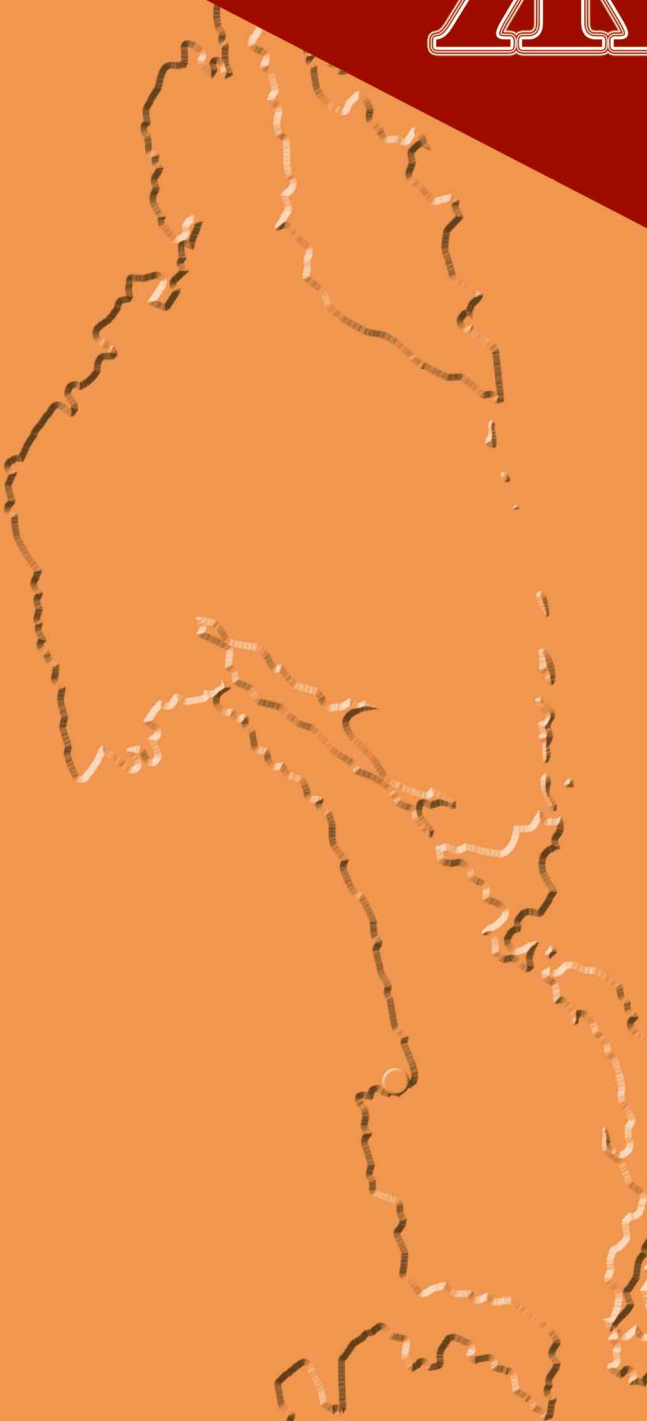


Тихоокеанский Медицинский Журнал

2025, № 1

- 
- АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОКЛИМАТИЧЕСКОГО КОМФОРТА ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
 - БИОПЛЕНКИ НА ИЗДЕЛИЯХ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ: МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ И СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ
 - ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HIF-1A- И HIF-2A-ИММУНОПОЗИТИВНЫХ НЕЙРОНОВ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У СТАРЫХ КРЫС ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА
 - РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* В РИСКЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
 - СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИЕЛИНИЗИРОВАННЫХ ПЕРИАРТЕРИАЛЬНЫХ НЕРВОВ ЯИЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА НА ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА
 - МАЛЯРИЯ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ С ОПИСАНИЕМ СЛУЧАЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

Тихоокеанский медицинский журнал

2025, № 1 (99)

Январь–март 2025 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор **Шуматов В.Б.**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора **Маркелова Е.В.**, д-р мед. наук, проф., **Черток В.М.**, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **Калиниченко С.Г.**, д-р мед. наук, проф.

Ответственный секретарь **Кабалык М.А.**, канд. мед. наук, доц.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Беседнова Н.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)

Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Хабаровск)

Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Смоленск)

Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф. (Омск)

Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)

Пиголкин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Кожеников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Полевщиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

Рыжовский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций: ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4. тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор **В.Б. Шуматов**

Зав. редакцией **Е.П. Каргалова**

Редактор **Е. Верниковская**

Верстальщик **Н.В. Зиновьева**

Корректор **Л.А. Зелексон**

Подписано в печать 18.03.2025

Дата выхода в свет 25.03.2025.

Печать офсетная. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 13.

Заказ № 38181. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство "Триада":

пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь,

170034, Российская Федерация.

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgtmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, оформление макета, 2025

Pacific Medical Journal

2025, No. 1

October–December, 2025

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS

Deputy editors-in-chief *Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof., *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Prof.

Editorial secretary *Kabalyk M.A.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Besednova N.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Chazova I.E., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Chernyak B.A., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Dyuizen I.V., MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Geltser B.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Kolosov V.P., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

Kovtun O.P., MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, Russia)

Kozlov R.S., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

Kuchma V.R., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Marinkin I.O., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

Nezvorova V.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Obuhova T.M., MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

Pavlov V.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, Russia)

Pigolkin Yu.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Shumatova T.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Stegny K.V., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Stonik V.A., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Trankovskaya L.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Luchaninova V.N., MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Markelova E.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Perelman Yu.M., MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

Polevshchikov A.V., PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Ryzhavsky B.Ya., MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

International editorial council

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Editorial council

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Belevsky A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Botvinkin A.D., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Chumakova G.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Davidovich I.M., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Gorovoy P.G., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Khotimchenko Yu.S., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Kozhevnikov V.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University
(2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation;
Phone: +7 (423) 242-97-78)

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai (2, 1st Morskaya Str., Vladivostok, 690007, RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584

Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print September 18.03.2025
Publication date September 25.03.2025
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 38181.
Edition 1000 copies

Printed by Publishing House Triada, Ltd.
9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.

Price Free

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, layout, 2025

Обзоры

- Шевченко О.В., Шуматов В.Б., Елисеева Е.В., Юрьева К.А., Медков М.А., Белобелецкая М.В.
Обзор современных разработок в области X-лучевой фотодинамической терапии 5
- Емельянов В.Н., Вирко В.А., Огнedyuk А.А.
Биопленки на изделиях медицинского назначения: механизмы образования и способы профилактики 10
- Невзорова В.А., Богданов Д.Ю., Кондрашова Н.М., Назаренко Д.А., Лебедев С.В., Кныш С.В., Яковец Р.А., Богату В.Ф., Плотников Д.С.
Проведение дистанционного мониторингирования артериального давления у жителей Приморского края с очень высоким сердечно-сосудистым риском: обоснование, цели и дизайн исследования 16
- Мартынова А.В., Ускова С.С.
Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам и дезинфицирующим веществам (обзор литературы) 22
- Ивачев А.С., Митрошин А.Н., Макаров А.Г., Ивачева Н.А., Киселев В.Е., Давыдова А.А.
Коморбидный фон у больных грыжами передней брюшной стенки 27

Оригинальные исследования

- Коцюба А.Е., Черток В.М., Романова Т.Е.
Особенности распределения HIF-1 α - и HIF-2 α - иммуно-позитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда 34
- Валикова О.В., Здор В.В., Маркелова Е.В., Чепурнова Н.С., Невежкина Т.А.
Роль полиморфизма генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* в риске развития синдрома поликистозных яичников 40
- Грицина О.П., Яценко А.К., Транковская Л.В., Дыняк Г.С., Тарасенко Г.А., Шерстнёва Е.П.
Анализ показателей биоклиматического комфорта Дальневосточного федерального округа 45
- Храпунова И.А., Костинов М.П., Магомедова Н.А., Линок А.В., Локтионова М.Н., Черданцева М.А., Крупина А.А., Поддубиков А.А.
Уровень специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В в группах медицинских работников с разным риском парентерального инфицирования вирусным гепатитом В 51
- Жарова Н.В., Жариков Ю.О., Жаров Н.А., Савельев Г.А., Бабарзай Ф., Орлюк М.А., Анискин Д.А., Жарикова Т.С.
Сравнительная характеристика миелинизированных периаартериальных нервов яичников человека на этапах онтогенеза 59
- Черненко И.Н., Шевченко О.В., Грищенко Д.Н., Медков М.А., Маркелова Е.В.
Оценка цитотоксичности биостеклов, допированных бором или висмутом и полученных разными способами 66
- Рыбаков И.А., Мельникова А.Н., Александрова О.Ю.
Результаты изучения уровня готовности к участию в профилактических программах работников различных профессиональных групп 70
- Данилов А.В., Невзорова В.А., Аргунова А.Н., Соловьева Ю.А.
Вопросы использования генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме по данным клиники Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова 76

Reviews

- Shevchenko O.V., Shumatov V.B., Eliseeva E.V., Yuryeva K.A., Medkov M.A., Belobeletskaia M.V.
Review of modern advances in X-ray photodynamic therapy 5
- Yemelyanov V.N., Virko V.A., Ognedyuk A.A.
Biofilms on medical devices: Formation mechanisms and prevention techniques 10
- Nevzorova V.A., Bogdanov D.Yu., Kondrashova N.M., Nazarenko D.A., Lebedev S.V., Knysh S.V., Yakovets R.A., Bogatu V.F., Plotnikov D.S.
Remote blood pressure monitoring in residents of Primorsky Krai at very high cardiovascular risk: Rationale, aims, and study design 16
- Martynova A.V., Uskova C.S.
Biofilms on medical devices: Resistance of *Enterococcus* bacteria to disinfectants (literature review) 22
- Ivachev A.S., Mitroshin A.N., Makarov A.G., Ivacheva N.A., Kiselyov V.E., Davydova A.A.
Comorbid background of patients with anterior abdominal wall hernias 27

Original Researches

- Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Romanova T.E.
Distribution features of HIF-1 α - and HIF-2 α -immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction 34
- Valikova O.V., Zdor V.V., Markelova E.V., Chepurnova N.S., Nevezhkina T.A.
The role of polymorphism of the *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* genes in the risk of developing polycystic ovarian syndrome 40
- Gritsina O.P., Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V., Dynayk G.S., Tarasenko G.A., Sherstneva E.P.
Analysis of bioclimatic comfort indicators of the Far Eastern Federal District 45
- Khrapunova I.A., Kostinov M.P., Magomedova N.A., Link A.V., Loktionov M.N., Cherdantsev M.A., Krupina A.A., Poddubikov A.A.
Level of specific immunoglobulin to hepatitis B virus core antigen in groups of health care workers with different risk of parenteral viral hepatitis B infection 51
- Zharova N.V., Zharikov Yu.O., Zharov N.A., Savelyev G.A., Babarzai F., Orliuk M.A., Aniskin D.A., Zharikova T.S.
Comparative analysis of myelinated periaarterial nerves of human ovaries at different stages of ontogenesis 59
- Chernenko I.N., Shevchenko O.V., Grishenko D.N., Medkov M.A., Markelova E.V.
Cytotoxicity evaluation of bioglasses doped with boron or bismuth and synthesized by different methods 66
- Rybakov I.A., Melnikova A.N., Aleksandrova O.Y.
Results of studying the willingness of employees from different professional groups to participate in prevention programs 70
- Danilov A.V., Nevzorova V.A., Argunova A.N., Soloveva Yu.A.
Issues in the use of genetically engineered biologic agents for severe bronchial asthma: data from the Clinic of Northeastern Federal University 76

