчиков со средним баллом 7,3 в диапазоне 7–8 баллов, при этом средний

возраст в этой группе составил $25,5 \pm 2,0$ года, а средний общий налет — 261 ч. В группу 2 вошли 12 летчиков, получивших средний балл 8,2 в диапазоне 8–9 баллов. Средний возраст у них составил $31,5 \pm 2,0$ года, а налет — 603 ч. Таким образом, сформированные группы имели не только различные результаты по итогам тренажерной подготовки, но и обусловившие их значимые отличия по возрасту и уровню профессиональной подготовленности.

Для оценки динамики функционального состояния летчиков на фоне воздействия стресс-фактора проводилось их обследование за 15 мин до выполнения полета на тренажере и в течение 15 мин непосредственно после завершения полета.

Диагностика функционального состояния летчиков в периоды предполетной подготовки и после вылета на тренажере осуществлялась по единому плану и заключалась в оценке регуляции сердечного ритма (РСР), уровня функционирования центральной нервной системы (ЦНС) и регистрации окуломоторной активности у летчиков при выполнении когнитивной задачи.

Оценка РСР проводилась посредством анализа математико-статистических показателей кардио-ритмограммы: моды (M_0 , мс), отражающей уровень функционирования синусового узла; амплитуды моды (AM_0 , %), свидетельствующей об активности симпатической нервной системы; вариационного размаха (BP , мс), связанного с активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; индекса напряжения регуляторных систем (ИН, отн. ед.), который отражает активность симпатической регуляции ритма; спектральных показателей: мощности высокочастотных колебаний (HF — high frequency, мс²), отражающих парасимпатическое влияние на ритм; низкочастотных колебаний (LF — low frequency, мс²), связанных с активностью симпатической нервной системы; очень низкочастотных колебаний (VLF — very low frequency, мс²), связанных с гуморальным влиянием на сердечный ритм; соотношения LF/HF (отн. ед.), свидетельствующего о балансе влияния симпатического и парасимпатического отделов нервной системы на ритм; общей мощности спектра (TP — total power, мс²), отражающей суммарное вегетативное влияние на ритм сердца; а также интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС, отн. ед.) [17], записанного в течение 5 мин на оборудовании «ВНС-Ритм» российского производства.

Состояние ЦНС исследовали с помощью оборудования российского производства «НС-Психотест» путем регистрации простой и сложной сенсомоторных реакций (ПСМР и ССМР), реакции на движущийся объект (РДО), критической частоты световых мельканий (КЧСМ); осуществляли оценку устойчивости и концентрации внимания методиками «Помехоустойчивость» и «Оценка внимания» путем сравнения из результатов. При выполнении теста «Черно-красные таблицы Шульте – Платонова» определялись объем (ОВ), распределение (РВ) и переключаемость (ПВ) внимания по пятибалльной шкале оценок. При этом объем внимания оценивался в диапазонах: 0–29, 30–37, 38–50, 51–60, 61 и более баллов; распределение внимания:

² Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново; 2005.

0–43, 44–56, 57–87, 88–106, 107 и более баллов; переключаемость внимания: 0–9, 10–17, 18–31, 32–40, 41 и более баллов².

Запись окуломоторной активности проведена на айтрекере (SMI RED250, Германия) при выполнении летчиком когнитивной задачи в виде теста «Черно-красные таблицы Шульте – Платонова». Анализ записанных данных осуществлялся штатным для данного оборудования программным обеспечением SMI BeGaze; анализировали количественные показатели фиксации и саккад (количество и частота); временные параметры: длительность фиксации и саккад (короткие — менее 200 мс, средние — 200–350 мс и длинные — более 350 мс фиксации); скоростные характеристики саккад: пиковая, средняя скорость и амплитуда [12].

Математико-статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Microsoft® Excel-2016, пакета прикладных программ SPSS 26, с расчетом критерия Вилкоксона. Значения всех показателей представлены в виде медианы (M_e) и верхнего и нижнего квартилей [Q_1 ; Q_3], соответствующих 25 и 75 процентилем распределения. Сравнению подлежали показатели, зарегистрированные до полета на тренажере и после него. Все различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, при этом статистически значимыми считали показатели при уровне $p < 0,05$.

Обследование летчиков проводили в первой половине дня в тихом и проветриваемом отдельном помещении с температурой воздуха +22 °С. Все испытуемые дали добровольное согласие на участие в исследовании, которое проведено в соответствии с нормами биомедицинской этики (Declaration of Helsinki and European Community directives, 8/609 EC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании окуломоторной активности (количественных и временных характеристик фиксации)

у летчиков до и после моделирования аварийной ситуации на авиационном тренажере в обеих группах не выявлено статистически значимых изменений за исключением снижения на 9% ($p < 0,05$) количества фиксаций в группе 2. Соответствующие данные представлены в таблице 1.

Результаты оценки особенностей перемещения взора — количественных, временных и скоростных характеристик саккад отражены в таблице 2.

Статистически значимые изменения зарегистрированы в группе 1, которые представлены снижением скоростных показателей саккад: снижение пиковой скорости саккад на 9% ($p < 0,05$), средней скорости на 6% ($p < 0,05$) и амплитуды саккад на 17% ($p < 0,05$), при этом количественные и временные характеристики не показали достоверных изменений. В группе 2 достоверные изменения отмечены только в уменьшении количества саккад на 8% ($p < 0,05$).

Для оценки динамики функционального состояния летчиков при моделировании аварийной ситуации в полете и физиологического обоснования характера изменений показателей окуломоторной активности проведена оценка РСР.

В группе 1 зарегистрированы следующие статистически значимые изменения: повышение показателя ВР на 18% (с 193 до 227 с), повышение ТР на 12% (с 3756 до 4194 мс²), VLF на 46% (с 1200 до 1780 мс²), повышение на 25% показателя ПАРС (с 3,0 до 3,75 балла) и снижение HF на 26% (с 1629 до 1250 мс²), ИН на 16% (с 155 до 131 отн. ед.) (рис. 1).

В группе 2 также отмечены статистически значимые изменения: повышение АМО на 32%, ИН на 67% (с 293 до 488 отн. ед.); снижение ТР на 33% (с 2602 до 1749 мс²), LF на 39% (с 1153 до 699 мс²) и соотношения LF/HF на 30% (с 1,93 до 1,35 отн. ед.) (рис. 2).

Влияние действий летчика в аварийной ситуации при моделировании условий полета на авиационном тренажере на его функциональное состояние оценивали по изменению уровня функционирования ЦНС. При этом регистрировали скорость зрительно-моторных реакций, подвижность нервных процессов зрительного анализатора, сбалансированность

Таблица 1. Характеристика фиксаций у летчиков до и после моделирования аварийной ситуации на авиационном тренажере

Показатель	Группа летчиков	Фоновое значение	Значение после полета на тренажере
Количество фиксаций, ед.	Группа 1	240 [191; 257]	232 [222; 256]
	Группа 2	348 [259; 338]	315 [276; 308]*
Частота фиксаций, ед. в сек	Группа 1	7,33 [7,04; 8,00]	7,53 [7,08; 8,21]
	Группа 2	7,36 [6,91; 7,94]	7,45 [7,05; 8,04]
Длительность фиксации, мс	Группа 1	246 [217; 261]	244 [220; 254]
	Группа 2	232 [214; 254]	232 [219; 246]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * — уровень статистической значимости $p \leq 0,05$ при сравнении показателей до и после полета на тренажере; данные представлены в виде медианы (M_e) и верхнего и нижнего квартилей [Q_1 ; Q_3].

Таблица 2. Характеристика саккад у летчиков до и после моделирования аварийной ситуации на авиационном тренажере

Показатель	Группа летчиков	Фоновое значение	Значение после полета на тренажере
Количество саккад, ед.	Группа 1	235 [181; 255]	228 [218; 254]
	Группа 2	337 [249; 336]	309 [270; 301]*
Частота саккад, ед/с	Группа 1	7,10 [6,51; 7,90]	7,41 [6,93; 8,13]
	Группа 2	7,14 [6,81; 7,90]	7,32 [6,86; 7,94]
Длительность саккады, мс	Группа 1	23,70 [21,94; 23,955]	23,30 [21,80; 24,40]
	Группа 2	26,9 [25,1; 29,1]	26,8 [24,7; 29,0]
Амплитуда саккад, град.	Группа 1	1,86 [1,38; 1,78]	1,53 [1,29; 1,62]*
	Группа 2	1,93 [1,51; 1,94]	1,91 [1,52; 1,90]
Наибольшая скорость саккады, град/с	Группа 1	199 [166; 220]	181 [155; 204]*
	Группа 2	199 [168; 231]	189 [160; 198]
Средняя скорость саккады, град/с	Группа 1	65,9 [56,1; 71,5]	62,0 [53,0; 69,0]*
	Группа 2	63,5 [54,6; 70,1]	63,0 [55,0; 67,0]

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: * — уровень статистической значимости $p \leq 0,05$ при сравнении показателей до и после полета на тренажере; данные представлены в виде медианы (M_e) и верхнего и нижнего квартилей [Q_1 ; Q_3].

процессов возбуждения и торможения, а также характеристик внимания.

В группе 1 у летчиков зарегистрированы достоверные изменения ряда показателей: уменьшение по модулю отрицательного значения времени РДО на 37% (с -12,7 до -8,0 мс), увеличение показателей

распределения внимания на 50% (с 71,9 до 108,0 балла) и переключения внимания на 94% (с 39,4 до 76,3 балла) по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$). Другие психофизиологические показатели, в том числе устойчивость и концентрация внимания, не имели статистически значимых изменений (рис. 3).

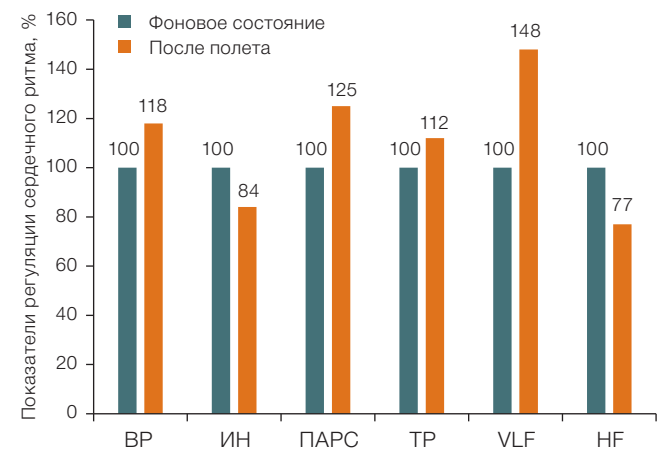


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Результаты математического и спектрального анализа кардиоритмограммы у летчиков группы 1 до и после полета на тренажере: BP — вариационный размах, ИН — индекс напряжения регуляторных систем, ПАРС — показатель активности регуляторных систем, ТР — общая мощность спектра, VLF — мощность очень низкочастотных колебаний, HF — мощность высокочастотных колебаний

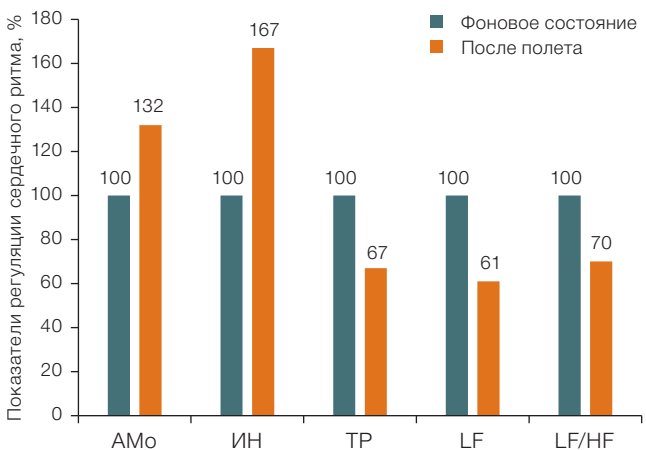


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Результаты математического и спектрального анализа кардиоритмограммы у летчиков группы 2 до и после полета на тренажере: АМО — амплитуда моды; ИН — индекс напряжения регуляторных систем; ТР — общая мощность спектра; LF — мощность низкочастотных колебаний; LF/HF — соотношение мощности низко- и высокочастотных колебаний



Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Динамика реакции на движущийся объект и характеристик внимания у летчиков группы 1 до и после полета на тренажере: РДО — реакция на движущийся объект

При оценке сенсомоторных реакций у летчиков 2 группы также зафиксированы достоверные изменения: увеличение по модулю отрицательного значения РДО в 2,2 раза: с -6,1 до -13,0 мс ($p < 0,05$) и переключения внимания в 2,6 раза: с 6,8 до 17,7 балла ($p < 0,05$). Другие психофизиологические показатели, как и в группе 1, не имели статистически значимых изменений (рис. 4).

В целях выявления статистических взаимосвязей окулomotorной активности с особенностями регуляции сердечного ритма и уровнем функционирования ЦНС при выполнении когнитивных задач был выполнен корреляционный анализ. При этом исследовали данные, полученные до и после начала полета и непосредственно после полета на тренажере. Наиболее значимые результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.