Наблюдения из практики

- Шульга И.В., Ежова Т.С., Антонов М.В., Белов С.А.
Случай нестандартного течения трансплантации почки 82
- Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Захарова Г.А., Ермоленко А.В.,
Верхотурова В.И., Павлюк М.В., Гафарова О.В., Лихонина О.Н.,
Туманова Н.С., Фрол О.С.
Малярия в Приморском крае с описанием случая
эффективной терапии 86
- Калинский П.П., Попов А.Ф., Калинский Д.П., Иванис В.А.,
Егорова М.И., Чернякова А.Ю., Туманова Н.С.
Очаговая форма клещевого энцефалита на фоне острого
нарушения мозгового кровообращения 90
- Белов С.А., Пак А.В., Григорюк А.А.
Применение мультиспиральной компьютерной томографии
на этапах медицинской эвакуации
(клиническое наблюдение) 94

Юбилей

- Александр Валентиновичу Кропотову 98
- Сухановой Галине Ивановне 99

Practice Observations

- Shul'ga I.V., Ezhova T.S., Antonov M.V., Belov S.A.
Case of abnormal course of kidney transplantation 82
- Popov A.F., Kolpakov S.L., Zakharova G.A., Ermolenko A.V.,
Verkhoturova V.I., Pavlyuk M.V., Gafarova O.V., Likhonina O.N.,
Tumanova N.S., Frol O.S.
Malaria in Primorsky Krai:
A case of effective therapy 86
- Kalinskiy P.P., Popov A.F., Kalinskiy D.P., Ivanis V.A.,
Egorova M.I., Chernyakova A.Y., Tumanova N.S.
Focal form of tickborne encephalitis affected
by acute cerebrovascular disorders 90
- Belov S.A., Pak A.V., Grigoryuk A.A.
Multispiral computed tomography
during medical evacuation
(clinical observation) 94

Anniversaries

- Alexander Valentinovich Kropotov 98
- Sukhanova Galina Ivanovna 99

УДК 616-085.849.19

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-5-9



Обзор современных разработок в области X-лучевой фотодинамической терапии

О.В. Шевченко¹, В.Б. Шуматов¹, Е.В. Елисеева¹, К.А. Юрьева¹, М.А. Медков², М.В. Белобелецкая²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

Дополнением к традиционному методу фотодинамической терапии выступает разработка и применение фотосенсибилизаторов, возбуждающихся высокоэнергетическими X-лучами. Применение таких материалов способно обойти серьезный недостаток фотодинамической терапии – лечение поверхностно расположенных опухолей, доступных для лазера. В обзоре представлены современные достижения относительно способов получения, безопасности и эффективности биодоступных соединений для фотодинамической терапии, индуцированной X-лучами. Определены потенциал и перспективы будущего применения таких конструкций в клинической практике.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, X-лучи, клеточные линии, опухолевые клетки

Поступила в редакцию: 14.01.2025. Получена после доработки: 19.01.2025. Принята к публикации: 31.01.2025

Для цитирования: Шевченко О.В., Шуматов В.Б., Елисеева Е.В., Юрьева К.А., Медков М.А., Белобелецкая М.В. Обзор современных разработок в области X-лучевой фотодинамической терапии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-5-9

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Вячеславовна – научный сотрудник Междисциплинарного лабораторного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-3113-3995; тел.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgmu.ru

Review of modern advances in X-ray photodynamic therapy

O.V. Shevchenko¹, V.B. Shumatov¹, E.V. Eliseeva¹, K.A. Yuryeva¹, M.A. Medkov², M.V. Belobeletskaya²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Institute of Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

The development and application of photosensitizers excited by high-energy X-rays represent an addition to the standard method of photodynamic therapy. The use of such materials can overcome a serious disadvantage of photodynamic therapy, i.e., a treatment of superficially located tumors accessible to laser. This review presents current advances in the production methods, safety, and effectiveness of bioavailable compounds for X-ray-induced photodynamic therapy. The potential and prospects for the future application of such constructs in clinical practice are determined.

Keywords: photosensitizer, photodynamic therapy, X-rays, cell lines, tumor cells

Received 14 January 2025; Revised 19 January 2025; Accepted 31 January 2025

For citation: Shevchenko O.V., Shumatov V.B., Eliseeva E.V., Yuryeva K.A., Medkov M.A., Belobeletskaya M.V. Review of modern advances in X-ray photodynamic therapy. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-5-9

Corresponding author: Olga V. Shevchenko – researcher at the Multidisciplinary laboratory center of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-3113-3995; tel.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgmu.ru

Традиционным методом лечения рака по-прежнему остается хирургическая резекция, зачастую дополняемая химиотерапией или лучевой терапией [1]. Однако эти вспомогательные методы имеют ряд серьезных побочных эффектов, а высокие дозы X-лучей вызывают повреждение нормальных тканей. В связи с этим научный интерес представляет изучение новых терапевтических методик. Преимущества метода фотодинамической терапии (ФДТ) заключаются в сравнительно меньшей инвазивности, более коротком необходимом времени лечения и высокой селективности препаратов к опухолевым клеткам [2]. Определены три ключевых фактора для проведения

эффективной ФДТ: применяемый препарат – фотосенсибилизатор (ФС), источник излучения и уровень генерируемых активных форм кислорода (АФК) [2].

Известно, что фотосенсибилизатор при облучении длиной волны (λ) света, соответствующей максимуму поглощения ФС, продуцирует цитотоксические АФК, а именно синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), что приводит к апоптозу или некрозу опухолевых клеток [2]. Однако диапазон таких длин волн расположен в ультрафиолетовой (10–390 нм) или видимой (390–770 нм) областях спектра, которые характеризуются ограниченной проникаемостью в биологические ткани (< 5 мм), что обуславливает возможность применения ФДТ только

для лечения опухолей в поверхностных областях тканей и затрудняет выполнение неинвазивного лечения глубоких или объемных опухолей [2, 3].

X-лучи представляют электромагнитную волну высокой проникающей способности в сравнении с ультрафиолетовым, видимым или ближним инфракрасным светом [4]. Разработаны методики применения X-лучей как источника возбуждающего света для фотодинамической терапии (Х-ФДТ) [4–6]. Однако большинство фотосенсибилизаторов (ФС) не способны напрямую поглощать энергию X-лучей [7].

В настоящей работе приведен критический анализ исследований новых материалов, их биологических свойств и потенциала применения в Х-ФДТ, а также дальнейшие перспективы развития и становления этого направления лучевой терапии.

Одним из способов решения задачи по неспособности ФС поглощать высокоэнергетические X-лучи непосредственно от источника является создание и применение люминесцентных наночастиц-сцинтилляторов (X-ray excited luminescent nanoparticles, XLNP), которые используются в качестве преобразователей энергии высокоэнергетических фотонов X-лучей в низкоэнергетические фотоны (рис. 1). К этим последним относятся ультрафиолет (УФ)/видимый свет, возбуждающие ФС с генерацией активных форм кислорода (АФК).

Существует ряд требований, которым должен соответствовать XLNP [6–8]:

- спектры люминесценции XLNP должны соответствовать спектрам поглощения ФС для обеспечения эффективной активации $^1\text{O}_2$;
- XLNP должен иметь высокую эффективность люминесценции при возбуждении X-лучами, достаточную, для активации ФС, осуществляемой посредством флуоресцентного резонансного переноса энергии

(Förster resonance energy transfer, FRET) от молекулы-сцинтиллятора к фотосенсибилизатору;

- высокая растворимость вещества для обеспечения биосовместимости;
- низкая токсичность.

В настоящее время созданы материалы на основе комплексов металлов и органических сцинтилляторов, которые можно напрямую активировать X-лучами при радиодинамической терапии. Основная их задача заключается в производстве $^1\text{O}_2$ и других активных радикалов [6, 9]. В этом случае для достижения терапевтического эффекта требуется высокая доза облучения из-за неэффективного преобразования энергии, не позволяющей интенсивно продуцировать АФК [9].

Перспективным способом разработки материалов для Х-ФДТ является возможность создания комплексного соединения, содержащего фотосенсибилизатор и редкоземельный элемент. Для него характерна люминесценция в диапазонах длин волн от УФ и видимого до ближнего инфракрасного света за счет переходов $4f-4f$ или $4f-5d$ [10]. Широко применимы для биовизуализации наночастицы на основе лантанидов, возбуждаемые X-лучами, поскольку им свойственны узкие спектральные линии и длительный срок жизни флуоресценции [10]. В настоящее время были успешно синтезированы различные наносцинтилляционные частицы путем легирования лантаноидами различных матриц-хозяев, в основном, включая фториды редкоземельных металлов (LaF_3 , CeF_3 , GdF_3 и т. д.), оксиды редкоземельных металлов (Y_2O_3 , Tb_2O_3 и т. д.), сульфид-оксиды редкоземельных металлов ($\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}$) и вольфраматы редкоземельных металлов ($\text{Gd}_2(\text{WO}_4)_3$) и другие [10].

В 2021 году появились сообщения о создании 80-нм наночастиц $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+}$ (SAO) [11]. На поверхности наночастиц формировался слой плотного кремнезема

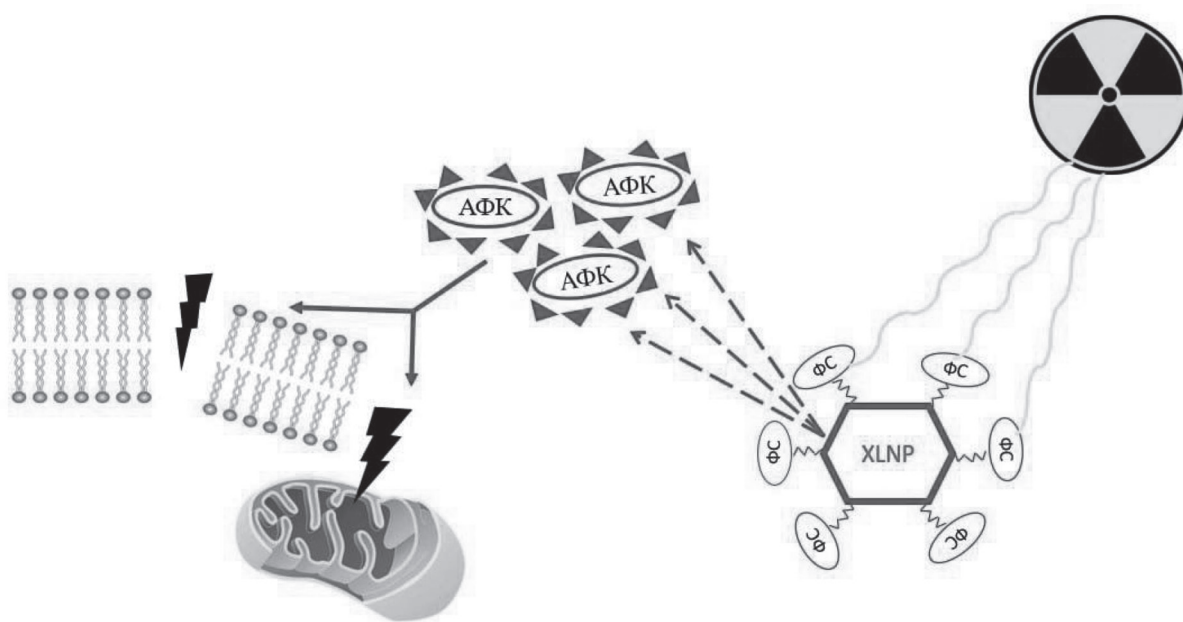


Рис. 1. Схема действия X-лучей как источника возбуждающего света для фотодинамической терапии (Х-ФДТ) с участием наночастиц-сцинтилляторов (XLNP). АФК – активные формы кислорода, ФС – фотосенсибилизаторы.