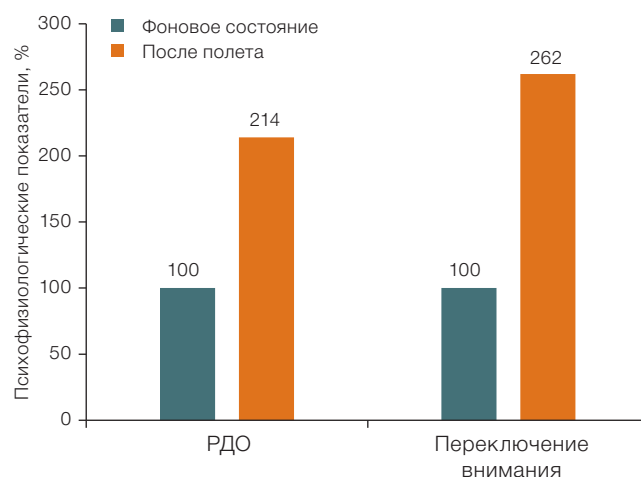


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Динамика реакции на движущийся объект и характеристик внимания у летчиков группы 2 до и после полета на тренажере: РДО — реакция на движущийся объект

Установлены сильные обратные корреляционные взаимосвязи скоростных показателей окулomotorной активности с объемом и распределением внимания, а также сильные прямые связи с показателем активности регуляторных систем и соотношением баланса мощности низко- и высокочастотных колебаний.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ устойчивости положения взора по характеристикам фиксации, не выявивший статистически значимых изменений, свидетельствует об отсутствии точки приложения для данных параметров окулографии в настоящей работе. Количество и длительность фиксаций в большей степени отражают состояние зрительного анализатора при решении сложных когнитивных задач или в сложных условиях их выполнения [12–14].

Таблица 3. Корреляционный анализ показателей регуляции сердечного ритма, уровня функционирования ЦНС и окулomotorной активности у летчиков до и после полета на тренажере, ($n = 22$)

Показатель	До полета на тренажере			После полета на тренажере		
	Объем внимания	Распределение внимания	ПАРС	Объем внимания	LF/HF	ПАРС
Доля коротких фиксаций	–	–	–	–	0,44*	0,69*
Доля средних фиксаций	–	–	–	–	0,42*	0,54*
Длительность саккады	-0,74*	-0,60*	–	-0,83*	–	0,64*
Амплитуда саккады	-0,43*	-0,52*	0,45*	-0,53*	–	0,53*
Пиковая скорость саккады	-0,56*	-0,57*	0,48*	-0,62*	–	0,51*
Средняя скорость саккады	-0,61*	-0,55*	0,44*	-0,66*	–	0,48*

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: уровень статистической значимости * — $p \leq 0,05$; * — $p \leq 0,01$; * — $p \leq 0,001$; LF/HF — соотношение мощности низко- и высокочастотных колебаний, ПАРС — показатель активности регуляторных систем.

В проведенном исследовании когнитивные задачи решались до и после моделирования аварийной ситуации, но не в процессе выполнения полетного задания на тренажере, когда на летчика действует максимальный спектр стресс-факторов профессиональной деятельности. Вследствие этого различные параметры фиксации взгляда не показали достоверных изменений.

В то же время анализ результатов оценки перемещения взгляда выявил достоверное снижение скоростных параметров саккад у летчиков с более низкими результатами полета на тренажере (группа 1). По мнению ряда авторов, саккады оказывают некоторое реципрокное влияние на когнитивную функцию, а снижение скорости саккад наблюдается при нейрофизиологических расстройствах [12]. В представленном исследовании наличие заболеваний или патологических состояний у летчиков было исключено на этапе формирования группы испытуемых. В силу этого описанные особенности перемещения взгляда могут быть обусловлены изменением функционального состояния летчиков группы 1 на фоне воздействия стресс-факторов при моделировании аварийной ситуации, что в обязательном порядке оказывает вегетативное влияние на работу всех анализаторов человека, включая зрительный. Наиболее вероятным функциональным состоянием с более низкими результатами полета на тренажере в группе 1 после полетов является утомление, которое характеризуется как нормальное, но сопровождается снижением работоспособности человека и уровня функционирования физиологических систем.

Анализ РСР как интегрального показателя функционального состояния у летчиков позволяет сделать несколько заключений. У летчиков 1-й группы можно говорить о выраженном напряжении регуляторных систем с тенденцией к перенапряжению адаптационных механизмов. В исследованиях Р.М. Баевского и соавт. перенапряжение характеризуется несколько рассогласованными изменениями показателей РСР [8]. С одной стороны, в группе 1 отмечено снижение индекса напряжения регуляторных систем и повышение вариационного размаха, отражающего увеличение парасимпатического влияния, а с другой — повышение общей мощности спектра, свидетельствующего об общем снижении вегетативного влияния и централизации управления ритмом. Однако это снижение преимущественно обусловлено уменьшением парасимпатического влияния, что несколько противоречит данным вариационной пульсометрии. Повышение показателя ПАРС отражает сдвиг напряжения регуляторных систем в область выраженного напряжения [8, 17]. При этом с физиологической точки зрения можно увидеть конкордантные изменения параметров variability сердечного ритма и скоростных показателей саккад, отражающих снижение когнитивной активности и, вероятно, утомления зрительного анализатора.

Оценка РСР в группе 2 до и после моделирования аварийных ситуаций на тренажере позволяет сделать вывод о повышении централизации управления ритмом и общего вегетативного влияния на него, что подтверждено значимыми увеличением ИН, симпатического влияния (АМо), уменьшением общей мощности

спектра. Уменьшение ТР обусловлено статистически значимым снижением симпатического влияния, но на тенденционном уровне можно увидеть синхронное с ним снижение парасимпатического и гуморального влияния [8].

Данные результаты РСР, с учетом отсутствия достоверных изменений параметров фиксации и саккад при окулографии, позволяют заключить, что у летчиков в группе 2 на фоне выполнения полетов на авиационном тренажере сформировалось нормальное функциональное состояние с умеренным напряжением адаптационных механизмов и систем регуляции организма и сохранением профессиональной работоспособности.

Анализ результатов, полученных при исследовании уровня функционирования ЦНС и характеристик внимания у летчиков до и после моделирования аварийных ситуаций на тренажере, продемонстрировал разные фоновые значения в двух группах. В 1-й группе у участников (с более низкими результатами полета на тренажере) имело место значимое преобладание процессов возбуждения над процессами торможения в отличие от летчиков из группы 2. Такая же ситуация наблюдалась и при рассмотрении характеристик внимания. В группе 1 регистрировали показатели, соответствующие низкой подвижности нервных процессов, а во второй — высокой. Характеристики внимания в полной мере подтверждают разницу фонового функционального состояния летчиков, описанную показателями реакции на движущийся объект. Вероятно, базовой основой для этих отличий является различный уровень профессиональной подготовленности летчиков в двух группах и уровень их психологической готовности к действиям в условиях аварийных и нештатных ситуаций в полете.

Динамика этих параметров, зарегистрированных сразу после выполнения полета в группе 1, отражает еще большее снижение уровня функционирования ЦНС по сравнению с фоновыми, что может быть интерпретировано как перенапряжение адаптационных механизмов организма [17]. Это в полной мере соответствует результатам, полученным при окулографии и анализе скоростных показателей саккад в группе 1, которые свидетельствуют о снижении когнитивной активности и, возможно, развитии утомления.

Во 2-й группе летчиков после полетов на тренажере отмечено усиление преобладания процессов возбуждения в ЦНС, что можно охарактеризовать как мобилизацию психофизиологических резервов. Отсутствие достоверных изменений характеристик внимания, за исключением незначительного снижения переключаемости (с 5-го до 4-го уровня), не может свидетельствовать о значимом снижении подвижности нервных процессов. Данные результаты, с учетом отсутствия достоверных изменений скоростных показателей саккад и характеристик фиксации взгляда в группе 2, свидетельствуют о сохранении нормального функционального состояния организма летчиков с сохранением их профессиональной работоспособности, что обеспечивается умеренным напряжением регуляторных систем [17].

Проведенный корреляционный анализ параметров окуломоторной активности с показателями

РСР и уровнем функционирования ЦНС указывает на то, что скоростные показатели окуломоторной активности находятся в тесной статистической взаимосвязи с интегральным показателем вариабельности ритма сердца ПАРС, повышение значений которого отражает напряжение регуляторных механизмов организма. Со свойствами внимания, такими как объем и распределение, установлены обратные корреляционные связи, что отражает связь активации глазодвигательной активности со сложностью когнитивных задач и мобилизацией психофизиологических резервов. В меньшей степени скоростные параметры саккад связаны с показателями спектрального анализа ритмограммы и уровня функционирования ЦНС.

ВЫВОДЫ

Анализ результатов оценки окуломоторной активности летчиков при выполнении когнитивных задач в условиях моделирования аварийных ситуаций на авиационном тренажере позволяет сделать несколько выводов:

1. Анализ показателей окуломоторной активности в комплексе с показателями регуляции сердечного ритма, уровня функционирования ЦНС и характеристик внимания свидетельствует о развитии утомления у летчиков с более низкими результатами полетов на тренажере и сохранении нормального функционального состояния у летчиков с высоким уровнем психофизиологических резервов из группы 2. Показатели окуломоторной активности у летчиков имеют статистически значимые изменения на фоне

динамики функционального состояния в процессе профессиональной деятельности.

2. Динамика скоростных показателей окуломоторной активности у летчиков, таких как скорость и амплитуда саккад, сопоставлена с изменениями регуляции сердечного ритма и отражает степень напряжения регуляторных систем организма и мобилизации физиологических резервов, что показано в динамике индекса напряжения регуляторных систем, показателя активности регуляторных систем, а также спектральных показателей кардиоритмограммы.

3. Изменения показателей окуломоторной активности сопоставлены с динамикой объема и распределения внимания, сбалансированности и подвижности нервных процессов и отражают уровень функционирования центральной нервной системы.

Скоростные показатели окуломоторной активности имеют сильную статистически значимую корреляционную взаимосвязь с интегральным показателем регуляции сердечного ритма ПАРС, а также объемом и распределением внимания, что свидетельствует об их зависимости от функционального состояния организма в целом. Анализ показателей окуломоторной активности позволяет осуществлять оценку функционального состояния организма летчика. Для полного раскрытия потенциала айттрекинга целесообразно оценить динамику показателей окуломоторной активности летчика в период непосредственного воздействия факторов профессиональной деятельности, а также во время умственной работы аналитического характера.

Литература / References

1. Пономаренко ВА, Алексеенко МС, Долгов АА. Психофизиологические компоненты профессиональной надежности пилота. *Проблемы безопасности полетов*. 2018;6:3–18.
Ponomarenko VA, Alekseenko MS, Dolgov AA. Psychophysiological components of professional reliability of pilot. *Flight Safety Issues*. 2018;6:3–18 (In Russ.). EDN: [QTYBBP](#)
2. Жданык ИМ, Исаенков ВЕ, Ворона АА, Филатов ВН, Никифоров ДА. Профессиональная надежность военного летчика: медицинские и социально-психологические аспекты. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(6):30–6.
Zhdanko IM, Isaenkov VE, Vorona AA, Filatov VN, Nikiforov DA. Professional reliability of military pilots: medical and social-psychological aspects. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):30–6 (In Russ.). EDN: [WLBOWT](#)
3. Благинин АА, Лапшина ТА, Данг КГ. Эффективность различных режимов тренировки на статозерометре для повышения переносимости пилотажных перегрузок у вьетнамских мужчин. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022;4:32–5.
Blaginin AA, Lapshina TA, Dang QH. The efficiency of different training regimes at statoergometer to increase the tolerance to aerobatic overloads in vietnamese men. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;4:32–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.48612/cgma/z5xh-auvp-pgv4>
4. Благинин АА, Лапшина ТА, Емельянов ЮА, Баковец ДВ, Дудина ЕА. Переносимость умеренных степеней гипоксии военнослужащими женского пола в разные фазы овариально-менструального цикла. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;2:64–7.
5. Лапшина ТА, Благинин АА, Емельянов ЮА, Баковец ДВ. Оценка статической мышечной выносливости нижних конечностей у военнослужащих женского пола. *Профессиональное здоровье военнослужащих. Материалы Всероссийской научно-практической конференции (к 100-летию со дня рождения профессора И.Д. Кудрина)*. СПб.; 2023.
Lapshina TA, Blaginin AA, Emelyanov YuA, Bacovets DV. Assessment of static muscular endurance of the lower extremities in female military personnel. *Professional health of military personnel*. Materials of the All-Army scientific and practical conference (on the 100th anniversary of the birth of Professor I.D. Kudrin). St. Petersburg; 2023 (In Russ.). EDN: [GMFYLR](#)
6. Сергоченцев АА, Пастухов АГ, Земляков СВ, Дацко АВ, Чурилов ЮК, Вовкодав ВС и др. Развитие системы медицинского освидетельствования авиационного персонала государственной авиации Российской Федерации. *Военно-медицинский журнал*. 2021;342(3):66–73.
Sergochentsev AA, Pastukhov AG, Zemlyakov SV, Datsko AV, Churilov YuK, Vovkodav VS, et al. Development of the system of medical examination of aviation personnel of the state aviation of the Russian Federation. *Military Medical Journal*. 2021;342(3):66–73 (In Russ.). EDN: [ZUOWCV](#)
7. Баринев СВ, Корсунов СВ. Основное содержание теоретической фундаментальной подготовки и практи-

- ческой летной выучки курсантов в высшем военном авиационном училище летчиков. *IX Международная научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная 58-й годовщине полета Ю.А. Гагарина в космос*. Сборник научных статей по итогам конференции. Краснодар; 2019.
- Barinov SV, Korsunov SV. The main content of theoretical fundamental training and practical flight training of cadets at the Higher Military Aviation School of pilots. *IX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists dedicated to the 58th anniversary of Yuri Gagarin's flight into space*. Conference proceedings of the scientific-practical conference. Krasnodar; 2019 (In Russ.).
EDN: [ABFDGE](#)
8. Баевский РМ, Черникова АТ. Проблема физиологической нормы: математическая модель функциональных состояний на основе анализа вариабельности сердечного ритма. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2002;36(6):11–7.
Baevsky RM, Chernikova AT. The problem of physiological norm: a mathematical model of functional states based on the analysis of heart rate variability. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2002;36(6):11–7 (In Russ.).
EDN: [SAAWAJ](#)
 9. Анненков ОА, Овчинников ДВ, Иваков ЮМ, Синельников СН, Баковец ДВ. Оценка адаптационных возможностей летчиков в периоды подготовки и выполнения полетов: ретроспективное исследование. *Морская медицина*. 2025;11(2):135–43.
Annenkov OA, Ovchinnikov DV, Ivakov YuM, Sinelnikov SN, Bakovets DV. Assessment of adaptive capabilities of pilots during flight training and performance: a retrospective study. *Marine Medicine*. 2025;11(2):135–43 (In Russ.).
EDN: [RUUSTQ](#)
 10. Жильцова ИИ, Альжев НВ. Опыт применения компьютерной стабильности для предполетного и послеполетного контроля функционального состояния организма летчиков. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(12):47–54.
Zhiltsova II, Alzhev NV. Experience of using computer posturography for pre-flight and post-flight control of the functional state of the body of pilots. *Military Medical Journal*. 2020;341(12):47–54 (In Russ.).
EDN: [GDTNCT](#)
 11. Жильцова ИИ, Альжев НВ, Анненков ОА, Лапшина ТА. Влияние психоэмоционального напряжения на постральную устойчивость по показателям спектра статокинезиограммы и вариабельности сердечного ритма. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(6):61–9.
Zhiltsova II, Alzhev NV, Annenkov OA, Lapshina TA. Influence of psychoemotional stress on postural stability on the parameters of the statokinesiogram spectrum and heart rate variability. *Military Medical Journal*. 2018;339(6):61–9 (In Russ.).
EDN: [XYPOBN](#)
 12. Барабанщиков ВА, Жегало АВ. Айттрекинг: методы регистрации движения глаз в психологических исследованиях и практике. М.: Когито-Центр; 2014.
Barabanshchikov VA, Zhigalo AV. *Eye-tracking: methods of eye movement registration in psychological research and practice*. Moscow: Kogito-Center Publ. House; 2014 (In Russ.).
EDN: [TQWJHL](#)
 13. Шелепин ЕЮ, Скуратова КА, Лехницкая ПА, Шелепин КЮ. Айттрекинг как инструмент медицинской диагностики. *Российский психологический журнал*. 2024;21(4):168–94.
Shelepin EYu, Skuratova KA, Lekhnitskaya PA, Shelepin KYu. Eye tracking as a tool for medical diagnosis. *Russian Psychological Journal*. 2024;21(4):168–94 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21702/2yd85727>
 14. Fox SE, Faulkner-Jones BE. Eye-Tracking in the Study of Visual Expertise: Methodology and Approaches in Medicine. *Frontline Learning Research*. 2017;5(3):29–40.
<https://doi.org/10.14786/flr.v5i3.258>
 15. Талеева АИ, Звягина НВ. Окуломоторная активность при решении зрительных когнитивных задач в различных временных условиях. *Сенсорные системы*. 2021;35(3):217–27.
Taleeva AI, Zvyagina NV. Oculomotor activity in solving visual cognitive tasks under different time conditions. *Sensory Systems*. 2021;35(3):217–27 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0235009221030045>
 16. Меркулова АГ, Калинина СА. Распределение зрительного внимания при подготовке пилотов-курсантов к летной деятельности. *Гигиена и санитария*. 2017;96(8):752–5.
Merkulova AG, Kalinina SA. The distribution of the visual attention in the training of student-pilots for the flight activity. *Hygiene and Sanitation*. 2017;96(8):752–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-8-752-755>
 17. Михайлов ВМ. *Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения*. Иваново: Ивановская государственная академия; 2000.
Mikhailov VM. *Heart rate variability. Practical application experience*. Ivanovo: Ivanovo State Medical University' Publishing House; 2000 (In Russ.).
EDN: [UBBQTR](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.А. Анненков — сбор материалов, написание черновика рукописи; А.А. Благинин — обзор литературы; Е.В. Ивченко — дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Д.В. Овчинников — интерпретация данных, написание статьи; С.П. Ляшедько — статистический анализ полученных данных, визуализация данных.

Об авторах:

Анненков Олег Александрович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3521-9057>

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р псих. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-5752>

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5582-1111>

Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>

Ляшедько Семен Петрович, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-850X>

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-403>

УДК 577.29:612.172



ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОМАРКЕРОВ NT-proBNP И ST2 С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

О.В. Попова, Д.Н. Каширина, Л.С. Стулова[✉], Л.Х. Пастушкова, И.М. Ларина, В.Б. Русанов

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Введение. Гиподинамия является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из моделей изучения данного состояния является антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), которая позволяет исследовать патофизиологические изменения в сердце. Эксперименты с АНОГ выявили структурные изменения в сердце: снижение артериального давления, нарушение вегетативной регуляции и ремоделирование сосудов. Однако молекулярные механизмы этих процессов остаются малоизученными.

Цель. Изучение связи функциональных параметров сердечно-сосудистой системы с кардиомаркерами NT-proBNP и ST2.

Материалы и методы. В эксперименте участвовали 6 испытуемых-добровольцев, которые находились в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии. Проведен анализ вариабельности сердечного ритма (BCP), дисперсионного картирования (ДК ЭКГ), а также уровня NT-proBNP и концентрации белка ST2 в образцах венозной крови. Исследования выполнены за 5 дней до начала АНОГ, на 1, 10, 20 сут в условиях АНОГ и на 5 сут после экспериментального воздействия. Все вычисления были выполнены с помощью статистического программного пакета Statistica 12.

Результаты. Было показано, что концентрация белка NT-proBNP достоверно снижалась на 10 и 20 сут эксперимента, концентрация белка ST2 уменьшалась уже с первых суток гипокинезии. Показатель деполаризация левого желудочка резко возрастал в середине исследования, но возвращался к исходным значениям к 5 сут после завершения воздействия. Симпатическая активность повышалась к 20 сут.

Выводы. Установлены взаимосвязи между функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы и кардиомаркерами, которые могут указывать на то, что АНОГ вызывает активацию нейрогуморального и метаболического контуров регуляции на фоне повышения симпатических вегетативных модулирующих эффектов.

Ключевые слова: антиортостатическая гипокинезия; вариабельность сердечного ритма; кардиомаркеры; дисперсионное картирование; протеем; электрокардиограмма; гиподинамия

Для цитирования: Попова О.В., Каширина Д.Н., Стулова Л.С., Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., Русанов В.Б. Взаимосвязь кардиомаркеров NT-proBNP и ST2 с функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы в условиях антиортостатической гипокинезии. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):315–321. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-403>

Финансирование: работа выполнена в рамках базовых тем научных исследований РАН FMFR-2024-0032 и FMFR-2024-0042.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — ИМБП РАН (протокол № 621 от 08.08.2022). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на исследование.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Стулова Лидия Сергеевна lidastulova@gmail.com

Статья поступила: 24.09.2025 **После доработки:** 20.11.2025 **Принята к публикации:** 27.11.2025 **Online first:** 03.02.2026

INTERRELATIONSHIP OF NT-proBNP AND ST2 CARDIAC BIOMARKERS WITH CARDIOVASCULAR FUNCTIONAL PARAMETERS UNDER CONDITIONS OF HEAD-DOWN BED REST

Olga V. Popova, Daria N. Kashirina, Lidiia S. Stulova[✉], Liudmila K. Pastushkova, Irina M. Larina, Vasily B. Rusanov

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

Introduction. Insufficient physical activity is a key risk factors in the development of cardiovascular diseases. Such a condition can be simulated by head-down tilt bed rest (HDBR) studies, which enable the investigation of pathophysiological changes in the heart. Previous HDBR experiments have identified structural alterations in the heart, including decreased arterial pressure, impaired autonomic regulation, and vascular remodeling. However, the molecular mechanisms underlying these processes remain poorly understood.

Objective. To investigate links between functional parameters of the cardiovascular system and NT-proBNP and ST2 cardiac biomarkers.

Materials and methods. The experiment involved six volunteers who were subjected to 21-day HDBR. The parameters of heart rate variability (HRV), dispersion mapping (ECG DM), as well as levels of NT-proBNP and ST2 protein concentrations in venous blood samples, were evaluated. The examination was conducted five days before the onset of HDBR, on Days 1, 10, and 20 during HDBR, and on Day 5 after the experimental exposure. All computations were performed using the Statistica 12 statistical software package.

Results. The NT-proBNP protein concentration significantly decreased on Days 10 and 20 of the experiment, while the ST2 protein concentration was permanently decreasing from the first days of HDBR. The left ventricular depolarization index increased sharply in the middle of the study, although having returned to their baseline values by Day 5 after the cessation of the exposure. Sympathetic activity had increased by Day 20.

Conclusions. Interrelationships between functional parameters of the cardiovascular system and cardiac biomarkers were established, which may indicate that HDBR triggers the activation of neurohumoral and metabolic regulatory circuits in the setting of increased sympathetic autonomic modulating effects.

© О.В. Попова, Д.Н. Каширина, Л.С. Стулова, Л.Х. Пастушкова, И.М. Ларина, В.Б. Русанов, 2026

Keywords: head-down bed rest; heart rate variability; cardiac biomarkers; dispersion mapping; proteome; electrocardiogram; hypodynamia

For citation: Popova O.V., Kashirina D.N., Stulova L.S., Pastushkova L.K., Larina I.M., Rusanov V.B. Interrelationship of NT-proBNP and ST2 cardiac biomarkers with cardiovascular functional parameters under conditions of head-down bed rest. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):315–321. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-403>

Funding: this work was carried out within the framework of the basic research themes of the Russian Academy of Sciences FMFR-2024-0032 and FMFR-2024-0042.

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (Minutes No. 621 dated 08.08.2022). All participants provided written informed consent for the study.

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

✉ Lidiia S. Stulova lidastulova@gmail.com

Received: 24 Sep. 2025 **Revised:** 20 Nov. 2025 **Accepted:** 27 Nov. 2025 **Online first:** 3 Feb. 2026

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день гиподинамия является одним из основных факторов риска, негативно влияющих на сердечно-сосудистую систему (ССС). Ее неслучайно называют «болезнью XXI века», поскольку этиология атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и некоторых других заболеваний ССС во многом связана с ограничением двигательной активности. В связи с этим является чрезвычайно важным изучение проявлений гиподинамии у здоровых людей, поскольку анализ пребывания в условиях гиподинамии у больных достаточно затруднителен, так как симптоматика различных патологий больного человека может маскировать эффекты гиподинамии.

Перспективной моделью для изучения последствий ограничения двигательной активности у здоровых людей является антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) (рис. 1) [1]. Данная модель воспроизводит не только гиподинамию, но и перераспределение жидкостей организма в сторону головы, а также снимает опорную нагрузку со стоп [2]. Кроме того, изменяется вектор гравитации с передней части тела на заднюю, поскольку доброволец находится в положении лежа на спине с наклоном кровати под углом -6° в течение нескольких суток антиортостатического воздействия (рис. 1) [3].

Применение модели АНОГ позволяет наблюдать изменения в ССС, обусловленные в основном перераспределением жидкостей в краниальном направлении [4]. Исследования показывают, что длительное пребывание практически здоровых людей в АНОГ вызывает уменьшение объемов камер сердца и массы

миокарда, что снижает растяжимость и работоспособность сердечной мышцы [5, 6].

По данным А.Г. Черниковой и соавт., во время 120-суточного АНОГ были выявлены циклические адаптационные изменения в работе ССС. Так, на начальных этапах эксперимента наблюдали снижение барорефлекторной функции, уменьшение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также преобладание симпатических влияний и ослабление автономного контура вегетативной регуляции¹.

В условиях гипокинезии хроническая разгрузка приводила к ремоделированию артериальной системы ног, что связано с атрофией гладкой мускулатуры сосудов. В независимых исследованиях С. Palombo и соавт., S.H. Platts и соавт. на 21 сут АНОГ наблюдали уменьшение диастолического объема и массы левого желудочка, а также изменения в гемодинамике и увеличение жесткости аорты [7, 8].

Влияние АНОГ на морфофункциональные показатели ССС достаточно подробно описано в научной литературе. Однако молекулярные механизмы этих изменений остаются малоизученными. Эти исследования особенно актуальны для развития персонализированной медицины, поскольку именно молекулярные процессы лежат в основе индивидуальных адаптивных реакций организма.