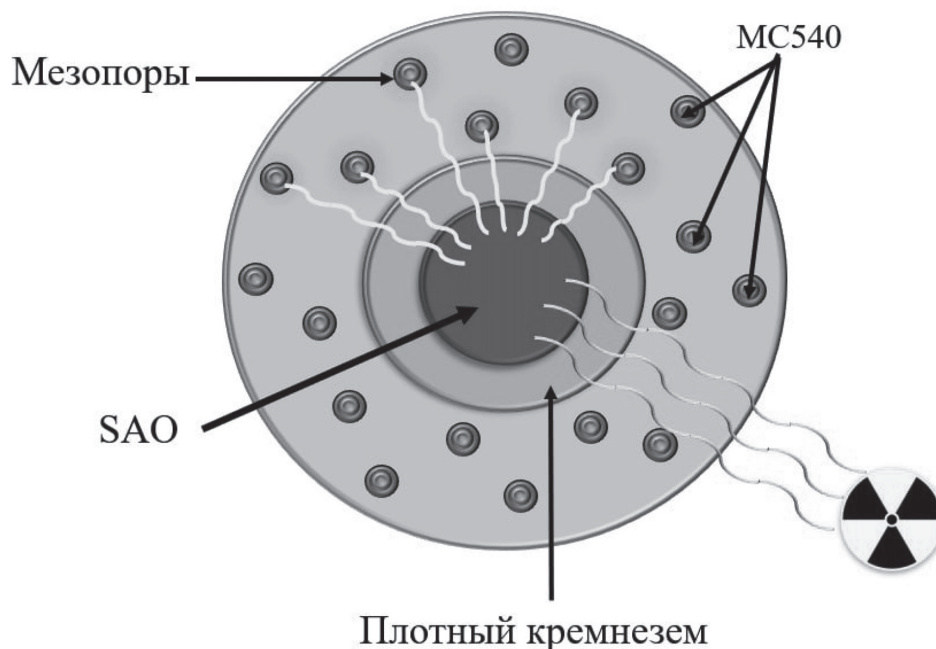


Рис. 2. Схема X-ФДТ с участием нанокompозита SAO@SiO₂-MC540.

и мезопористого кремнезема, а затем Merocyanine 540 (MC540) загружался в мезопоры (рис. 2). Итоговый размер материала M-SAO@SiO₂ составил $407,4 \pm 152,5$ нм.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что низкодозовое облучение в 0,5 Гр в присутствии SAO@SiO₂-MC540 значительно снижает жизнеспособность клеток на $62,0 \pm 9,0\%$. На модели мышинного ксенографта U87MG отмечена значительная остановка роста опухоли, тогда как нормальные ткани не были затронуты.

В 2024 году разработана новая платформа Eu-PPIX@Hemin для лечения раковых клеток в условиях гипоксии после воздействия X-излучением [7]. В процессе синтеза фотосенсибилизатор протопорфирин IX (PPIX) был допирован Eu (III) в составе NaYF₄ (NaYF₄:Eu) посредством гидрофобных взаимодействий. Далее наночастицы, содержащие NaYF₄:Eu и PPIX, были конъюгированы с гидроксисукцинимидом (N-Hydroxysuccinimide, NHS)-активированным гемин (hemin-NHS) для создания финальной конструкции Eu-PPIX@Hemin. В этом исследовании трехвалентный европий выбран в качестве сцинтиллятора для введения в NaYF₄ поскольку известно, что материалы на основе фторида широко используются в качестве основы для легирования ионами металлов [10]. В данном случае Eu³⁺ поглощает падающее излучение и передает энергию фотонов для возбуждения PPIX и генерации цитотоксического ¹O₂ в препаратах Eu-PPIX@Hemin.

Включение гемина значительно повышает эффективность X-ФДТ в условиях гипоксии (например, при 2% O₂) за счет прямого генерирования кислорода, тем самым преодолевая ограничения, связанные с низкой доступностью O₂. Имеются данные о синтезе биодоступного вещества с включением плохо

растворимого ФС в структуру Eu-PPIX@Hemin [7]. Полученное вещество после облучения в дозе 0,5 Гр обеспечивает двойную генерацию как синглетного кислорода, так и гидроксильных радикалов ($\bullet$ OH), что приводит к повреждению двухцепочечной ДНК клеток эпителиального рака молочной железы (4T1-Luc).

P. Ge и др. [12] представили результаты получения липосом, содержащих вертепорфин (VP) и наночастиц золота 10 или 5 нм (Lipo-VP-10Au и Lipo-VP-5Au), а также состоящих только из VP (Lipo-VP) [12]. Показано, что Lipo-VP-10Au продуцировали наибольшее количество ¹O₂ с увеличением примерно на 186%, в то время как для Lipo-VP-5Au на 129% в сравнении с липосомами, содержащими только VP (91%) после облучения в дозе 4 Гр. Такое увеличение продукции ¹O₂ в присутствии наночастиц золота и объясняется радиосенсибилизирующими свойствами Au как тяжелого металла, т. е. способностью увеличивать дозы облучения в опухолевой ткани. Таким образом, молекулы VP в присутствии наночастиц золота способны эффективнее взаимодействовать с ионизирующим излучением, чем сам по себе VP, вызывая усиленную генерацию ¹O₂. Авторами также были проведены исследования типа клеточной гибели клеток колоректальной карциномы линии HCT116. Определено, что после контакта с Lipo-VP-10Au и после облучения 4 Гр через 10 дней процент апоптотических и некротических составляет 26 и 19% соответственно [12].

Помимо наносцинтилляционных частиц на основе редкоземельных элементов некоторые наночастицы состава «оксид металла/сульфид металла–полупроводник» также способны возбуждаться X-лучами для преобразования в длины волн света, активирующие фотосенсибилизаторы, с дальнейшей генерацией АФК [13].

Наночастицы ZnO после возбуждения X-лучами испускают интенсивную флуоресценцию, а их длины волн испускания совпадают со спектром поглощения фотосенсибилизаторов на основе порфиринов [8]. Известной исследовательской группой, работающей в области получения новых фотосенсибилизаторов под руководством профессора Chen, подготовлены наночастицы оксида цинка (ZnO), конъюгированные с мезо-тетра(о-аминофенил) порфирином (meso-tetra(o-amino phenyl) porphyrin, МТАР). Обнаружено, что эффективность передачи энергии от наночастиц ZnO к МТАР достигала 83%. Связанная система ZnO-МТАР имела более низкую темновую цитотоксичность по сравнению с отдельно взятыми МТАР и ZnO. Та же группа исследовала свойства длительной люминесценции наночастиц ZnS:Cu, Co и сравнила интенсивность для разных концентраций введенных ионов Cu^{2+} и Co^{2+} [13]. Было обнаружено, что после воздействия X-лучами интенсивность люминесценции наночастиц ZnS:Cu была наиболее высокой. Концентрация легирующего иона Cu^{2+} составила 0,07%, а Co^{2+} – 0,03%, что свидетельствует о передаче энергии даже при малом содержании. После прекращения возбуждения эффективность сцинтиллятора достаточна для применения в качестве источника энергии для ФС, что значительно сокращает дозу и время облучения.

Получен стабильный люминесцентный материал $\text{Zn}_3\text{Ga}_2\text{GeO}_8\text{:Cr}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ [14]. Наночастицы Er^{3+} в сочетании с мезопористыми силикатами являются новым нанотерапевтическим средством для визуализации и лечения опухолей печени *in situ*. Монодисперсные, однородные по размеру сферические 100 нм частицы $\text{Zn}_3\text{Ga}_2\text{GeO}_8\text{:Cr}^{3+}, \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ (mZGGOs) после воздействия X-лучами демонстрировали постоянную люминесценцию в ближнем инфракрасном диапазоне с $\lambda = 706$ нм. Показано, что после загрузки фотосенсибилизатора фталоцианина кремния (Si-PC), mZGGOs могут эффективно возбуждать ФС для производства $^1\text{O}_2$.

В аналогичных условиях молекула, в которой носителем является полимер полиэтиленгликоль (PEG) Si-PC@PEG-mZGGOs, после облучения показала значительное снижение жизнеспособности опухолевых клеток в сравнении с контрольными группами фосфатно-солевого буфера, mZGGOs и Si-PC, что указывает на эффективность X-ФДТ в отношении гибели клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2. На модели *in vivo* продемонстрирован устойчивый сигнал люминесценции в изолированной области опухоли печени через 24 часа после внутривенного введения наночастиц Si-PC@PEG-mZGGOs.

Коллективом авторов под руководством Rossi предложена гибридная наносистема на основе биосовместимых нанопроводов (nanowires, NW) SiC/SiO₂, функционализированных с применением методов клик-химии ФС тетра(N-пропинил-4-аминокарбонилфенил) порфирином (H_2TPACPP) [15].

Эффективность гибридной системы NW- H_2TPACPP в качестве источника синглетного кислорода была исследована в растворе после воздействия излучением линейного ускорителя Linac Varian, мощностью 6 МВ, с помощью зонда Singlet Oxygen Sensor Green (SOSG). Установлено, что концентрация $^1\text{O}_2$ резко возрастает в зависимости от дозы воздействия (в Гр) и в 5 раз превышает по интенсивности значения, полученные для свободной молекулы порфирина H_2TPACPP . Исследования *in vitro* были проведены на линии клеток карциномы легкого A549. Показано, что через 24 часа контакта наблюдается полное поглощение NW- H_2TPACPP клетками. Таким образом, клетки после суточного контакта облучали 2 Гр в соответствии со стандартными условиями клинической лучевой терапии (однократный сеанс). Далее оценивали жизнеспособность опухолевых клеток на основании клонированного анализа. Через 12 ч отмечено ингибирование пролиферации клеток как после облучения, так и без него. Для подтверждения этого результата в рамках дополнительного эксперимента провели однократное облучение в дозе 2 Гр после контакта клеток A549 с увеличенными до 100 и 500 мг/мл концентрациями. Подтверждено снижение уровня аденозинтрифосфата в клетках, что напрямую коррелирует с их снижающейся жизнеспособностью. Результаты получены при времени облучения в 20 сек против 90 сек для стандартного клинического лечения. В перспективе это важное обстоятельство может сократить время облучения и нахождения пациента в условиях психологического и физического дискомфорта внутри процедурной комнаты.

В качестве носителей ФС для X-ФДТ в последнее время также привлекают внимание квантовые точки (quantum dots, QDs) [16]. Авторы сообщили о QDs, способных к возбуждению X-лучами и состоящих из ядра CdSe и оболочки ZnS с размером частиц всего 2,1 нм, с включением фотосенсибилизатора Фотофрин [8]. Показана передача энергии по механизму FRET от QD к Фотофрину после воздействия X-лучами (6 МэВ). Эффективность этого процесса зависит от соотношения Фотофрин/QD: при молярном соотношении 291:1 эффективность передачи энергии была близка к 100%. Эксперимент по воздействию X-лучей на культуру клеток H460, находившуюся в контакте с Фотофрин/QD, показал меньшее количество жизнеспособных клеток в сравнении с контрольной облученной группой.