Одним из перспективных направлений является кардиоваскулярная протеомика — область науки, изучающая взаимодействие белков, регулирующих работу ССС. Понимание этих процессов крайне важно, поскольку вегетативные и метаболические механизмы играют ключевую роль в адаптации организма к изменяющимся условиям, включая гиподинамию. Особое внимание уделяется кардиомаркерам, таким как N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), которые позволяют выявлять нарушения в работе ССС на молекулярном уровне и обладают высокой диагностической ценностью, так как отражают скрытые изменения, предшествующие клиническим проявлениям [9].

Стимулирующий фактор роста sST2 экспрессируется в сердечной ткани в ответ на патологические изменения, вызванные как хроническими заболеваниями,

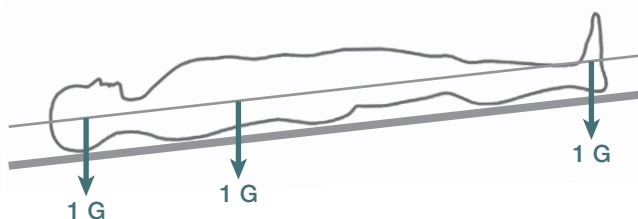


Рисунок подготовлен авторами по данным [3], лицензия CC BY

Рис. 1. Модель гиподинамии — антиортостатическая гипокинезия

¹ Черникова А.Г. Оценка функционального состояния организма в условиях длительного космического полета на основе анализа вариабельности сердечного ритма: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.: Ин-т мед.-биол. проблем; 2010.

так и острыми повреждениями, и отражает процессы ремоделирования желудочков и фиброза сердца. Измерение маркера NT-proBNP позволяет различать хроническую обструктивную болезнь легких и хроническую сердечную недостаточность. В предыдущих исследованиях было установлено, что уровень данных кардиомаркеров изменяется в условиях космического и параболического полета. Наблюдались изменения их уровня во время и после воздействия, однако спустя несколько дней показатели возвращались к исходным значениям [9, 10].

Адаптивные реакции организма во многом определяются нелинейными динамическими процессами, включая вариабельность сердечного ритма (ВСР). Вариабельность сердечного ритма формируется под влиянием вегетативной регуляции синоатриального узла (СА-узла), биоэлектрической активности сердца, генерируемой взаимодействиями между сердцем и мозгом, динамических нелинейных процессов вегетативной нервной системы [11]. С физиологической точки зрения ВСР является интегральной характеристикой, отражающей не только реакцию структур сердца ССС в целом на внешние воздействия, но и реакцию более сложных нейросетей на разных уровнях центральной нервной системы [12].

Цель работы — поиск возможной взаимосвязи между функциональными параметрами ССС и кардиомаркерами proBNP и ST2 в условиях антиортостатической гипокинезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте 21-суточной АНОГ [13], моделирующей гиподинамию и ее эффекты, приняли участие 6 практически здоровых мужчин-добровольцев (возраст 24–40 лет, ИМТ $23,8 \pm 2,7$ кг/м²).

Эксперимент был реализован в ГНЦ РФ — ИМБП РАН на стендовой базе «Гипогравитация».

Во время экспериментального воздействия регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и сбор венозной крови были выполнены на 1, 10, 20 сут АНОГ. До и после эксперимента были проведены фоновые исследования за 5 дней до начала АНОГ и на 5 сут после экспериментального воздействия.

Для оценки биоэлектрических процессов в миокарде в течение 24 ч в 2 стандартных отведениях регистрировали ЭКГ с последующим анализом ВСР и дисперсионного картирования (ДК ЭКГ), характеризующих электрофизиологические свойства миокарда. Оценивали следующие общепринятые показатели ВСР: стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов SDNN (мс), мощность спектральной плотности в низкочастотном диапазоне LF (мс²), а также параметры, характеризующие биоэлектрическую стабильность/нестабильность в миокарде: дисперсионную характеристику комплекса зубцов (PQRST) на ЭКГ во время завершения деполяризации левого желудочка (G4) [14].

Забор венозной крови осуществляли утром натощак. Уровень NT-proBNP измеряли с использованием иммуноанализатора Finecare FIA FS-113 (производство Guangzhou Wondfo Biotech, КНР). Концентрацию белка ST2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением коммерческого набора Aspect Plus компании Critical Diagnostics (США), минимальный предел обнаружения которого составляет 12,5 нг/мл [15].

Поскольку большинство исследуемых выборочных распределений не удовлетворяло критериям нормальности согласно критерию Жарка – Бера, нами также применен метод расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s) с оценкой уровня значимости (p) [16]. Все вычисления были выполнены с помощью статистического программного пакета Statistica 12 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы оценена динамика изменения белка NT-proBNP у 6 здоровых мужчин-добровольцев на протяжении всего периода исследования: установлено достоверное снижение его концентрации на 10 и 20 сут воздействия по сравнению с фоновыми показателями ($102,6 \pm 65,4$ пг/мл). Это может свидетельствовать о снижении объема циркулирующей крови в середине эксперимента. Соответствующие данные представлены на рисунке 2.

Значения показателя G4, отражающего процесс деполяризации левого желудочка, на 10 и 20 сут АНОГ

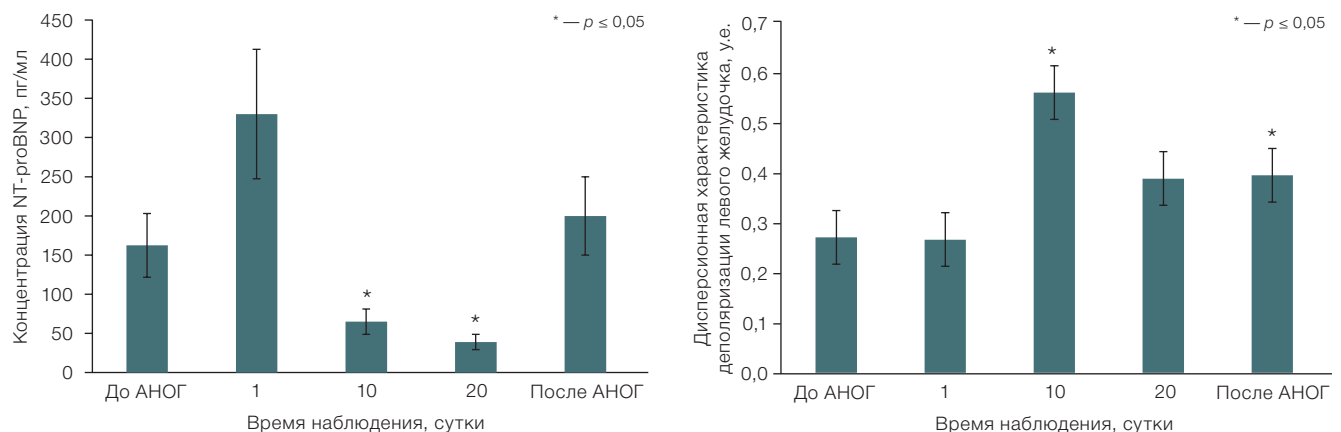


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Динамика параметра дисперсионного картирования и белка NT-proBNP до, во время, после антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

увеличились почти в три раза (до 0,6 у.е.) по сравнению с фоновыми значениями (0,2 у.е.). Однако к 5 сут периода последствий значение показателя соответствовало исходным (фоновым) показателям ($p \leq 0,05$).

Концентрация белка ST2 у 6 испытуемых составляла $21,4 \pm 2,7$ нг/мл за 5 сут до начала эксперимента и достоверно ($p \leq 0,05$) снижалась начиная с 1 сут воздействия. Соответствующие данные представлены на рисунке 3.

Показатель SDNN является одним из наиболее информативных показателей ВСР и отражает вегетативную модуляцию в СА-узле. Он возрастал на 1 сут пребывания в условиях АНОГ, постепенно снижаясь на 10 и 20 сут эксперимента.

Увеличение активности симпатического звена вегетативной регуляции во время эксперимента у всех испытуемых проиллюстрировано на рисунке 2. Показатель низкочастотной составляющей спектра ВСР (LF, мс^2), характеризующий доминирование симпатических влияний на ритм сердца, увеличивался и на 20 сут воздействия АНОГ, и в период последствий, что может указывать на развитие утомления и стресса на заключительных этапах эксперимента.

Стоит отметить, что изменение динамики белка ST2 и показателя LF (мс^2) было обратно пропорциональным.

В ходе анализа полученных результатов с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена была установлена зависимость между параметрами ССС и кардиомаркерами (табл.).

Из представленной таблицы видно, что до воздействия АНОГ связи между большинством показателей были слабыми и статистически недостоверными. Уровни белков NT-proBNP и ST2 показывают значимую

связь с показателями сердечно-сосудистой системы на 10 и 20 сут воздействия, что, вероятно, отражает процессы адаптации и восстановления миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Белок BNP, являясь маркером сердечной недостаточности, обладает свойствами, снижающими нагрузку на сердце: он расширяет сосуды, подавляет выработку ренина и альдостерона, улучшает коллатеральный кровоток в сердце и снижает нагрузку на миокард. В результате наблюдаются снижение ЧСС и АД, уменьшение ремоделирования сердца и сосудов, снижается риск гипертрофии и утолщения стенок миокарда. Известно, что уровень NT-proBNP в значительной степени зависит от комплекса различных факторов, таких как объем циркулирующей крови, изменения гемодинамики почек и других [17].

Уже на 1 сут пребывания человека в условиях АНОГ наблюдали смещение жидкостных компонентов тела в краниальном направлении. В последующие дни отмечали постепенное увеличение ЧСС на фоне снижения концентрации NT-proBNP в крови. Однако в восстановительный период уровень NT-proBNP увеличился практически на 150 пг/мл по сравнению со значениями на 20 сут АНОГ, что, вероятно, свидетельствует о включении гравитационной нагрузки. Подобная динамика уровня NT-proBNP была зафиксирована и в других исследованиях, в частности на 4 сут восстановления после семидневной «сухой» иммерсии [18], что подтверждает роль реадaptации к ортостатическим условиям в активации натрийуретического пептидного ответа.

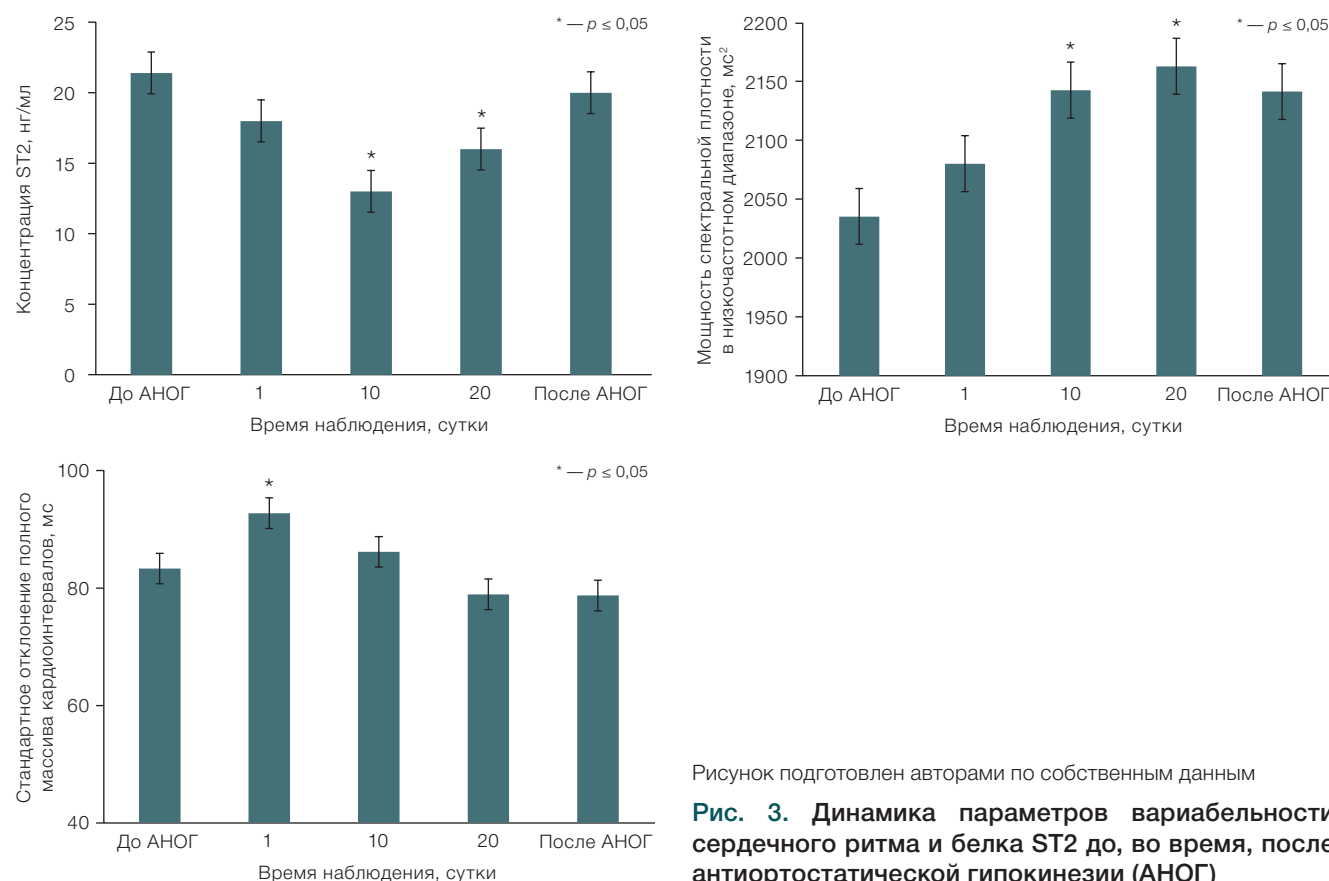


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Динамика параметров variability сердечного ритма и белка ST2 до, во время, после антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Таблица. Выявленные в исследовании корреляции между кардиомаркерами NT-proBNP, ST2 и параметрами variability сердечного ритма и дисперсионного картирования

Белок	Показатель CCC	Время наблюдения, сут				
		До АНОГ	1	10	20	После АНОГ
NT-proBNP	Дисперсионная характеристика деполяризации левого желудочка, у.е.	0,26	0,45	-0,91*	-0,88*	-0,35
ST2	Стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, мс	0,41	0,88*	0,64*	0,43	0,48
	Мощность спектральной плотности в низкочастотном диапазоне, мс ²	-0,34	0,55	-0,88*	-0,74*	-0,26

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона; ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; АНОГ — антиортостатическая гипокинезия; в таблицу внесены значения рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s); * — $p \leq 0.05$.

Согласно некоторым исследованиям усиление электрической и ионно-метаболической нестабильности прямо связано с усилением общей ВСР и ее парасимпатической составляющей [19]. Электрическая активность правого предсердия во многом определяется активностью расположенного здесь СА-узла, следовательно, колебания показателя ДК ЭКГ могут отражать процессы синусовой аритмии сердечной деятельности. Кроме того, колебания венозного возврата к сердцу и изменения гемодинамической нагрузки в предсердиях также могут приводить к усилению электрической нестабильности в предсердиях. Независимо от исходного уровня здоровья при относительно сохранных автономных механизмах сердечной регуляции у человека при активизации парасимпатических модулирующих влияний на ритм сердца может происходить стабилизация электрической активности сердца, проявляющаяся в снижении показателей дисперсии. При выраженном дефиците резервов парасимпатической модуляции наблюдается нарушение процессов деполяризации предсердий, проявляющееся в увеличении показателя ДК ЭКГ [19].

Выявленная в нашем исследовании корреляционная взаимосвязь показателя NT-proBNP с индексами ДК ЭКГ имеет под собой физиологические причины: ранее было показано, что при фибрилляции предсердий (ФП) увеличивались уровни натрийуретического пептида [20, 21], а также соотношение NT-proBNP к BNP [22]. Быстрая ФП с ее переменной длиной цикла и временем наполнения желудочков может приводить к хаотичным микрорегиональным изменениям в деформации кардиомиоцитов предсердий, потенциально искажая и растягивая локальные популяции кардиомиоцитов, вызывая высвобождение pro-BNP при отсутствии повышенного среднего внутрисердечного или трансмурального растягивающего давления. При гистологическом исследовании ткани предсердий при ФП были обнаружены воспалительные, гипертрофические и фиброзные изменения, которые могли способствовать повышению экспрессии и высвобождению pro-BNP. Эти данные согласуются с выявленным повышенным содержанием РНК-мессенджеров pro-BNP в ткани предсердий. Вместе эти эффекты повышали уровень pro-BNP в плазме при ФП [21].

По данным С. Ozmen и соавт., при изучении связи NT-proBNP с частотой и тяжестью желудочковой аритмии установлено, что уровни NT-proBNP были значительно выше в группе злокачественной аритмии (аритмия Low Class 4a и 4b), чем в группе доброкачественной аритмии (аритмия Low Class 0–3b) [23].

Все эти исследования указывают на наличие взаимосвязи между растяжимостью сердечной мышцы, которую отражает маркер NT-proBNP, и ритмом сокращений сердечной мышцы (деполяризацией правого предсердия и левого желудочка).

Одним из возможных механизмов, способствующих уменьшению массы желудочков и снижению «растяжения» кардиомиоцитов, может быть взаимосвязь между потенциальным стабилизирующим эффектом на конечно-диастолический объем левого желудочка и одновременным увеличением его конечно-систолического объема, наблюдающимся на фоне пониженных условий разгрузки в ходе АНОГ.

Активация симпатических нервов приводит к вазоконстрикции сосудов в большинстве органов, увеличению сократимости миокарда и, путем влияния на СА-узел, к тахикардии. Возможно, снижение ST2 в середине и в конце эксперимента приводит к эффекту активации симпатических вегетативных модуляций, что, в свою очередь, влияет на ритм сердца.

При этом преобладание низкочастотной составляющей в общем спектре ВСР может указывать на усиление нейрогуморальной регуляции, а также на повышение активности вазомоторного центра [24]. В то же время длительная симпатическая стимуляция сердечной деятельности сопровождается активацией метаболических процессов в миокарде, что приводит к значительному увеличению потребления кислорода и энергетических ресурсов [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе комплексного исследования была детально изучена динамика функциональных параметров CCC в условиях АНОГ с особым вниманием к молекулярно-биохимическим маркерам сердечной дисфункции — proBNP и ST2. Проведенные исследования

позволили выявить взаимосвязь между функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы и кардиомаркерами proBNP и ST2. В условиях антиортостатической гипокинезии происходит активация нейрогуморального и метаболического контуров

регуляции на фоне повышения симпатических вегетативных модулирующих эффектов, при этом происходящие в сердечной мышце процессы ремоделирования на уровне кардиомиоцитов обусловлены повышением их растяжимости.

Литература / References

1. Пучкова АА, Шпаков АВ, Баранов ВМ, Катунцев ВП, Ставровская ДМ, Примаченко ГК и др. Общие результаты эксперимента 21-суточной антиортостатической гипокинезии без применения средств профилактики. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2023;57(4):31–41.
Puchkova AA, Shpakov AV, Baranov VM, Katuntsev VP, Stavrovskaya DM, Primachenko GK, et al. General results of the 21-day head-down bedrest study without the use of countermeasures. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2023;57(4):31–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2023-57-4-31-41>
2. Cromwell RL, Scott JM, Downs M, Yarbough PO, Zanello SB, Ploutz-Snyder L. Overview of the NASA 70-day Bed Rest Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2018;50(9):1909–19.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001617>
3. Pandiarajan M, Hargens AR. Ground-Based Analogs for Human Spaceflight. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:1–6.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00716>
4. Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *Journal of Applied Physiology*. 2016;120(8):891–903.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00935.2015>
5. Westby CM, Martin DS, Lee SMC, Stenger MB, Platts SH. Left ventricular remodeling during and after 60 days of sedentary head-down bed rest. *Journal of Applied Physiology*. 2016;120(8):956–64.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00676.2015>
6. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). *European Journal of Applied Physiology*. 2007;101(2):143–94.
<https://doi.org/10.1007/s00421-007-0474-z>
7. Palombo C, Morizzo C, Baluci M, Lucini D, Ricci S, Biolo G, et al. Large artery remodeling and dynamics following simulated microgravity by prolonged head-down tilt bed rest in humans. *Biomed Research International*. 2015;34:2565.
<https://doi.org/10.1155/2015/342565>
8. Platts SH, Martin DS, Stenger MB, Perez SA, Ribiero LC, Summers R, et al. Cardiovascular adaptations to long-duration head-down bed rest. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2009;80:29–36.
<https://doi.org/10.3357/asem.br03.2009>
9. Jirak P, Wernly B, Lichtenauer M, Paar V, Franz M, Knost T, et al. Dynamic Changes of Heart Failure Biomarkers in Response to Parabolic Flight. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10):3467.
<https://doi.org/10.3390/ijms21103467>
10. Pastushkova LK, Goncharova AG, Kashirina DN, Goncharov IN, Larina IM. Effect of 21-day head-down bed rest factors on the blood level of the ST2 myocardial compliance biomarker. *Human Physiology*. 2023;49:605–8.
<https://doi.org/10.1134/S0362119723600261>
11. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*. 2014;5:1040.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
12. Berntson GG, Bigger JTJ, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623–48.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
13. Sundblad P, Orlov O, Angerer O, Larina I, Cromwell R. Standardization of bed rest studies in the spaceflight context. *Journal of Applied Physiology*. 2016;121(1):348–9.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00089.2016>
14. Иванов ГГ, Сула АС. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. М.: Техносфера; 2009.
Ivanov GG, Sula AS. *Dispersion ECG mapping: theoretical foundations and clinical practice*. Moscow: Technosphere; 2009 (In Russ.).
15. Popova OV, Kashirina DN, Pastushkova LKh, Goncharova AG, Larina IM. Levels of ST2, NT-proBNP and D-dimer markers in healthy volunteer test subjects in 21-day HDBR -6° as a model of physical inactivity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;177(4):400–4.
<https://doi.org/10.1007/s10517-024-06197-7>
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. Modern technologies of statistical analysis of medical data and methods of their graphical 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. Hall C. NT-ProBNP: The mechanism behind the marker. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(Issue 5):S81–3.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.019>
18. Navasiolava NM, Pajot A, Gallois Y, Pastushkova LKh, Kulchitsky VA, Gauquelin-Koch G, et al. NT-ProBNP levels, water and sodium homeostasis in healthy men: effects of 7 days of dry immersion. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(9):2229–37.
<https://doi.org/10.1007/s00421-011-1858-7>
19. Зенченко ТА, Поскотинова ЛВ, Медведева АА, Хорсева НИ. Соотношение динамики показателей variabilityности сердечного ритма и дисперсионного картирования электрокардиограммы у человека при длительном мониторинге в состоянии покоя. *Экология человека*. 2012;10:16–27.
Zenchenko TA, Poskotinova LV, Medvedeva AA, Khorseva NI. The relationship between the dynamics of heart rate variability indicators and dispersion mapping of the electrocardiogram in humans during long-term monitoring at rest. *Human Ecology*. 2012;10:16–27 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/humeco17420>
20. Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rorth R, Abraham WT, Desai A, et al. Prognostic value of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(10).
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004409>

21. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock F, Ponikowski P, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: Results from the BACH study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC: Heart Failure*. 2013;1(3):192–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004>
22. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(2):e006541.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541>
23. Ozmen C, Deniz A, Deveci OS, Cagiliyan CE, Celik AI, Yidiz I, et al. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. *Clinical and Investigation Medicine*. 2017;40(6):E219–27.
<https://doi.org/10.25011/cim.v40i6.29122>
24. Шлык НИ. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск.: Издательство «Удмуртский университет»; 2009.
Shlyk NI. *Heart rhythm and type of regulation in children, adolescents and athletes*. Izhevsk: Publishing House “Udmurt University”; 2009 (In Russ.).
25. Гаврилова ЕА. Ритмокардиография в спорте. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014.
Gavrilova EA. *Rhythmocardiography in sports*. St. Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2014 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Попова — написание первоначального черновика статьи; Д.Н. Каширина — анализ данных; Л.С. Стулова — сбор данных; Л.Х. Пастушкова — дизайн исследования, обсуждение дизайна статьи; И.М. Ларина — методология исследования; В.Б. Русанов — научное руководство, написание окончательного варианта статьи.

Об авторах:

Попова Ольга Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3749-588X>
 Каширина Дарья Николаевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9646-7275>
 Стулова Лидия Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5891-3500>
 Пастушкова Людмила Ханифовна, д-р биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2071-0443>
 Ларина Ирина Михайловна, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9117-9521>
 Русанов Василий Борисович, д-р биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6658-8079>

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-444>

УДК 613.6.02:613.644:613.6.06:616.5



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ КОЖИ У РАБОЧИХ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

И.В. Яцына, И.В. Астахова[✉]

Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, Мытищи, Россия

Введение. Поражения кожи горнорабочих связаны с дисфункцией различных морфофункциональных структур кожи: эпидермиса, микроциркуляторного русла и нервов дермы и гиподермы. Для сохранения здоровья кожи как самостоятельной анатомической единицы разработан комплекс медико-профилактических мероприятий, включающий наружную и системную терапию.

Цель. Оценить эффективность комплекса медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у горнорабочих виброопасных профессий.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование до и после медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у горнорабочих. В исследование включены горнорабочие виброопасных профессий ($n = 77$), из них выделены основная и контрольная группы. Анализ динамики состояния кожи осуществляли при проведении клинического осмотра, поляризованной дерматоскопии, оценке кожного микрокровотока и окислительного метаболизма на аппарате лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с флуоресцентной спектроскопией. Статистическая обработка выполнена с применением общепринятых статистических методов при использовании программных пакетов Microsoft Excel 2018 и StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Среди всей когорты обследованных у 57 (74%) пациентов выявлены следующие заболевания кожи: другие эпидермальные утолщения, болезни придатков кожи, аллергодерматозы, инфекционные болезни кожи, папуло-сквамозные дерматозы, фоточувствительные дерматозы, нарушения пигментации. В результате проведенных исследований в основной группе отмечали выраженную положительную динамику со стороны кожного патологического процесса при анализе клинико-дерматоскопических проявлений ($p < 0,001$). Среди всех испытуемых у 55 (71,5%) горнорабочих выявлена дисфункция микроциркуляции кожи. У пациентов из основной группы отмечали статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции ($p = 0,004$), снижение амплитуды флуоресценции восстановленного никотинамидадениндинуклеотида ($p = 0,002$), рост показателя окислительного метаболизма ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты доказывают эффективность разработанного комплекса медико-профилактических мероприятий. Комплекс может быть реализован в дополнение к традиционным методам при вторичной профилактике и реабилитации рабочих горнодобывающей промышленности.