Заключение

X-ФДТ обладает преимуществами высокой проникающей способности, неинвазивности и избирательности. Применение такой методики способно привести к усилению терапевтических эффектов при использовании низких доз воздействия (0,5 Гр). Однако метод X-ФДТ еще не нашел клинического применения и находится на стадии разработки. Для успешного развития метода необходимо учесть при разработке новых материалов следующие аспекты.

1. Длительность и интенсивность люминесценции – для более эффективной активации фотосенсибилизатора и, как следствие, повышения эффективности Х-ФДТ, а также возможности биовизуализации.

2. Необходимость разработки биодоступных материалов, т. е. в виде раствора или наноразмерных веществ с равномерным распределением частиц.

3. Выяснение точного механизма передачи энергии от сцинтиллятора к фотосенсибилизатору после воздействия Х-лучами.

4. Введение таргетных молекул в разрабатываемые структуры для адресной доставки к месту опухоли.

Таким образом, исследования в области Х-ФДТ обладают большим научным потенциалом и при развитии биомедицинского материаловедения могут привести к созданию эффективной технологии в лечении рака.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России) и государственного задания ФГБУН Института химии ДВО РАН, тема «Направленный синтез и исследование строения и свойств новых веществ, материалов и покрытий (включая наноразмерные) для морских технологий и техники и различного функционального назначения» (FWFN(0205)-2022-0003).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕЕВ, ММА, ШОВ

Сбор и обработка материала – ШОВ, БМВ

Написание текста – ШОВ, ЮКА

Редактирование – ЕЕВ, ММА, БМВ

Литература / References

1. Kaur R, Bhardwaj A., Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Molecular biology reports*. 2023;50(11):9663–76. doi: 10.1007/s11033-023-08809-3
2. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan, S. Photodynamic therapy—current limitations and novel approaches. *Frontiers in Chemistry*. 2021;9:691697. doi: 10.3389/fchem.2021.691697
3. Algorri JF, López-Higuera JM, Rodríguez-Cobo L, Cobo A. Advanced light source technologies for photodynamic therapy of skin cancer lesions. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2075. doi:10.3390/pharmaceutics15082075
4. Vollmer M. Physics of the electromagnetic spectrum. *Electromagnetic technologies in food science*. 2021:1–32. doi:10.1002/9781119759522.ch1
5. Hosseini FS, Naghavi N, Sazgarnia A. A physicochemical model of X-ray induced photodynamic therapy (X-PDT) with an emphasis on tissue oxygen concentration and oxygenation. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17882. doi: 10.1038/s41598-023-44734-y
6. He L, Yu X, Li W. Recent progress and trends in X-ray-induced photodynamic therapy with low radiation doses. *ACS nano*. 2022;16(12): 19691–721. doi:10.1021/acsnano.2c07286
7. Maiti D, Yu H, An JS, Yamashita S, Naito M, Miyata K, Kim HJ. Dual Porphyrin-Loaded Scintillating Nanoparticles Enhanced Photodynamic Therapy in Hypoxic Cancer Cells under X-ray Irradiation. *ChemBioChem*. 2024: e202400838. doi: 10.1002/cbic.202400838
8. Yao B, Liu X., Zhang W, Lu H. X-ray excited luminescent nanoparticles for deep photodynamic therapy. *RSC advances*. 2023;13(43): 30133–50. doi: 10.1039/D3RA04984A
9. Lu L, Sun M, Lu Q, Wu T, Huang B. High energy X-ray radiation sensitive scintillating materials for medical imaging, cancer diagnosis and therapy. *Nano Energy*. 2023;79:105437. doi: 10.1016/j.nanoen.2020.105437
10. Hossain MK, Hossain S, Ahmed MH, Khan MI, Haque N, Raihan, GA. A review on optical applications, prospects, and challenges of rare-earth oxides. *ACS Applied Electronic Materials*. 2021;3(9):3715–46. doi: 10.1021/acsaem.1c00682
11. Mushtaq A, Iqbal MZ, Tang J, Sun W. The wonders of X-PDT: an advance route to cancer theranostics. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024; 22(1): 655. doi: 10.1186/s12951-024-02931-5
12. Gu X, Shen C, Li H, Goldys EM, Deng W. X-ray induced photodynamic therapy (PDT) with a mitochondria-targeted liposome delivery system. *J Nanobiotechnology*. 2020;18(1):87. doi: 10.1186/s12951-020-00644-z
13. Pashootan P, Saadati F, Fahimi H, Rahmati M, Strippoli R, Zarrabi A, Moosavi MA. Metal-based nanoparticles in cancer therapy: exploring photodynamic therapy and its interplay with regulated cell death pathways. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;649:123622. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123622
14. Ge P, Yang X, Guo X, Tian Y, Liu S, Yue X, Li T. Up-converted and persistent luminescence properties of $Zn^{1+} xGa^{2+} 2xSnxO_4$: Cr^{3+} , Yb^{3+} , Er^{3+} phosphors. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 2023;131(1):1–7. doi: 10.1039/C9TC03882E
15. Rossi F, Bedogni E, Bigi F, Rimoldi T, Cristofolini L, Pinelli S, Salvati G. Porphyrin conjugated SiC/SiOx nanowires for X-ray-excited photodynamic therapy. *Scientific reports*. 2015;5(1):7606. doi: 10.1038/srep07606
16. Lin L, Song X, Dong X, Li B. Nano-photosensitizers for enhanced photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021;36: 102597. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102597

УДК 615.47: 579.262

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-10-15



Биопленки на изделиях медицинского назначения: механизмы образования и способы профилактики

В.Н. Емельянов^{1,2}, В.А. Вирко¹, А.А. Огнедьюк¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

В статье анализируется механизм образования биопленок на поверхностях изделий медицинского назначения. На примере различных экспериментальных исследований описываются методы профилактики образования биопленок с использованием различных веществ, снижающих адгезию микроорганизмов к поверхности изделия и обладающих антибактериальной активностью.

Ключевые слова: биопленки, микробные биопленки, абиотические поверхности

Поступила в редакцию: 29.10.2024. Получена после доработки: 21.01.2025. Принята к публикации: 03.02.2025

Для цитирования: Емельянов В.Н., Вирко В.А., Огнедьюк А.А. Биопленки на изделиях медицинского назначения: механизмы образования и способы профилактики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:10–15. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-10-15

Для корреспонденции: Вирко Виктор Андреевич – младший научный сотрудник Военно-медицинской академии (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6); ORCID: 0009-0001-6101-476X; e-mail: rn-mil@bk.ru

Biofilms on medical devices: Formation mechanisms and prevention techniques

V.N. Yemelyanov^{1,2}, V.A. Virko¹, A.A. Ognedyuk¹¹ Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia

This paper analyzes the mechanisms of biofilm formation on the surfaces of medical devices. On the basis of various experimental studies, prevention techniques for biofilm formation implying various substances that reduce the adhesion of microorganisms to the surface of the device and perform antibacterial activity are described.

Keywords: biofilms, microbial biofilms, abiotic surfaces

Received 29 October 2024; Revised 21 January 2025; Accepted 4 February 2025

For citation: Yemelyanov V.N., Virko V.A., Ognedyuk A.A. Biofilms on medical devices: Formation mechanisms and prevention techniques. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:10–15. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-10-15

Corresponding author: Viktor A. Virko, Junior Researcher at the Military Medical Academy (Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 1940446, Russia); ORCID: 0009-0001-6101-476X; e-mail: rn-mil@bk.ru

В естественных и искусственных экосистемах бактерии имеют тенденцию к распространению на различных поверхностях, образуя сложную структуру, называемую биопленкой. Согласно современным представлениям, биопленка – это совокупность микроорганизмов, в составе которой бактерии взаимодействуют друг с другом, что способствует повышению их устойчивости к факторам внешней среды [1]. Данные многочисленных исследований по всему миру показали, что не менее 80% инфекционной патологии человека обусловлено биопленкообразующими микроорганизмами, в первую очередь условно-патогенными бактериями. Достоверно доказано, что биопленочные сообщества бактерий и грибов играют основную роль в возникновении и распространении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также в формировании госпитальных штаммов [2].

Цель исследования: анализ систематических обзоров и научных исследований отечественных и зарубежных авторов, описывающих состав и структурную

организацию биопленок, развивающихся на абиотических поверхностях медицинских изделий, оценка роли биопленок в развитии инфекционных заболеваний. Поиск и анализ методов, позволяющих разрушать или препятствовать образованию биопленок на изделиях медицинского назначения.

Материалы и методы

Для анализа и синтеза информации при написании статьи использовались материалы оригинальных исследований и обзоров литературы из библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninka, PubMed, ResearchGate, Web of Sciences, SCOPUS). При использовании отечественных библиотечных баз данных поиск информации осуществлялся по следующим ключевым словам: биопленки, биопленки на медицинских приборах, биопленки в медицине, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. При работе с зарубежными библиотечными базами

данных поиск статей осуществлялся по следующим ключевым словам: microbial biofilms, biofilms, biofilms antibiotic resistance, prevention of biofilm formation, catheter associated infection, ventilator-associated pneumonia. При написании работы были использованы литературные источники с 2005 по 2024 год. По результатам поиска было отобрано 50 научных статей, 33 из которых использованы для написания статьи.

В соответствии с данными ряда исследователей, в настоящее время доказано, что условно-патогенные и патогенные микроорганизмы обладают способностью образовывать биопленки при надлежащих условиях с различной частотой. Это значимо повышает их инвазивность и способность к дальнейшей колонизации, а потому большая часть заболеваний человека сопровождаются или опосредованы образованием биопленок. Для оценки способности различных штаммов микроорганизмов образовывать биопленки М.Ю. Гульнева провела исследование, в рамках которого различные медицинские инструменты контаминировались микроорганизмами, а затем образовавшиеся биопленки обнаруживались с помощью специальных индикаторов, фиксирующих образование экзополисахаридного матрикса [3]. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Инфекции, связанные с образованием биопленок на поверхностях медицинских устройств, являются значительным бременем для здравоохранения и составляют примерно 65% всех бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [4]. В целом патогенез подобных инфекций является общим для всех источников, но он может варьироваться в зависимости от таких факторов, как материал устройства или продолжительность лечения [5, 6, 7]. На первом этапе бактерии (или дрожжи) прикрепляются к твердой поверхности, колонизируют ее и начинают активировать группу генов, которые позволяют клеткам быть устойчивыми к антибиотикам, одновременно производя внеклеточный матрикс, состоящий из полимерных сахаров, внеклеточной ДНК, бактериальных белков, фибрина и многих других веществ [8]. Из матрикса бактериальные клетки выделяют молекулы, чувствительные к кворуму, которые управляют

экспрессией генов бактерий в сообществе [9]. Затем некоторые клетки могут отделяться от биопленки, и происходит рассредоточение микробов по клеткам окружающих тканей или кровотоку.

В настоящее время активно исследуется тема предотвращения образования биопленок на различных поверхностях медицинского назначения. Свойства материала и поверхности медицинского устройства могут быть изменены для уменьшения заражения микроорганизмами, способными образовывать биопленки [10].