Ключевые слова: горнорабочие; профессионально обусловленные болезни; профессиональные болезни; болезни кожи; микроциркуляция; профилактика

Для цитирования: Яцына И.В., Астахова И.В. Оценка эффективности медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у рабочих горнодобывающей промышленности. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):322–330. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-444>

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол заседания № 1 от 22.01.2025), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение, а также использование обезличенных медицинских данных и фотографий.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Астахова Ирина Витальевна astahova.iv@fncg.ru

Статья поступила: 10.01.2026 **После доработки:** 13.02.2026 **Принята к публикации:** 20.02.2026 **Online first:** 23.04.2026

EFFICACY OF MEDICAL PREVENTIVE MEASURES FOR SKIN LESIONS IN MINING INDUSTRY WORKERS

Irina V. Yatsyna, Irina V. Astakhova[✉]

F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi, Russia

Introduction. In miners, skin lesions are associated with dysfunction of various morphofunctional skin structures: epidermis; microvasculature; nerves of the dermis and hypodermis. In order to preserve the health of the skin as an independent anatomical unit, a complex of medical preventive measures has been developed, which includes topical and systemic therapy.

Objective. To evaluate the efficacy of a complex of medical preventive measures for skin lesions in vibration-exposed miners.

Materials and methods. A prospective, single-center, open-label, randomized controlled trial was conducted before and after the implementation of medical preventive measures for skin lesions in miners. The study included vibration-exposed miners ($n = 77$) divided into a main group and a control group. Their skin condition dynamics were analyzed through clinical examination and polarized dermoscopy, as well as assessment of skin microcirculation and oxidative metabolism by means of a device combining laser Doppler flowmetry with fluorescence

© И.В. Яцына, И.В. Астахова, 2026

spectroscopy. Statistical processing was performed via generally accepted statistical methods, employing Microsoft Excel 2018 and Stat-Tech v. 4.9.5 software (StatTech, Russia).

Results. In the entire cohort of examined patients, a total of 57 (74%) individuals were diagnosed with the following skin diseases: other epidermal thickening, skin appendage diseases, allergic dermatoses, infectious skin diseases, papulosquamous dermatoses, photosensitive dermatoses, and pigmentation disorders. An analysis of clinical and dermoscopic manifestations revealed a significant positive dynamics of the pathological process in the main group ($p < 0.001$). Of all subjects, skin microcirculation dysfunction was detected in 55 (71.5%) miners. The main group exhibited a statistically significant increase in the microcirculation parameter ($p = 0.004$), a decrease in the fluorescence amplitude of reduced nicotinamide adenine dinucleotide ($p = 0.002$), and an increase in the oxidative metabolism index ($p < 0.001$).

Conclusions. The obtained results prove the efficacy of the developed complex of medical preventive measures. These measures can be implemented in addition to traditional methods of secondary prevention and rehabilitation of mining industry workers.

Keywords: miners; work-related diseases; occupational diseases; skin diseases; microcirculation; prevention

For citation: Yatsyna I.V., Astakhova I.V. Efficacy of medical preventive measures for skin lesions in mining industry workers. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):322–330. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-444>

Funding: no funding support was obtained for the research.

Compliance with ethical principles: the study was approved by the Local Ethics Committee of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene (minutes No. 1 dated January 22, 2025) and was conducted in accordance with the generally accepted scientific principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. All patients signed informed consent for treatment, as well as for the use of anonymized medical data and photographs.

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

✉ Irina V. Astakhova astakhova.iv@fncg.ru

Received: 10 Jan. 2026 **Revised:** 13 Feb. 2026 **Accepted:** 20 Feb. 2026 **Online first:** 23 Apr. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Рабочие горнодобывающей промышленности в наибольшей степени подвержены риску развития профессионального заболевания в результате воздействия комплекса производственных факторов, влияющих на различные органы и ткани¹ [1].

Профессионально обусловленные дерматозы с преимущественным поражением эпидермиса связаны с воздействием химических агентов, неблагоприятного микроклимата, тяжестью труда и проявляются в виде ксероза кожи, раздражительного и аллергического контактного дерматита и экземы. Нарушение барьерной функции кожи играет ключевую роль в патогенезе поражений эпидермиса у горнорабочих. Горнорабочие взаимодействуют со слабыми по силе химическими агентами, оказывающими при регулярном воздействии раздражающее действие на кожу. К таким агентам можно отнести слабые кислоты и щелочи, органические растворители, соли тяжелых металлов, продукты нефтепереработки, содержащиеся в цементе, смазочно-охлаждающих жидкостях, технических маслах и т.д. Такие неблагоприятные факторы микроклимата, как чрезмерно высокие или низкие температуры, повышенная влажность оказывают дополнительное деструктивное действие на эпидермис. При регулярном подъеме и передвижении тяжести вручную, постоянном давлении на участки кожи при нахождении в вынужденной рабочей позе также реализуется повреждающее действие на эпидермис² [1–5].

Поражения глубоких слоев кожи и подкожной клетчатки, возникающие под влиянием производственной

общей и локальной вибрации, а также неблагоприятного микроклимата, обусловлены микроциркуляторной дисфункцией, повреждением рецепторов, нервных окончаний и периферических нервных волокон. Эти изменения представляют собой клинические проявления периферического ангиодистонического синдрома (в том числе синдрома Рейно) и вегетосенсорной полинейропатии при вибрационной болезни. Визуально данные поражения могут проявляться на коже дистальных отделов конечностей в виде мраморности и пастозности, эпизодов побеления и цианоза, гипергидроза, нарушения оволосения и трофических изменений³ [6].

Поражения сосудов и нервов дермы и гиподермы при вибрационно-индуцированных заболеваниях оказывают влияние на течение профессиональных, профессионально обусловленных и непрофессиональных заболеваний кожи. Множество публикаций в данной области определяют актуальность и необходимость комплексного подхода к научному обоснованию медико-профилактических мероприятий поражений кожи у рабочих виброопасных профессий горнодобывающей промышленности. Несмотря на большое количество научных исследований на тему воздействия комплекса производственных факторов в условиях горнодобывающей промышленности на организм человека, на сегодняшний день нет работ, посвященных их влиянию на поражения кожи как анатомической единицы в целом.

Одним из механизмов развития поражений кожи у горнорабочих является нарушение работы антиоксидантной системы. Оксидативный стресс у горнорабочих в результате трудовой деятельности описан

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2025.

² Клинические рекомендации «Дерматит контактный», 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/213_3

³ Зыков КА, Попкова АМ, Сметнева НС, Игоница НП, Самойлова НВ, Голобородова ИВ и др. Вибрационная болезнь: учебное пособие для обучающихся. М.: РИО МГМСУ; 2022.

в работах российских и зарубежных авторов [7–9]. Доказана связь окислительного стресса с дебютом и прогрессированием ряда нейродегенеративных заболеваний, воспалительных процессов в различных органах и тканях, с микроциркуляторной дисфункцией и преждевременным старением [10, 11].

Исследование кожи под увеличением при помощи дерматоскопа позволяет неинвазивно оценить состояние эпидермиса. Дерматоскопия широко используется в повседневной практике врача-дерматовенеролога и облегчает дифференциальную диагностику различных заболеваний кожи, позволяет провести оценку эффективности проведенной терапии [12].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с флуоресцентной спектроскопией является доступным неинвазивным методом диагностики микроциркуляторной дисфункции кожи и окислительного метаболизма *in vivo*. Метод ЛДФ основан на получении отраженного сигнала при доплеровском сдвиге частоты от форменных элементов крови [13].

С целью профилактики поражений кожи в настоящее время проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры с участием врача-дерматовенеролога⁴, на предприятиях горнодобывающей промышленности применяются дерматологические средства индивидуальной защиты очищающего, защитного и регенерирующего типа^{5,6}. В связи с дисфункцией различных морфофункциональных структур кожи горнорабочих необходима разработка комплекса медико-профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья кожи и подкожной клетчатки [1].

Для восстановления нормальной структуры и функции кожи, эпидермального барьера и гидролипидной мантии наружно используются увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) и кератолитические средства [14, 15].

С целью коррекции окислительного метаболизма в ряде исследований предлагается применение системной и наружной озонотерапии. Озонотерапия стабилизирует дисбаланс про- и антиоксидантов, улучшает микроциркуляцию, оказывает иммуномодулирующее действие [7–11]. В качестве комплекса медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у горнорабочих предложено использование системной озонотерапии и наружной терапии с применением эмульгентов и кератолитических средств.

Цель работы — оценить эффективность комплекса медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у горнорабочих виброопасных профессий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное одноцентровое открытое сравнительное исследование до и после проведения медико-профилактических мероприятий при поражениях кожи у горнорабочих.

В исследование включены горнорабочие виброопасных профессий ($n = 77$). Все обследуемые — мужчины в возрасте 34–60 лет ($Me = 51$), имеющие стаж работы 10–37 лет ($Me = 21$) на предприятиях с подземной добычей медно-никелевых руд ($n = 48$), подземной ($n = 6$) и открытой ($n = 7$) добычей железистых кварцитов, подземной добычей угля ($n = 16$). В исследовании приняли участие машинисты ($n = 30$), проходчики ($n = 21$), горнорабочие очистного забоя ($n = 11$), бурильщики ($n = 10$), крепильщики ($n = 2$), мастера-взрывники ($n = 2$), слесарь ($n = 1$).

Для оценки эффективности комплекса медико-профилактических мероприятий испытуемые ($n = 77$) были разделены на следующие группы:

- группа 1 — основная, $n = 28$ (пациенты, получившие разработанный комплекс медико-профилактических мероприятий в сочетании со стандартным лечением);
- группа 2 — контрольная, $n = 28$ (пациенты, получившие стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям).

Остальные пациенты ($n = 21$) выбыли из исследования в связи с выявленными противопоказаниями к озонотерапии по показателям периферической микроциркуляции (гиперемический тип перфузии).

Комплекс медико-профилактических мероприятий включал: наружные увлажняющие средства (для всех обследуемых), кератолитические средства (для пациентов со II–III степенью ксероза согласно дерматоскопическим критериям), озонотерапию (пациентам с нормоциркуляторным и спастическим типом перфузии).

Терапия ксероза кожи проводилась в зависимости от его степени тяжести. Увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) назначали наружно для всех обследуемых 2 раза в сутки на кожу кистей, голеней и стоп. Дополнительно кератолитические средства с содержанием 10% мочевины, 2% салициловой кислоты и 1% молочной кислоты наружно применяли пациенты с умеренной и тяжелой степенью ксероза 2 раз/сут на кожу кистей, голеней и стоп. При отсутствии противопоказаний проводили внутривенное введение озонированного физиологического раствора 500 мл с концентрацией озона в жидкости 1–4 мг/л тремя курсами через день с помощью установки УОТА-60-01 (ООО «Медозон», Россия).

Средний возраст ($M \pm SD$) рабочих основной группы составил 51 год ($50,68 \pm 5,22$ года; 95% ДИ 48,65–52,70), стаж работы — 22 года ($22,21 \pm 6,06$ года; 95% ДИ 19,87–24,56); средний возраст рабочих контрольной группы составил 53 года ($52,64 \pm 4,24$ года; 95% ДИ 51,00–54,29), стаж работы 21 год ($21,14 \pm 5,22$ года; 95% ДИ 19,12–23,17). Обследуемые основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и стажу.

Все испытуемые имели установленный диагноз профессионального заболевания и проходили обследование и лечение в неврологическом отделении Института общей и профессиональной патологии им. академика

⁴ Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29Н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, Перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

⁵ Приказ Минтруда России от 29.10.2021 № 767н «Об утверждении Единых типовых норм выдачи средств индивидуальной защиты и смывающих средств».

⁶ ГОСТ Р 12.4.301-2018 «Система стандартов безопасности труда. Средства индивидуальной защиты дерматологические. Общие технические условия».

РАМН А.И. Потапова ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора в период 2024–2025 гг. Согласно результатам анализа медицинской документации у обследуемых диагностированы следующие патологии профессиональной этиологии: дорсопатия у 72 (93,5%) пациентов, полинейропатия конечностей у 52 (67,5%), вибрационная болезнь у 42 (54,5%), болезни легких у 1 (1,3%), нейросенсорная тугоухость у 1 (1,3%).

Наличие у испытуемых следующих заболеваний: сахарный диабет, ожирение 3-й степени, гипертоническая болезнь 3 степени, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, нарушения свертывающей системы крови, системные аутоиммунные процессы, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования и другие соматические заболевания в состоянии декомпенсации явилось критерием исключения из исследования. Также критериями исключения являлись: непереносимость бобовых (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), аллергия на озон и компоненты наружных препаратов, применяемых в исследовании, прием лекарственных препаратов, способных исказить результаты.

Курс терапии продолжался в течение 10 сут, до и после которого пациенту проводили клинический осмотр, поляризованную дерматоскопию с использованием дерматоскопа Heine Delta 30 (Heine Optotechnik GmbH & Co. KG, Германия) и лазерную доплеровскую флоуметрию с флуоресцентной спектроскопией на аппарате «Лазма ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия).

При оценке клинической картины диагностированных заболеваний кожи по разработанной нами методике учитывали степень эритемы, интенсивность шелушения, наличие трещин, сопровождающихся жалобами на зуд, дискомфорт или боль. Учитываемым признакам присваивали количество баллов в зависимости от интенсивности проявления: от 0 (отсутствие признака) до 3 (выраженные проявления признака). Впоследствии выставляли общее количество баллов и определяли степень поражения кожи по 15-балльной шкале:

- 0–3 балла: минимальные изменения, кожа в хорошем состоянии;

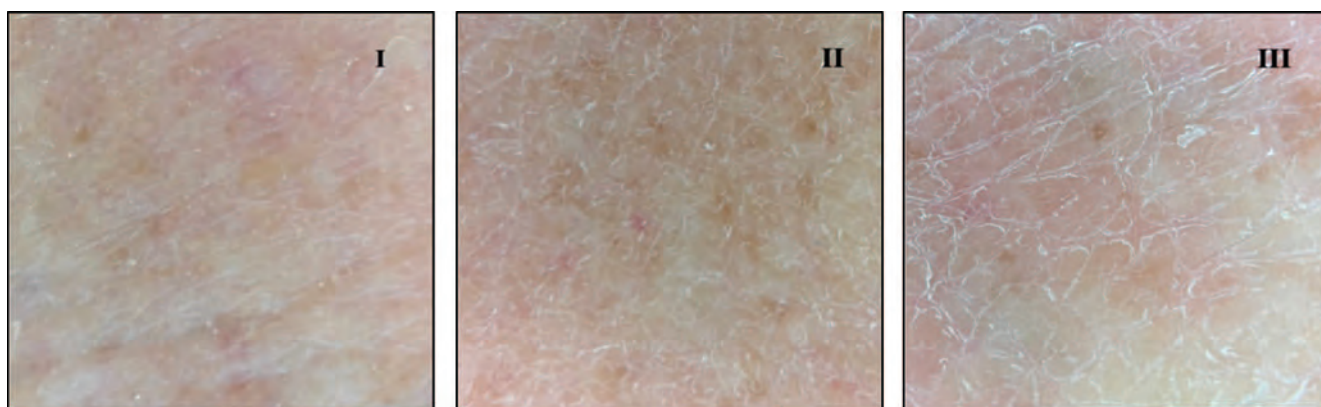
- 4–6 баллов: умеренные изменения;
- 7–9 баллов: значительные изменения кожи;
- 10–15 баллов: тяжелые поражения кожи.

Динамика степени поражений при болезнях придатков кожи и нарушениях пигментации не учитывалась в связи с невозможностью их идентификации в соответствии с выбранными клинико-диагностическими критериями (эритема, шелушение, трещины, боль, дискомфорт и зуд).

Другие эпидермальные утолщения, включающие в себя ксероз кожи кистей, встречались у обследуемых чаще всего и могли быть профессионально обусловлены, в связи с чем эффективность медико-профилактических мероприятий оценивалась путем анализа дерматоскопических признаков степени ксероза кожи кистей.

Поляризованная дерматоскопия проводилась всем испытуемым для оценки динамики степени ксероза кожи до и после медико-профилактических мероприятий на тыльной поверхности кистей в 5 точках, выбранных случайным образом, с последующим определением промежуточного результата. Дерматоскопические критерии для оценки степени тяжести ксероза (I–III степени) включали наличие чешуек (интенсивность шелушения: незначительная, умеренная, выраженная), ограничение шелушения кожными бороздами (в пределах борозд, выходящее за пределы), наличие эритемы (рис. 1) [16].

Лазерная доплеровская флоуметрия проведена всем обследуемым утром через 30 мин после пробуждения в состоянии покоя натошак при температуре воздуха в помещении 21–24 °С. Для исключения искажений регистрируемых сигналов за 3 ч до исследования пациента просили отказаться от курения, употребления кофе и чая. Лазерная доплеровская флоуметрия проведена при нормальном уровне артериального давления (в диапазоне от 101/61 до 139/89 мм рт. ст.), измеренного за 15 мин до исследования на левом плече стандартной методикой механическим тонометром (метод Короткова), за 12 ч до исследования пациент не принимал гипотензивные препараты и другие лекарственные средства. Во время процедуры испытуемый находился в положении сидя, правое предплечье



Снимки выполнены авторами

Рис. 1. Дерматоскопические признаки степени ксероза кожи: I степень — незначительное шелушение, ограниченное кожными бороздами; II степень — умеренное шелушение, выходящее за пределы кожных борозд; III степень — выраженное пластинчатое шелушение, выходящее за пределы кожных борозд, эритема от светлорозового до розового цвета

располагалось на столе на уровне сердца, анализатор свободно крепился ремешком на ладонную поверхность дистальной фаланги третьего пальца правой кисти. Измерение ЛДФ-сигнала проводилось 10 мин, в течение этого времени пациента просили не разговаривать и не совершать активных движений.

Основным результатом флоуметрии является показатель микроциркуляции в относительных перфузионных единицах (пф. ед.), математически его можно выразить в виде формулы:

$$\text{ПМ} = K \times N_{\text{эп}} \times V_{\text{ср}}, \quad (1)$$

где ПМ — показатель микроциркуляции, K — коэффициент пропорциональности, $N_{\text{эп}}$ — количество эритроцитов, $V_{\text{ср}}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемой области.

По данным ПМ определяется тип перфузии: нормоциркуляторный, спастический, гиперемический⁷ [13]. Спектроскопия реализуется низкоинтенсивным лазерным излучением и позволяет оценить флуоресценцию кофермента восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) с последующим подсчетом показателя окислительного метаболизма (ПОМ). Увеличение амплитуды флуоресценции НАДН ($A_{\text{НАДН}}$) в ткани происходит при снижении антиоксидантной защиты и митохондриального дыхания. Показатель окислительного метаболизма обратно пропорционален $A_{\text{НАДН}}$ и прямо пропорционален нутритивному микрокровотоку ($M_{\text{нутр}}$). В свою очередь, $M_{\text{нутр}}$ зависит от среднего арифметического значения показателя микроциркуляции ($M_{\text{пм}}$) и определяется пассивными (Ас, Ад) и активными (Ам, Ан) факторами регуляции микрокровотока [17]:

$$M_{\text{нутр}} = \frac{M_{\text{пм}} \times \text{Ам}}{\text{Ан} + \text{Ас}}.$$

Пассивные регулирующие факторы реализуют продольные колебания кровотока и формируются вне системы микроциркуляции: пульсовая волна со стороны артерий (сердечный спектр, Ас) и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен (дыхательный спектр, Ад). Активные механизмы регуляции микрокровотока организуют поперечные колебания и обусловлены эндотелиальными (Аэ), миогенными (Ам) и нейрогенными (Ан) механизмами регуляции тонуса сосудов⁸.

Статистическая обработка проведена общепринятыми статистическими методами при использовании программных пакетов Microsoft Excel 2018 и StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера — Пирсона. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались

границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для корректного сравнения одних и тех же показателей из групп с нормальным и ненормальным распределением данных количественные параметры описывались с помощью медианы (M_e) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3] с помощью критерия Уилкоксона. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t -критерий Стьюдента. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем обследуемым ($n = 77$) проведены клинический осмотр, дерматоскопия, лазерная доплеровская флоуметрия с флуоресцентной спектроскопией.

В результате клинического осмотра среди всех обследованных заболевания кожи диагностированы у 57 (74%) горнорабочих, среди которых: другие эпидермальные утолщения у 33 (42,9%) рабочих, болезни придатков кожи у 29 (37,7%), аллергодерматозы у 9 (11,7%), инфекционные болезни кожи у 5 (6,5%), папуло-сквамозные дерматозы у 5 (6,5%), фоточувствительные дерматозы у 2 (2,6%), нарушения пигментации у 1 (1,3%) пациента.

Во время осмотра пациентов из основной группы (при осуществлении разработанного комплекса медико-профилактических мероприятий в сочетании со стандартным лечением) наблюдали положительную динамику в виде уменьшения интенсивности эритемы, степени шелушения, частичной эпителизации трещин и эксфолиаций, пациенты отмечали уменьшение или регресс боли, зуда и дискомфорта. При осмотре пациентов из группы контроля, получивших стандартное лечение, также фиксировалась положительная динамика, однако в ряде случаев она была менее значима или отмечалось незначительное ухудшение кожного патологического процесса, что, вероятно, связано с отсутствием в назначениях лечащими врачами эмолентов с учетом минимальных изменений кожи. Следует отметить, что у горнорабочих, участвующих в исследовании, тяжелых поражений кожи диагностировано не было.

Степень тяжести поражения кожи при диагностированных заболеваниях для удобства анализа динамики оценивалась в 0–15 баллов. У 16 обследованных из основной группы выявлены заболевания кожи (за исключением болезней придатков кожи и нарушений пигментации) с величиной степени поражения кожи (по 15-балльной шкале) $5,94 \pm 1,73$ (95% ДИ [5,02; 6,86]) до терапии и $2,62 \pm 1,36$ (95% ДИ [1,90; 3,35]) после применения лечебных мероприятий ($p < 0,001$). В группе контроля заболевания кожи диагностированы у 15 человек со степенью поражения $4,60 \pm 1,64$ балла (95% ДИ [3,69; 5,51]) до лечения и $3,20 \pm 1,86$ (95% ДИ [2,17; 4,23]) после терапии ($p = 0,004$) (рис. 2).

⁷ Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд. стереотип. М.: ЛЕНАНД; 2022.

⁸ Там же.

Дерматоскопия в режиме поляризации выполнена пациентам из основной и контрольной групп ($n = 56$) (табл. 1). В процессе анализа дерматоскопических проявлений ксероза в динамике с помощью критерия Уилкоксона в основной группе отмечали статистически значимое уменьшение его степени ($p < 0,001$) (табл. 1).

При проведении лазерной доплеровской флоуметрии среди всех обследованных ($n = 77$) у 34 (44,2%) пациентов определен спастический тип перфузии, нормоциркуляторный тип идентифицировали у 22 (28,6%) человек, гиперемический — у 21 (27,3%). Ввиду вазодилатирующего эффекта озонотерапии пациенты с гиперемическим типом микроциркуляции были исключены из исследования. Для анализа эффективности комплекса медико-профилактических мероприятий проведена оценка показателя микроциркуляции (ПМ), амплитуды флуоресценции восстановленного никотинамидадениндинуклеотида ($A_{\text{НАДН}}$) и показателя окислительного метаболизма (ПОМ).

У пациентов из основной группы при определении ПМ ($p = 0,004$), $A_{\text{НАДН}}$ ($p < 0,002$) (критерий Уилкоксона) и ПОМ ($p < 0,001$) (парный t -критерий Стьюдента) в динамике отмечали статистически значимые изменения. Среди обследованных из основной группы, получивших комплекс медико-профилактических мероприятий, регистрировались увеличение медианных значений ПМ (15,23 и 18,33), снижение $A_{\text{НАДН}}$ (0,86 и 0,67), рост средних значений ПОМ ($5,16 \pm 2,19$ и $6,36 \pm 1,98$). При этом в контрольной группе при анализе ПМ ($p = 0,614$), $A_{\text{НАДН}}$ ($p = 0,210$) и ПОМ ($p = 0,081$) в динамике не удалось выявить статистически значимых изменений. (табл. 2).

По итогам проведения ЛДФ динамика ПМ в основной группе после применения озонотерапии обусловлена улучшением микроциркуляции вследствие вазодилатирующего эффекта озона, что также подтверждается другими исследованиями на животных и при иных патологиях [18–20]. Статистически значимое увеличение ПОМ в сочетании со снижением $A_{\text{НАДН}}$ (в результате усиления окисления НАДН в ходе окислительного фосфорилирования) в основной группе по сравнению с контрольной после курса системной озонотерапии обусловлено восстановлением функционирования антиоксидантной системы

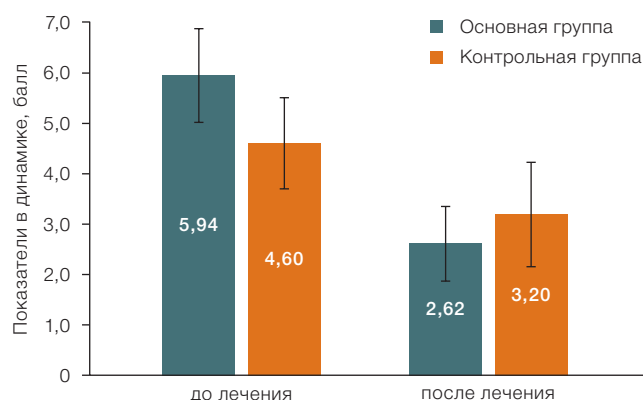


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Динамика интенсивности диагностированных поражений кожи (по 15-балльной шкале) до и после медико-профилактических мероприятий у основной и контрольной групп

и митохондриального дыхания по результатам флуоресцентной спектроскопии [17].

Данное исследование может быть ограничено неконтролируемым влиянием психоэмоционального состояния пациента на результаты при использовании метода ЛДФ. Вариативность показателей, связанных с психоэмоциональным состоянием испытуемых, влиянием положения пациента, температуры воздуха в помещении, особенностями аппаратуры, снижена формированием одинаковых условий при исследовании и объемом выборки обследуемых.