Биопленки на центральных венозных катетерах (ЦВК)

Гематогенное распространение инфекций из колонизированных центральных внутривенных катетеров является давно признанной проблемой. От 15 до 30% всех внутрибольничных бактериемий связаны с катетеризацией [10, 11, 12]. Микроорганизмы преимущественно находятся в виде монокультуры: чаще это коагулазонегативные и позитивные стафилококки, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, *K. pneumonia* и *Acinetobacter baumannii*. *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Stenotrophomonas spp.* [13, 14].

В зависимости от типа катетера возбудители могут варьироваться, например, катетеры для гемодиализа чаще ассоциируются с грамотрицательными бактериями, а периферические катетеры – с золотистым стафилококком [10]. Биопленки могут образовываться как на внешней части катетера, так и в просвете, причем длительность установки катетера напрямую влияет на характер распространения биопленки [15].

Для предотвращения образования биопленки на поверхности катетера могут применяться анти-тромботические покрытия, которые снижают адгезию тромбоцитов и тромбоз. Обычно для этого используется гепарин [16].

Другой способ – это покрытие поверхности катетера антибактериальным агентом. Так, например, К. Praveen и соавт. [17] предложили метод покрытия катетера с использованием пирогаллола и ионов металлов (Ag^+ / Mg^{2+}). Катетеры с покрытием проявили антимикробную активность широкого спектра. Кроме того, покрытие из полипирогаллола ослабляло гемолитические свойства серебра, не изменяя при этом антимикробные свойства.

Таблица 1

Частота образования биопленок различными микроорганизмами (по данным Э.В. Малафеевой и соавт., 2014)

Микроорганизмы	Количество колониеобразующих единиц (КОЕ)	Способность образовывать биопленку, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	87,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	50
<i>Escherichia coli</i>	12	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	70
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	100

По данным F.G. Zampieri и соавт., покрытие катетера сплавом золота, серебра и палладия увеличивало продолжительность жизни в отделении интенсивной терапии. При этом исследователями было отмечено численно меньше случаев сосудисто-катетерной инфекции крови [18].

Биопленки на мочевых катетерах

Инфекции мочевыводящих путей зачастую связаны с использованием мочевого катетера. У пациентов, которым мочевой катетер устанавливается на длительный срок (более 28 дней), риск инфицирования может достигать 100% [19].

Биопленки на мочевых катетерах чаще всего сформированы комбинацией микроорганизмов *Candida spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* [20].

Выработка уреазы некоторыми бактериями, в частности *Proteus mirabilis*, вызывает повышение pH мочи, усиливая образование кристаллических биопленок внутри мочевого катетера. Они в свою очередь могут образовывать отложения на внешней поверхности, вокруг баллона и наконечника катетера, что может привести к повреждению мочевого пузыря и эпителия уретры. Кроме того, кристаллическая биопленка может вызывать закупорку просвета катетера, препятствуя прохождению мочи через катетер [10, 15].

Основными стратегиями, используемыми для профилактики инфекций, связанных с мочевым катетером, являются: использование катетеров только при необходимости для избежания длительной катетеризации и регулярной замены катетеров, покрытие их сплавами благородных металлов, цинка и кремния [10]. Для снижения числа случаев катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей применяется покрытие катетера сплавом золота, серебра и палладия [18]. Значительно ниже частота развития инфекции на покрытом сплавом серебра мочевом катетере была определена при длительном (более 14 дней) пребывания в стационаре [21]. B.S. Tae и соавт. изучено влияние катетеров, покрытых комбинацией полимеров оксида кремния и цинка (Bi-Fi Free technology) на развитие микроорганизмов. Бактериальная колонизация была значительно подавлена на катетере с этим покрытием, что говорит об ингибировании биопленкообразования [22].

Биопленки на эндотрахеальных трубках

Образование биопленки на поверхности (как внутренней, так и внешней) эндотрахеальных трубок (ЭТТ) связано с развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), встречающейся у 9–27% всех интубированных пациентов. Согласно исследованиям B.S. Tae и M. Ramasamy риск развития ВАП после интубации с искусственной вентиляцией легких увеличивается в 6–20 раз, при этом показатели смертности варьируются от 24 до 76 % [10, 22].

Ключевыми возбудителями пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких, являются

P. aeruginosa, *S. aureus*, *E. coli*, метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA), *Acinetobacter spp.* [13, 24]. Чаще всего биопленки на эндотрахеальных трубках имеют полимикробную природу. Бактерии полости рта инициируют образование биопленки на ЭТТ и непосредственно не участвуют в возникновении ВАП (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus sanguis*), после чего присоединяется *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Prevotella intermedia* и другие [11].

Использование ЭТТ с серебряным покрытием имеет доказанную эффективность для применения у пациентов в критическом состоянии [23]. Кроме того, применение ЭТТ с покрытием «Bactiguard», состоящим из сплава серебра, палладия и золота, снижает частоту ВАП и сокращает время пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких [24].

Биопленки на ортопедических имплантатах

Инфекции имплантатов, связанные с образованием биопленок, являются серьезным осложнением плановых и экстренных ортопедических операций. Частота возникновения инфекций, связанных с имплантатами, достигает 5% [25]. Наиболее частыми возбудителями являются стафилококки, грамотрицательные палочки, несколько реже – анаэробная инфекция и полимикробная инфекция, которая, в свою очередь, включает комбинации *P. aeruginosa* – *Enterococcus faecalis* – *K. pneumoniae*, *Methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) – *Methicillin-susceptible S. aureus* (MSSA) и *Methicillin-Resistant S. epidermidis* (MRSE) – *E. faecalis*, *S. epidermidis* и *Cutibacterium acnes* [10, 11, 26]. Полимерные поверхности имплантов являются более восприимчивыми к адгезии микроорганизмов, в то время как нержавеющая сталь и титан устойчивы к биопленкообразованию за счет непосредственной колонизации клетками тканей [27].

Изменение текстуры поверхности имплантатов путем обжига, пескоструйной обработки или плазменного напыления улучшает устойчивость ортопедических имплантатов к образованию биопленок [11]. K. Malizos и соавт. получили данные, что быстро рассасывающееся гидрогелевое покрытие имплантата с антибиотиками уменьшает количество послеоперационных инфекций после внутреннего остеосинтеза при закрытых переломах [28].

Биопленки на грудных имплантатах

Грудные имплантаты используются как при реконструкции груди после мастэктомии, так и при косметических хирургических процедурах. Частым осложнением после операций на молочной железе с использованием имплантатов является инфицирование места операции вследствие бактериальной колонизации имплантата и развития хронического воспаления, что вызывает контрактуру капсулы импланта [29, 30].

Часто встречающимися микроорганизмами, колонизирующими поверхность грудных имплантатов,

являются стафилококки (*S. epidermidis* и *S. aureus*). Кроме них выживать в среде вокруг протеза и образовывать биопленки могут следующие микроорганизмы: *C. acnes*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *E. coli*, *Mycobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* [11, 26].

Биопленки на кардиостимуляторах и сердечных клапанах

Протезы сердечных клапанов, кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы подвержены развитию биопленок. Наиболее распространенными возбудителями инфекций сердечных имплантатов являются коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *C. acnes* и *A. baumannii*, группа НАСЕК (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella spp.*), *Candida albicans* [11, 26].

Сердечные клапаны являются мишенью *Mycobacterium fortuitum*, образующей биопленки, тем самым уменьшая просвет сосудов и гематогенным путем распространяясь по организму [11]. В кардиовертерных дефибрилляторах и кардиостимуляторах в 1–7% случаев выявляется полимикробная колонизация, часто высевается метициллинрезистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant S. aureus*) [31].

Полипропиленовая сетка с миноциклином и рифампицином, используемая в качестве покрытия для устройств, значительно снижает частоту развития инфекции после имплантации кардиостимулятора. Кроме того, эффективно покрытие поверхности импланта мономерным триметилсиланом с реактивным кислородом [32].

Обсуждение полученных данных

Борьба с образованием и разрушением биопленок на медицинских устройствах является важным направлением в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Современные подходы к решению данной проблемы включают как профилактические меры, так и методы, направленные на разрушение уже сформированных биопленок. Одним из ключевых направлений является предотвращение адгезии бактерий на поверхностях медицинских изделий, таких как катетеры и имплантаты. Изменение свойств материалов путем их модификации или нанесения специальных покрытий позволяет значительно снизить вероятность прикрепления бактерий. Это, в свою очередь, препятствует начальным стадиям образования биопленок. Кроме того, ингибирование биогенеза адгезинов, молекул, участвующих в процессе адгезии, представляет собой перспективный способ уменьшения риска колонизации бактериями. Подобные подходы эффективны для минимизации рисков на ранних этапах использования медицинских устройств. Еще одним перспективным направлением является воздействие на системы межклеточной коммуникации бактерий. Разработка ингибиторов системы Quorum

Sensing (QSI) открывает возможности для подавления механизмов, регулирующих образование биопленок и их вирулентность. Природные соединения, такие как производные фенола и индола, а также синтетические аналоги сигнальных молекул, демонстрируют высокую эффективность в нарушении координации бактерий внутри биопленки. Это делает бактерии более уязвимыми и снижает их способность к устойчивости. Для устранения уже сформированных биопленок применяются методы ферментативной деструкции. Использование ферментов, таких как ДНКаза I, позволяет разрушать полисахаридный матрикс биопленки, дестабилизируя ее структуру. Это значительно повышает эффективность антимикробной терапии, поскольку бактерии, лишенные защиты матрикса, становятся более восприимчивыми к антибиотикам.

Несмотря на значительные достижения в этой области, остаются нерешенные вопросы. Например, долговременная эффективность покрытий и ингибиторов, их возможное воздействие на организм человека и потенциал развития резистентности микроорганизмов требуют дальнейшего изучения. Кроме того, интеграция нескольких методов, таких как модификация поверхности, применение ингибиторов Quorum Sensing и ферментативная деструкция, может привести к синергетическому эффекту, однако такие подходы еще нуждаются в детальной проработке и клинической апробации [33].