Эффективность применения наружной терапии в виде эмоленов и кератолитических средств при ксерозе кожи доказана зарубежными и российскими авторами, при этом эффективность увлажняющих средств отмечается и при других заболеваниях кожи [1, 14–16]. В отечественной литературе представлено множество публикаций об эффективности наружного использования озонкислородной газовой смеси, озонированной дистиллированной воды и разнообразных методов системного применения озона при инфекционных и аутоиммунных поражениях кожи, аллергодерматозах, дерматозах [21–23]. Отмечена эффективность озонотерапии при лечении и профилактике вибрационной болезни

Таблица 1. Результаты поляризованной дерматоскопии кожи до и после медико-профилактических мероприятий

Степень ксероза	Основная группа*		Контрольная группа*	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
0	42,9 (24,5–62,8)	71,4 (51,3–86,8)	53,6 (33,9–72,5)	53,6 (33,9–72,5)
I	25,0 (10,7–44,9)	21,4 (8,3–41,0)	17,9 (6,1–36,9)	28,6 (13,2–48,7)
II	28,6 (13,2–48,7)	7,1 (0,9–23,5)	25,0 (10,7–44,9)	14,3 (4,0–32,7)
III	3,6 (0,1–18,3)	0	3,6 (0,1–18,3)	3,6 (0,1–18,3)

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде относительных величин и 95% доверительных интервалов; * — p -значение в критерии Уилкоксона для основной группы $<0,001$, для контрольной $p = 0,317$.

Таблица 2. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии с флуоресцентной спектроскопией до и после медико-профилактических мероприятий

Показатели	Основная группа (n = 28)			Контрольная группа (n = 28)		
	До терапии	После терапии	Уровень ста- тистической значимости, p	До терапии	После терапии	Уровень ста- тистической значимости, p
ПМ, пф.ед. ¹	15,23 [13,28; 20,94]	18,33 [14,29; 21,96]	0,004	15,88 [13,56; 20,44]	14,73 [13,49; 20,36]	0,614
A _{НАДН} , о.е. ¹	0,86 [0,71; 0,99]	0,67 [0,58; 0,88]	0,002	0,93 [0,82; 1,01]	0,98 [0,89; 1,04]	0,210
ПОМ, о.е. ²	5,16 ± 2,19 (4,31–6,01)	6,36 ± 1,98 (5,60–7,13)	<0,001	4,94 ± 1,20 (4,48–5,41)	4,40 ± 1,22 (3,93–4,88)	0,081

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: ¹ данные представлены в виде медианы и интерквартильного разброса (Me [Q₁; Q₃]), p-значение в критерии Уилкоксона; ² данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартных отклонений с 95% доверительным интервалом (M ± SD (95% ДИ)); p-значение в парном t-критерии Стьюдента; ПМ — показатель микроциркуляции; A_{НАДН} — амплитуды флуоресценции НАДН; ПОМ — показатель окислительного метаболизма.

у горнорабочих по результатам лабораторных и функциональных исследований, однако в этих работах не проводилась оценка состояния кожных покровов [24, 25]. Зарубежные авторы отмечают эффективность озонотерапии при лечении заболеваний кожи и опорно-двигательного аппарата, но обращают внимание на недостаточное количество исследований по данной теме. В публикациях имеются разрозненные сведения о методах применения озона, дозировках, долгосрочной эффективности и безопасности его использования [26, 27].

Применение озонотерапии при поражениях кожи у горнорабочих виброопасных профессий является актуальным, учитывая информацию из литературы о применении озона при заболеваниях кожи и при вибрационной болезни в отдельности. Полученные нами данные не противоречат результатам проведенных ранее исследований и дополняют их в аспекте профессиональной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный комплекс медико-профилактических мероприятий продемонстрировал эффективность при поражениях кожи и подкожной клетчатки, индуцированных комплексом производственных факторов, воздействующих на горнорабочих виброопасных профессий. Полученные результаты показали положительное воздействие разработанного комплекса мероприятий на состояние морфофункциональных

структур кожи и подкожной клетчатки. Объективные и субъективные проявления поражений кожи, диагностированных в ходе исследования, улучшились в среднем на 55,89% в основной группе и на 30,43% в группе контроля, показатель микроциркуляции в основной группе увеличился на 20,35%, при этом в группе контроля он незначительно уменьшился (на 7,24%). Данные показатели указывают на более значимое уменьшение клинических проявлений поражений кожи в основной группе по сравнению с группой контроля, а также на улучшение кожного микрокровотока в основной группе обследуемых.

Поражения эпидермиса на ранних стадиях являются легко диагностируемыми и потенциально обратимыми, в отличие от сосудисто-неврогенных поражений дермы. Полученные данные подтверждают необходимость своевременной диагностики ксероза кожи и использования наружных средств для лечения и профилактики поражений эпидермиса у горнорабочих с целью предотвращения более тяжелых заболеваний кожи и улучшения качества жизни. При этом уменьшение сухости является важным аспектом для лечения большинства болезней кожи, что также обеспечивает эффективность мероприятий относительно других заболеваний кожи.

Разработанный комплекс медико-профилактических мероприятий может быть реализован в дополнение к традиционным методам при лечении и профилактике поражений кожи у рабочих горнодобывающей промышленности.

Литература / References

1.

Яцына ИВ, Астахова ИВ. Анализ формирования поражений кожи и организации медико-профилактических мероприятий у рабочих горнодобывающей промышленности. *Медицина труда и экология человека*. 2025;3:22–38. Yatsyna IV, Astakhova IV. Analysis of skin lesion formation and organisation of medical and preventive measures

in workers of mining industry. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2025;323–38 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2411-3794-10.24412/2411-3794-2025-10302>

2.

Dear K, Toholka R, Nixon R. Occupational skin disease in mining: an Australian case series. *Arch Environ Occup*

328

EXTREME MEDICINE | 2026, VOLUME 28, No 2

- Health*. 2021;76(8):504–10.
<https://doi.org/10.1080/19338244.2020.1857674>
3. Mu L, Sun A, Chen Y, Chen H, Li J, Linghu B, et al. Vascular response to the microcirculation in the fingertip by local vibration with varied amplitude. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1197772.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1197772>
 4. Ture HY, Lee NY, Kim NR, Nam EJ. Raynaud's Phenomenon: A Current Update on Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Treatment. *Vasc Specialist Int*. 2024;40:26.
<https://doi.org/10.5758/vsi.240047>
 5. Уфимцева МА, Николаева КИ, Береснева ТА, Мыльникова ЕС, Шубина АС, Сорокина КН и др. Современный подход к диагностике профессиональных болезней кожи у работников промышленных предприятий Свердловской области. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;2.
Ufimtseva MA, Nikolaeva K.I, Beresneva TA, Mylnikova ES, Shubina AS, Sorokina KN, et al. Modern approach to the diagnosis of occupational skin diseases in workers of industrial enterprises of the Sverdlovsk region. *Modern problems of science and education*. 2021;2 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/spno.30580>
 6. Берг АВ, Пенина ГО. Клинико-функциональная характеристика лиц с ограниченными возможностями вследствие болезней периферической нервной системы в трудоспособном возрасте. *Клиническая медицина*. 2021;99(2):108–14.
Berg AV, Penina GO. Clinical and functional characteristics of disabled people due to diseases of the peripheral nervous system at working age. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(2):108–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-2-108-114>
 7. Hu HY, Zhang B, Yang LY, Zhou L, Wang Y, Wang F. PAHs exposure and its association with oxidative stress and neurotransmitter levels in coal miners. *Chinese Journal of Occupational Health and Occupational Diseases*. 2022;40(10):727–32.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20210315-00150>
 8. Ullah I, Zahid M, Jawad M, Arsh A. Assessment of DNA damage and oxidative stress among traffic conductors and coal miners. *Pak J Med Sci*. 2021;37(2):499–502
<https://doi.org/10.12669/pjms.37.2.2848>
 9. Жеглова АВ. Методология оценки профессионального риска работающих при воздействии физических факторов. *Гигиена и санитария*. 2021;100(9):975–79.
Zheglova AV. Improving the Methodology for assessing occupational risk in Workers under the Influence of Physical Factors. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021;100(9):975–79 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-975-979>
 10. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladăcenco O, Roza E, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5938.
<https://doi.org/10.3390/ijms23115938>
 11. Мезенцев ЮА, Осипова ОА. Обзор современной информации о влиянии оксидативного стресса на преждевременное старение. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;5:249–69.
Mezentsev YA, Osipova OA. Review of current information impact of oxidative stress on premature aging. *Current problems of health care and medical statistics*. 2022;5:249–69 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-5-249-269>
 12. Szebényi J, Légrádi M, Németh C, Joura MI, Gyulai R, Lengyel Z. Dermatoskopie entzündlicher Hauterkrankungen [Dermoscopy of inflammatory skin diseases]. *Die Dermatologie*. 2023;74(4):232–42.
<https://doi.org/10.1007/s00105-023-05122-9>
 13. Kralj L, Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals: Current applications and limitations. *Front Physiol*. 2023;13:1076445.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1076445>
 14. Proksch E, Berardesca E, Misery L, Engblom J, Bouwstra J. Dry skin management: practical approach in light of latest research on skin structure and function. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(7):716–22.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1607024>
 15. Fluhr JW, Muguet V, Christen-Zaech S. Restoring Skin Hydration and Barrier Function: Mechanistic Insights Into Basic Emollients for Xerosis Cutis. *Int J Dermatol*. 2025;64(1):5–12.
<https://doi.org/10.1111/ijd.17790>
 16. Hu SC, Lin CL, Yu HS. Dermoscopic assessment of xerosis severity, pigmentation pattern and vascular morphology in subjects with physiological aging and photoaging. *Eur J Dermatol*. 2019;29(3):274–80.
<https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3555>
 17. Luo X, Li R, Yan LJ. Roles of Pyruvate, NADH, and Mitochondrial Complex I in Redox Balance and Imbalance in β Cell Function and Dysfunction. *J Diabetes Res*. 2015;2015:512618.
<https://doi.org/10.1155/2015/512618>
 18. VOLGAMEDSCIENCE. Сборник тезисов по итогам VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород; 2020. VOLGAMEDSCIENCE. Conference proceedings of the VI All-Russian conference of young scientists and students with international participation. Nizhniy Novgorod; 2020 (In Russ.).
 19. Перетягин СП, Стручков АА, Костина ОВ, Мартусевич АК, Погодин ИЕ, Соловьёва АГ и др. Озонотерапия как дополнительный метод в комплексном лечении ожоговой болезни. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2022;9(1–2):18–34.
Peretyagin SP, Struchkov AA, Kostina OV, Martusevich AK, Pogodin IE, Solov'eva AG i dr. Ozonoterapiya kak dopolnitel'nyi metod v kompleksnom lechenii ozhogovoi bolezni. *Ozone therapy as an additional method in the comprehensive treatment of burn injury. Bioradicals and Antioxidants*. 2022;9(1–2):18–34 (In Russ.).
EDN: KWMJGA
 20. Куликов АГ. Озонотерапия: микрогемодинамические аспекты. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;11(3):3–8.
Kulikov AG. Ozonotherapy: microhemodynamical aspects. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2012;11(3):3–8 (In Russ.).
EDN: PGPCGF
 21. Кошелева ИВ, Биткина ОА, Першина КС, Контрощикова КН, Биткина ЕВ. Обзор современного мирового опыта применения озонотерапии в дерматологии. *Фарматека*. 2024;31(5):46–52.
Kosheleva IV, Bitkina OA, Pershina KS, Kontorshchikova KN, Bitkina EV. Review of modern world experience of using ozone therapy in dermatology. *Farmateka*. 2024;31(5):46–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.5.46-52>
 22. Красавина ЕК, Яцына ИВ. Коррекция цитохимических изменений у больных с профессиональными аллергодерматозами. *Медицина труда и промышленная экология* 2019;59(9):661–2.
Krasavina EK, Yatsyna IV. Correction of cytochemical changes in patients with occupational allergodermatosis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(9):661–2 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-661-662>

23. Олисова ОЮ, Севергина ЛО, Мартыненко ДМ, Коган ЕА, Демура ТА. Роль озонотерапии в лечении хронических дерматозов, ассоциированных с COVID-19 инфекцией. *Эффективная фармакотерапия*. 2025;21(30):20–8. Olisova OY, Severgina LO, Martynenko DM, Kogan EA, Demura TA. The role of ozone therapy in the treatment of dermatoses associated with COVID-19. *Effective Pharmacotherapy*. 2025;21(30):20–8 (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-30-20-28>
24. Мирютова НФ, Зайцев АА, Паначева ЛА, Заикина ЕА. Эффективность лечебного применения физических факторов при вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;3:59–64. Miryutova NF, Zaitsev AA, Panacheva LA, Zaikina EA. Efficiency of therapeutically applied physical factors for vibration disease caused by exposure to local vibration (review of literature). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;3:59–64 (In Russ.). EDN: YGBNXH
25. Гигиеническая наука и практика в решении вопросов обеспечения санэпидблагополучия населения в центральных регионах России. Материалы конференции. Липецк; 2003. Hygienic science and practice in solving the issues of sanitary and epidemiological well-being of the population in the central regions of Russia. Conference proceedings. Lipetsk; 2003 (In Russ.).
26. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J*. 2023;20(6):2376–85. <https://doi.org/10.1111/iwj.14060>
27. Modena DAO, Ferreira RC, Froes PM, Rocha KC. Ozone Therapy for Dermatological Conditions: A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):65–73. PMID: 35642231

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Яцына И.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Астахова И.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Об авторах:

Яцына Ирина Васильевна, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8650-8803>

Астахова Ирина Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0340-9314>



Научно-практический рецензируемый журнал
ФМБА России
extrememedicine.ru