Заключение

Поверхности изделий медицинского назначения являются хорошей адгезивной средой для условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, способствующих формированию эндогенного инфекционного очага и, соответственно, росту частоты возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Проанализированные данные показали, что покрытие медицинских изделий сплавами благородных металлов, их защита антибактериальными покрытиями и веществами, уменьшающими адгезию микроорганизмов, значительно снижает вероятность образования биопленок и риск последующего инфицирования организма пациента. Необходимо учитывать не только нативную способность микроорганизма образовывать биопленку, но и устойчивость его к тем или иным антибактериальным средствам.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Биопленки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 2:58–62 [Rakhmatullina MR, Nechaeva IA. Biofilms of microorganisms and their role in the formation of resistance

- to antibacterial drugs. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2015; 2:58–62 (In Russ.).
2. Целикина Е.Г., Минаева Н.З., Гапонов М.А., Тутельян А.В. Биопленки как форма существования возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиологические аспекты проблемы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015; 6: 54–61 [Tsilikina EG, Minaeva NZ, Gaponov MA, Tutelyan AV. Biofilms as a form of existence of infectious agents associated with medical care. *Epidemiological aspects of the problem. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2015; 6: 54–61 (In Russ.)].
 3. Малафеева Э.В., Гульнева М.Ю., Носков С.М., Романов В.А. Формирование биопленок условно-патогенными микроорганизмами, выделенными у больных с ревматическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 11. [Malafeeva EV, Gulneva EV, Noskov MYu, Romanov VA. The formation of bio-films by opportunistic microorganisms isolated from patients with rheumatic disease. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014; 11 (In Russ.)].
 4. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the chinese medical association*. 2018; 81(1):7–11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012
 5. Song F, Koo H, Ren D. Effects of material properties on bacterial adhesion and biofilm formation. *Journal of dental research*. 2015; 94 (8): 1027–1034. doi: 10.1177/002203451558769
 6. Pal Z, Urban E, Dosa E, Pál A, Nagy E. Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. *Journal of medical microbiology*. 2005; 54 (12): 1199–1203. doi: 10.1099/jmm.0.46197-0
 7. Khelissa SO, Jama C, Abdallah M, Boukherroub R. Effect of incubation duration, growth temperature, and abiotic surface type on cell surface properties, adhesion and pathogenicity of biofilm-detached *Staphylococcus aureus* cells. *AMB Express*. 2017; 7: 1–13. doi: 10.1186/s13568-017-0492-0
 8. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *Apmis*. 2013; (121): 1–58. doi: 10.1111/apm.12099
 9. Rumbaugh KP, Trivedi U, Watters C, Burton-Chellew MN, Diggle SP, West SA. Kin selection, quorum sensing and virulence in pathogenic bacteria. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012; 279 (1742): 3584–3588. doi: 10.1098/rspb.2012.0843
 10. Ramasamy M, Lee J. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Devices. *Biomed Res Int*. 2016. doi: 10.1155/2016/1851242
 11. Di Domenico EG, Oliva A, Guembe M. The Current Knowledge on the Pathogenesis of Tissue and Medical Device-Related Biofilm Infections. *Microorganisms*. 2022; 10(7) : 1259. doi: 10.3390/microorganisms10071259
 12. Vandecastelle I, Coenye T. Microbial composition and antibiotic resistance of biofilms recovered from endotracheal tubes of mechanically ventilated patients. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 830: 137–155. doi: 10.1007/978-3-319-11038-7_9
 13. Соломай Т.В. Профилактика заболеваний, ассоциированных с биопленками, образованными на абиотических поверхностях в медицинских организациях. *Санитарный врач*. 2017; 7: 37–45. [Solomai TV. Prevention of diseases associated with biofilms formed on abiotic surfaces in medical organizations. *Sanitarnyj Vrach*. 2017; 7: 37–45. (In Russ.)].
 14. Higgins M, Zhang L, Ford R, Brownlie J, Kleidon T, Rickard CM, Ullman A. The microbial biofilm composition on peripherally inserted central catheters: A comparison of polyurethane and hydrophobic catheters collected from paediatric patients. *J. Vasc. Access*. 2021; 22 (3): 388–393. doi: 10.1177/11297298209324
 15. Percival SL, Suleman L, Vuotto C, Donelli G. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *J Med Microbiol*. 2015; 64 (4): 323–334. doi: 10.1099/jmm.0.000032
 16. Besarab A, Pandey R. Catheter management in hemodialysis patients: delivering adequate flow. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011; 6 (1): 227–234. doi: 10.2215/CJN.04840610
 17. Balne PK, Harini S, Dhand C, Dwivedi N, Chalasani MS, Verma NK. Surface characteristics and antimicrobial properties of modified catheter surfaces by polypyrrol and metal ions. *Materials Science and Engineering*. 2018; 90: 673–684. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.095
 18. Zampieri FG, De Oliveira NE, Nassar Jr AP, de Oliveira Manoel AL, Grion C Lacerda. Bundle of Coated Devices to Reduce Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. CRITIC Pilot Randomized Controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17 (10): 1257–1263. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-206OC
 19. Batista OA, Monteiro RM, Machado MB, Domingues PC, Watanabe E, Andrade D. Biofilms formation and prevention on urinary catheters: A bibliometric analysis. *Bioscience Journal*. 2020; 1058–1065.
 20. Пинегина О.Н., Васильева Н.В., Сатурнов А.В. Видовой состав микроорганизмов, образование биопленок и колонизация центральных венозных и уретральных катетеров. *Проблемы медицинской микологии*. 2013; 4: 81–85. [Pinegina ON, Vasilyeva NV, Saturnov AV. Species composition of microorganisms, biofilm formation and colonization of central venous and urethral catheters. *Problems in Medical Mycology*. 2013; 4: 81–85 (In Russ.)].
 21. Gauhar V, Castellani D, Teoh JY, Nedbal C, Chiacchio G, Gabrielson AT, Heldwein FL, Wroclawski ML, de la Rosette J, Donalizio da Silva R, Galosi AB, Somani BK. Catheter-Associated Urinary Infections and Consequences of Using Coated versus Non-Coated Urethral Catheters-Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (15): 44–63. doi: 10.3390/jcm11154463
 22. Tae BS, Oh JJ, Jeong BC, Ku JH. Catheter-associated urinary tract infections in patients who have undergone radical cystectomy for bladder cancer: A prospective randomized clinical study of two silicone catheters (clinical benefit of antibiotic silicone material). *Investig Clin Urol*. 2023; 63 (3): 334–340. doi: 10.4111/icu.20210436
 23. Mahmoodpoor A, Sanaie S, Parthvi R, Shadvar K, Hamishekar H, Iranpour A, Nuri H, Rahnemayan S, Nader ND. A clinical trial of silver-coated and tapered cuff plus supraglottic suctioning endotracheal tubes in preventing ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2020; 56: 171–176. doi: 10.1016/j.jccr.2019.12.024
 24. Tincu RC, Cristian C, Tincu FJ, Radu AM. Efficacy of Noble Metal-alloy Endotracheal Tubes in Ventilator-associated Pneumonia Prevention: a Randomized Clinical Trial. *Balkan Med J*. 2023; 39(3): 167–171. doi: 10.4274/balkanmedj.galeanos.2021.2021-7-86
 25. Rodríguez-Merchán EC, Davidson DJ, Liddle AD. Recent Strategies to Combat Infections from Biofilm-Forming Bacteria on Orthopaedic Implants. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22. doi: 10.3390/ijms221910243
 26. Francolini I, Piozzi A, Donelli G. Efficacy evaluation of antimicrobial drug-releasing polymer matrices. *Methods Mol Biol*. 2014; 1147: 215–225. doi: 10.1007/978-1-4939-0467-9_15
 27. Antony S, Farran Y. Prosthetic Joint and Orthopedic Device Related Infections. The Role of Biofilm in the Pathogenesis and Treatment. *Infect Disord Drug Targets*. 2016; 16 (1): 22–27.
 28. Malizos K, Blauth M, Danita A, Capuano N, Mezzoprete R, Logoluso N, Drago L. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol*. 2017; 18 (2): 159–169. doi: 10.1007/s10195-017-0442-2
 29. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL. Chronic Biofilm Infection in Breast Implants Is Associated with an Increased T-Cell Lymphocytic Infiltrate: Implications for Breast Implant-Associated Lymphoma. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;

- 135 (2): 319–329. doi: 10.1097/PRS.0000000000000886
30. Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, Haug M, Frey HP, Pico R, Frei R, Pierer G, Lüscher NJ, Trampuz A. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (6): 768–774. doi: 10.1002/bjs.9084
31. James GA, Boegli L, Hancock J, Bowersock L, Parker A, Kinney BM. Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on Textured Breast Implant Shell Materials. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2019; 43: 490–497. doi: 10.1007/s00266-018-1234-7
32. Sousa AF, Marques DM, Monteiro RM, Queiroz AA, Andrade D, Watanabe E. Prevention of biofilm formation on artificial pace-makers: is it feasible? *Acta Paul Enferm.* 2017; 30(6): 644–650. doi: 10.1590/1982-0194201700085
33. Дильмухаметова Д.Н., Мусин И.Н. Биопленки: основные методы исследования и методы борьбы с ними. *Вестник науки*. 2024; 2 (6): 1937–1943. [Dilmukhametova DN, Musin IN. Biofilms: main research methods and methods of combating them. *Vestnik Nauki*. 2024; 2 (6): 1937–1943 (In Russ.)].

УДК 616.12-008.331.1-08(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-16-21



Проведение дистанционного мониторингирования артериального давления у жителей Приморского края с очень высоким сердечно-сосудистым риском: обоснование, цели и дизайн исследования

В.А. Невзорова, Д.Ю. Богданов, Н.М. Кондрашова, Д.А. Назаренко, С.В. Лебедев, С.В. Кныш, Р.А. Яковец, В.Ф. Богату, Д.С. Плотников

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Артериальная гипертензия (АГ), устойчиво сохраняя позиции одного из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний как в России, так и в мире, является серьезной проблемой здравоохранения. Несмотря на серьезные успехи в разработке эффективных методов лечения пациентов с АГ, высокая частота сердечно-сосудистых осложнений и смертности связана в значительной степени с неадекватным контролем артериального давления (АД). В зоне особого внимания находятся пациенты высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне АГ. В настоящее время использование телемедицинских технологий, в том числе с применением автоматических систем дистанционного мониторингирования (АСДМ), рассматривается как возможный путь повышения результативности лечения таких пациентов. При этом отсутствуют данные по эффективности оценки мониторингирования АД у пациентов высокого и очень высокого риска для формирования приверженности и успешности лечения. Представлены обоснование и дизайн одноцентрового проспективного наблюдательного исследования, включившего 150 пациентов – жителей Приморского края с АГ очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Цель данного исследования: изучение эффективности дистанционного мониторингирования артериального давления (АД) в организации диспансерного наблюдения пациентов трудоспособного возраста очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, дистанционный мониторинг, болезни системы кровообращения.

Поступила в редакцию: 16.11.2024. Получена после доработки: 20.12.2024. Принята к публикации: 31.01.2025

Для цитирования: Невзорова В.А., Богданов Д.Ю., Кондрашова Н.М., Назаренко Д.А., Лебедев С.В., Кныш С.В., Яковец Р.А., Богату В.Ф., Плотников Д.С. Проведение дистанционного мониторингирования артериального давления у жителей Приморского края с очень высоким сердечно-сосудистым риском: обоснование, цели и дизайн исследования. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:16–21. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-16-21

Для корреспонденции: Кондрашова Надежда Михайловна – к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-8818-0944; e-mail: nmk5@mail.ru

Remote blood pressure monitoring in residents of Primorsky Krai at extremely high cardiovascular risk: Rationale, aims, and study design

V.A. Nevzorova, D.Yu. Bogdanov, N.M. Kondrashova, D.A. Nazarenko, S.V. Lebedev, S.V. Knysh, R.A. Yakovets, V.F. Bogatu, D.S. Plotnicov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Arterial hypertension (AH) represents a serious public health problem and remains one of the most common chronic non-communicable diseases, both in Russia and globally. Although the development of effective treatments for AH patients has considerably advanced, frequent cardiovascular complications and high mortality are mainly associated with inappropriate control of arterial blood pressure (BP). The zone of special attention includes high- and extremely high-risk patients who may develop cardiovascular complications affected by AH. At present, telemedicine technologies, including remote automated monitoring (RAM), are considered as an option to improve the results of such patients' treatment. At the same time, there is a lack of data on the monitoring effectiveness of BP in high- and very high-risk patients needed for forming their adherence to treatment and developing effective treatment methods. The rationale and design of a single-center prospective observational study including 150 patients, residents of Primorsky Krai with AH at very high risk of cardiovascular complications are presented. This study aims to investigate the effectiveness of remote blood pressure (BP) monitoring in the organization of regular medical check-ups of working-age patients at extremely high cardiovascular risk.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, remote monitoring, diseases of the circulatory system.

Received 16 November 2024; Revised 20 December 2024; Accepted 31 January 2025

For citation: Nevzorova V.A., Bogdanov D.Yu., Kondrashova N.M., Nazarenko D.A., Lebedev S.V., Knysh S.V., Yakovets R.A., Bogatu V.F., Plotnicov D.S. Remote blood pressure monitoring in residents of Primorsky Krai at very high cardiovascular risk: Rationale, aims, and study design. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:16–21. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-16-21

Corresponding author: N.M. Kondrashova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (2 Ostryakova pr., 690002, Vladivostok, Russia); ORCID: 0000-0002-8818-0944; e-mail: nmk5@mail.ru

Кардиоваскулярная патология уверенно занимает лидирующую позицию в структуре смертности и утрате трудоспособности взрослого населения России. В связи с этим приоритетной задачей национальных проектов «Здравоохранение» и «Продолжительная и активная жизнь» декларировано снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) [1].

Одним из основных способов снижения сердечно-сосудистого риска на индивидуальном уровне является своевременное выявление факторов риска (ФР) БСК и дальнейшая, при необходимости пожизненная, их коррекция, так называемая «концепция высокого риска» [2]. Особое внимание уделяется пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска, имеющим более значимые шансы повторных сердечно-сосудистых событий [2, 3, 4, 5].

Значимым ФР развития повторных сердечно-сосудистых событий является артериальная гипертензия (АГ) [3–5]. Достижение целевых значений артериального давления рассматривается в качестве ключевого прогностического фактора снижения смертности в группе лиц с БСК.

В отечественной медицине надежным и проверенным временем инструментом для своевременного выявления пациентов высокого кардиоваскулярного риска и его коррекции является диспансерное наблюдение, ключевой задачей которого является достижение целевого артериального давления (АД) в течение не более 3 месяцев от начала терапии [2].

Современные протоколы организации диспансерного наблюдения для достижения поставленных задач могут включать различные технологические решения. В настоящее время активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику методы и системы оказания помощи пациентам с АГ, направленные на повышение эффективности лечения и снижение социально-экономических потерь. В качестве одного из таких подходов Российское кардиологическое общество предлагает метод дистанционного мониторинга артериального давления (ДМАД) [6–8].

В условиях высокой распространенности АГ повсеместное применение технологий дистанционного мониторинга АД может повысить экономическое бремя для медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи, увеличить нагрузку на лечащего врача в связи с возрастанием объема телефонных контактов врач – пациент [9, 10]. Стоит отметить, что имеющаяся информация по анализу эффективности ДМАД для контроля АД отличается противоречивостью. Ряд авторов указывают на недостаточную результативность ДМАД в достижении целевых показателей АД в различных популяциях [11, 12]. Не показаны также однозначные преимущества ДМАД для достижения контроля АД у лиц, проживающих в городской местности [13].

Безусловно, для оценки эффективности предлагаемых стратегий в реальной клинической практике требуются качественные эпидемиологические данные. Любое наблюдательное исследование можно использовать как источник эпидемиологических данных для оценки соответствия проводимого обследования и лечения клиническим рекомендациям и критериям качества медицинской помощи. Опубликованные ранее исследования по дистанционному мониторингу артериального давления (ДМАД) с использованием телемедицинских технологий немногочисленны, характеризуются относительно небольшими размерами выборки и отсутствием распределения пациентов по степени риска развития сердечно-сосудистых событий, как осложнений АГ [5–7]. Было спланировано одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, цель которого – изучение эффективности дистанционного мониторинга артериального давления в организации диспансерного наблюдения пациентов трудоспособного возраста очень высокого сердечно-сосудистого риска. На первом этапе реализации цели предстояло собрать и описать исходные клинические и демографические характеристики пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. В последующем планируется анализ факторов риска, эффективности проводимой антигипертензивной терапии, а также оценка эффективности используемой в исследовании программы по дистанционному мониторингу артериального давления (ДМАД) в достижении приверженности пациентов к лечению и, в конечном счете, снижению риска развития неблагоприятных исходов заболевания.

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и было одобрено на заседании локального независимого междисциплинарного комитета по этике (протокол № 8 от 08.04.2024 г.) ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Популяция исследования

Отбор пациентов проводился в университетской клинике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, созданной на базе КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1».

В исследование включались лица трудоспособного и старшего трудоспособного возраста 18–75 лет, жители Приморского края с очень высоким сердечно-сосудистым риском, подписавшие добровольное информированное согласие для участия

Критериями включения в исследование являлись возраст 18–75 лет на момент включения в исследование;



Рис. 1. Дизайн исследования.

подписанное и датированное до включения в исследование письменное информированное согласие в соответствии с требованиями международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (ICH) по надлежащей клинической практике (GCP) и местным законодательством; наличие установленного диагноза «гипертоническая болезнь» III стадии согласно классификации Российского кардиологического общества [3]; наличие одного из ассоциированных с гипертонической болезнью заболеваний (инфаркт миокарда любого типа или нестабильная стенокардия с подтверждением атеросклеротического поражения коронарных артерий методом коронарографии; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), подтвержденное мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) головного мозга (в т. ч. транзиторная ишемическая атака).

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от проведения исследования; возраст моложе 18 лет или старше 75 лет; наличие грубой неврологической патологии, препятствующей реализации метода дистанционного мониторинга АД самостоятельно; анемия тяжелой степени (уровень гемоглобина ниже 70 г/л); хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м³ по формуле СКД-EPI); злоупотребление алкоголем и/или психоактивными веществами; наличие на момент исследования острого инфекционного заболевания, септического процесса; наличие злокачественного новообразования любой локализации на стадии диагностики, в процессе лечения либо в течение года после завершения лечения, а также подозрение на лимфо- или миелопролиферативное заболевание системы крови.

У всех пациентов регистрировался уровень АД на этапе скорой медицинской помощи, на момент включения в исследование оценивались пищевые привычки, статус курения, физическая активность с применением международного опросника физической активности IPAQ. В первый день госпитализации проводилось исследование клинического анализа крови, показателей общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП соответственно), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, глюкозы, фибриногена. Всем пациентам выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ). Диагноз острого коронарного синдрома подтверждался данными клинической картины, электрокардиографии, определением уровня тропонина I количественным методом, а также проведением инвазивной коронароангиографии. Диагноз ОНМК/транзиторной ишемической атаки подтверждался данными неврологического осмотра и мультиспиральной компьютерной томографии.

Всем пациентам проводилось дистанционное мониторирование АД в течение 12 недель любым удобным для пациента методом: телефонный сбор данных путем роботизированного обзвона, самостоятельное введение данных в телефонное приложение либо путем передачи данных с автоматического тонометра в телефонное приложение с помощью Bluetooth.

Полученные в ходе клинического обследования данные вносились в специально разработанные электронные индивидуальные регистрационные карты на основании первичной медицинской документации с целью создания единой базы для дальнейшего статистического анализа.

Статистические методы

Статистическая обработка результатов проводилась на предмет соответствия нормальному распределению. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), при отсутствии нормального распределения с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнены с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), при отличии от нормального – с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнено с помощью U -критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Текущий статус исследования

В настоящее время завершен набор всех пациентов, продолжается проспективное наблюдение участников исследования, процесс валидации и анализ всех полученных данных для реализации основных целей исследования. Из 150 включенных в исследование пациентов 46 (30,9%) имели в анамнезе ОКС и 36 пациентов (24,2%) перенесли ОНМК или ТИА, что позволило выделить их в группу очень высокого риска. Исходные характеристики включенных в исследование пациентов приведены в табл. 1.

Также были проанализированы данные догоспитального гипертензивного анамнеза, которые представлены в табл. 2.

Обсуждение полученных результатов

При анализе эффективности коррекции АГ до наступления сердечно-сосудистого события установлено, что у 27,3% пациентов ($n = 41$) не предпринималась попытка медикаментозной коррекции АГ. В этой когорте лечение АГ либо не рекомендовалось лечащим врачом, либо пациент не обращался за медицинской помощью. 38,7% пациентов ($n = 58$) самостоятельно контролировали уровень АД реже 1 раза в неделю, 16% ($n = 24$), несмотря на рекомендации, не принимали антигипертензивную терапию. Среди лиц, которым была назначена антигипертензивная терапия на амбулаторном этапе, принимали терапию 83,5% пациентов, из них 19,8% ($n = 18$) рекомендованное лечение использовали

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	% / $M \pm SD$ / Me	95% ДИ / $Q1$ – $Q3$
Возраст, Ме (лет)	60,0	49,0–66,0
Мужчины, %	57,7	49,4–65,8
Гиподинамия, %	32,9	25,4–41,0
Курящие, %	19,5	13,4–26,7
Анамнез COVID-19, %	48,3	40,1–56,6
САД по СМП, Ме (мм рт. ст.)	143,0	125,0–170,0
ДАД по СМП, Ме (мм рт. ст.)	80,0	75,0–100,0
САД на момент включения в исследование, Ме (мм рт. ст.)	132,5	122,5–142,5
ДАД на момент включения в исследование, Ме (мм рт. ст.)	74,0	67,5–79,6
СКФ, $M \pm SD$ (мл/мин/1,73 м ²)	87,6 $\pm$ 21,8	84,0–91,2
ОХС, $M \pm SD$ (ммоль/л)	5,4 $\pm$ 1,5	5,1–5,6
ХС-ЛПНП, $M \pm SD$ (ммоль/л)	3,4 $\pm$ 1,3	3,2–3,6
ХС-ЛПВП, Ме (ммоль/л)	1,3	1,0–1,5
Триглицериды, Ме (ммоль/л)	1,4	0,8–1,9
МК, $M \pm SD$ (мкмоль/л)	345,1 $\pm$ 86,1	327,9–362,3
Глюкоза, Ме (ммоль/л)	5,7	5,0–7,0

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, МК – мочевая кислота, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Догоспитальный гипертензивный анамнез включенных в исследование пациентов

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Назначение АГТ	АГТ не назначалась	41	27,3	20,4–35,2
	АГТ назначалась	109	72,7	64,8–79,6
Частота контроля АД	не контролировал	24	16,0	10,5–22,9
	1–2 раза в месяц	25	16,7	11,1–23,6
	3 и более в месяц	9	6,0	2,8–11,1
	не чаще одного раза в неделю	14	9,3	5,2–15,2
	1–2 раза в неделю	19	12,7	7,8–19,1
	3 и более раз в неделю	24	16,0	10,5–22,9
	ежедневно	35	23,3	16,8–30,9
Прием АГТ	АГТ не принимал	18	16,5	10,1–24,8
	АГТ принимал	91	83,5	75,2–89,9
Прием АГТ постоянно или по потребности (регулировал дозу)	не регулярно/корректировал дозу	18	19,8	12,2–29,4
	принимал фиксированную дозу	73	80,2	70,6–87,8
Частота повышения АД выше целевого значения	никогда	1	1,1	0,0–6,0
	1–2 раза в месяц	27	29,7	20,5–40,2
	3 и более раз в месяц	19	20,9	13,1–30,7
	не чаще одного раза в неделю	10	11,0	5,4–19,3
	1–2 раза в неделю	7	7,7	3,1–15,2
	3 и более раз в неделю	15	16,5	9,5–25,7
	ежедневно	12	13,2	7,0–21,9
Сообщал ли лечащему врачу о недостижении целевого АД	не сообщал врачу о недостижении целевого АД	55	60,4	49,6–70,5
	сообщал врачу о недостижении АД	36	39,6	29,5–50,4

Примечание: АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление.

нерегулярно либо самостоятельно корректировали дозировки препаратов без обращения к врачу. Всего у одного пациента отмечено достижение стойкого целевого показателя АД. И только 36,9% ($n = 36$) пациентов сообщали лечащему врачу о недостижении целевых показателей АД.

Предварительные результаты анализа и оценки догоспитального контроля АД у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска показали, что АГ является одним из ключевых факторов риска наступления сердечно-сосудистых событий, эффективная коррекция которой значимо снижает риск преждевременной смертности от БСК. В исследовании продемонстрированы недостаточный контроль данного ФР на амбулаторном этапе и низкая мотивация пациентов относительно необходимости контроля АД. Поиск эффективных способов контроля АД, достижение и удержание целевых показателей в реальной клинической практике, в том числе с использованием новых технологий, остается актуальной проблемой эффективного диспансерного наблюдения.

Главной ценностью представленного наблюдательного исследования является получение информации об особенностях контроля АД при артериальной гипертензии у жителей Приморского края с очень

высоким сердечно-сосудистым риском, оценка соответствия проводимого лечения актуальным клиническим рекомендациям, а также оценка влияния дистанционного мониторингирования артериального давления на приверженность, эффективности антигипертензивной терапии и, таким образом, снижение риска развития сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках программы развития «Приоритет-2030».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – НВА, БДЮ, ЛСВ, КСВ

Сбор и обработка материала – БДЮ, КНМ, ЯВФ, БДС, НДА, ПДС

Статистическая обработка – БДЮ, ЯВФ, БЛС

Написание текста – БДЮ, КНМ

Литература / References

1. Тарасенко Е.А., Русских С.В., Васильева Т.П. Социальные детерминанты здоровья как методологическая основа для разработки стратегий по улучшению общественного здоровья:

- зарубежный опыт и уроки для России. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]* 2024; 70(2):3. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1583/27/lang.ru/> [Tarasenko EA, Russkikh SV, Vasilieva TP. Social determinants of health as a methodological basis for developing strategies to improve public health: foreign experience and lessons for Russia. *Social'nye Aspekty Zdorov'ja Naselenija* [online publication]. 2024; 70(2):3. Access mode: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1583/27/lang.ru/>]. doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-2-3
2. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5):5452. [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA. Cardiovascular prevention 2022: Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(5):5452 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
 3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. Arterial hypertension in adults: clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(9):6117 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117
 4. Anker SD, Usman MS, Anker MS. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):936–55. doi: 10.1002/ejhf.2894
 5. Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4–13. [Pogosova NV, Boytsov SA. Preventive Cardiology 2024: Current State of the Problem and Development Prospects. *Kardiologiya*. 2024; 64(1):4–13 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2024.1.n2636
 6. Усова Е.И., Ионов М.В., Алиева А.С. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Окончательные результаты. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5358. [Usova EI, Ionov MV, Alieva AS. Integrated Solution for Patients with Very High Cardiovascular Risk: Final Results. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(2):5358. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5358
 7. Бойцов С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018; 90(1):4–8. [Boytsov SA. Realities and prospects of remote monitoring of arterial blood pressure in patients with arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018; 90(1):4–8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh20189014-8
 8. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H. Cardiovascular Event Risks Associated With Masked Nocturnal Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. *Hypertension*. 2020 Jul; 76(1):259–66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14790.
 9. Li Y, Jiang Y, Tang Y. Is remote blood pressure monitoring and management a better approach for patients with hypertension? A narrative review. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2023; 25(2):121–6. doi: 10.1111/jch.14624.
 10. Комков Д.С., Горячкин Е.А., Корсунский Д.В. Клиническая эффективность различных моделей телемедицинских технологий у больных с артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина*. 2020;23(4):27–35. [Komkov DS, Goryachkin EA, Korsunsky DV. Clinical effectiveness of various telemedicine technology models in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 23(4):27–35 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20202304127
 11. Mehta SJ, Volpp KG, Troxel AB. Remote Blood Pressure Monitoring With Social Support for Patients With Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(6):e2413515. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.13515
 12. Han X, Chen W, Gao Z. Effectiveness of telemedicine for cardiovascular disease management: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(12):12831–44. doi: 10.21037/apm-21-3626
 13. Choi WS, Choi JH, Oh J. Effects of Remote Monitoring of Blood Pressure in Management of Urban Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Telemed J E Health*. 2020;26(6):744–69. doi: 10.1089/tmj.2019.0028

УДК 616-093/-098

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-22-26



Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам и дезинфицирующим веществам (обзор литературы)

А.В. Мартынова^{1,2}, С.С. Ускова²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия,² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Бактерии рода *Enterococcus* – это условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся частью нормальной микрофлоры кишечника человека и животных, повсеместно встречающиеся в окружающей среде. Цель данного обзора – проанализировать литературные данные об устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к антимикробным и дезинфицирующим веществам. Резкое увеличение бактерий, устойчивых к антибиотикам, вызывает необходимость в поиске новых эффективных дезинфицирующих и антибактериальных веществ для подавления пролиферации и распространения патогенов в окружающей среде. Поэтому необходимо изучать устойчивость бактерий рода *Enterococcus* не только к антибиотикам, но и к дезинфицирующим веществам.

Ключевые слова: *Enterococcus*, антибиотики, дезинфицирующие вещества

Поступила в редакцию: 23.05.2023. Получена после доработки: 11.07.2023. Принята к публикации: 16.01.24

Для цитирования: Мартынова А.В., Ускова С.С. Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам и дезинфицирующим веществам (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:22–26. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-22-26

Для корреспонденции: Мартынова Алина Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); профессор кафедры биоразнообразия и морских биоресурсов Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10). ORCID: 0000-0001-6823-5971; тел.: +7 (914) 701-69-08; e-mail: clinmicro@yandex.ru

Resistance of *Enterococcus* bacteria to disinfectants (literature review)

A.V. Martynova^{1,2}, C.S. Uskova²¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Enterococcus bacteria are opportunistic pathogens associated with a normal intestinal microflora in humans and animals and widely spread in the environment. This review aims to analyze the literature data on resistance of the genus *Enterococcus* to anti-infective agents and disinfectants. The dramatic increase in antibiotic-resistant bacteria drives the need for searching for new effective disinfectants and antibacterial substances to inhibit the proliferation and spread of pathogens in the environment. Therefore, it is necessary to study the resistance of *Enterococcus* bacteria not only to antibiotics but also to disinfectants.

Keywords: *Enterococcus*, antibiotics, disinfectants

Received 23 May 2023; Revised 11 July 2023; Accepted 16 January 24

For citation: Martynova A.V., Uskova C.S. Resistance of *Enterococcus* bacteria to disinfectants (literature review). *Pacific Medical Journal*. 2025;1:22–26. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-22-26

Corresponding author: Alina V. Martynova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Epidemiology Department of the Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); Professor of the Department of Biodiversity and Marine Bioresources, Far Eastern Federal University, (10, build. No 25, Ajax settlement, Russkiy Island, Vladivostok, 690950, Russia); ORCID: 0000-0001-6823-5971; tel.: +7 (914) 701-69-08; e-mail: clinmicro@yandex.ru

Энтерококки – это представители нормальной микрофлоры кишечника человека и животных, однако их также выделяют из носоглотки, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы и кожных покровов [1]. Большинство инфекций, вызванных родом *Enterococcus*, носят эндогенный характер и обусловлены колонизацией кожных и слизистых покровов человека и животных [2]. Энтерококки признаны как одни из наиболее распространенных причин бактериальных инфекций человека, они приобретают резистентность ко многим антибактериальным препаратам, включая ванкомицин [3]. *Enterococcus faecalis* более патогенный по сравнению с *Enterococcus faecium*, но *E. faecium* более устойчивый

к факторам внешней среды [4]. Такие представители энтерококков, как *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus gallinarum* и *Enterococcus casseliflavus*, лишь в единичных случаях проявляют патогенные свойства [5]. В условиях больничных стационаров широко применяются антибактериальные препараты, что способствует приобретению у энтерококков генов устойчивости к большинству антибиотиков и факторов патогенности [4].

Отсутствие научного управления и надлежащего планирования в медицинских учреждениях приводит к чрезмерному использованию антибактериальных веществ, тем самым увеличивая количество штаммов

с устойчивостью к антибиотикам [6]. Количество внеклеточных и внутриклеточных генов с устойчивостью к антибиотикам значительно увеличивается на хлорированных очистных сооружениях и в тепличных почвах с фунгицидами [7]. Более того, разбавленные и оставшиеся в окружающей среде дезинфицирующие вещества могут повысить устойчивость бактерий за счет фенотипической адаптации, генных мутаций и горизонтального переноса генов [8]. Скорость роста устойчивых к дезинфицирующим веществам бактерий растет, что значительно снижает эффективность антимикробных веществ со свойствами дезинфектантов [9]. Часто обнаруживают бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют серьезную угрозу для здоровья человека и самых различных экосистем. Отчеты о механизме устойчивости к дезинфицирующим веществам недостаточно полны, а сводные данные о распространении устойчивости к дезинфицирующим веществам упоминаются редко [10], поэтому необходимо помимо устойчивости к антибиотикам уделить внимание резистентности представителей рода *Enterococcus* к дезинфицирующим веществам. В связи с этим целью данного обзора является проанализировать литературные данные об устойчивости бактерий рода *Enterococcus* как к антимикробным, так и к дезинфицирующим веществам.

Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам

Устойчивость энтерококков к антибиотикам являются одной из основных причин внутрибольничных инфекций [11]. Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам может быть двух типов. К первому относится врожденная устойчивость, при которой гены располагаются в хромосоме. А ко второму – приобретенная, гены которой возникают из-за мутаций или появляются при обмене ДНК между бактериями [12]. При рассмотрении различных особенностей формирования устойчивости к антибиотикам можно выделить различия, существующие у штаммов энтерококков по отношению к антибактериальным химиопрепаратам различных классов.

Тетрациклины. Тетрациклины обладают бактериостатическим действием, подавляют синтез белка в бактериальной клетке на уровне рибосом, а также необратимо связывают металлы (Cu, Fe, Mg, Mn), образуя с ними хелатные соединения и ингибируя ферментные системы [13]. У энтерококков было выделено два варианта гена *tet*, отвечающего за защиту от действия тетрациклина. Первый вариант гена осуществляет защиту путем рибосомальной защиты, включая гены *tet* (M), *tet* (O) и *tet* (S), а второй провоцирует энергозависимый отток тетрациклина из клетки энтерококка и кодируется генами *tet* (K) и *tet* (L) [14]. Бактерии рода *Enterococcus* содержат мобильные генетические элементы, транспозоны, которые легко встраиваются в их геном или перемещаются внутри него. Энтерококки приобретают гены устойчивости к тетрациклину

через эти мобильные элементы и обмениваются этими генами устойчивости с другими бактериями [15].

Аминогликозиды. Аминогликозиды действуют бактерицидно на бактериальную клетку, при этом необратимо связываются со специфичными рецепторами бактериальных рибосом и угнетают синтез белка [13]. Поскольку представители рода *Enterococcus* обладают анаэробным метаболизмом, они практически неустойчивы к малым концентрациям аминогликозидов. Среди клинических изолятов все чаще встречаются энтерококки с генами устойчивости к аминогликозидам [16]. Существует три механизма устойчивости к данным антибиотикам: первый и второй можно объединить, так как они происходят из-за генных мутаций, а третий механизм связан с плазмидами. При первом механизме происходит изменение сайта-мишени, при втором – изменения в транспорте антибиотика, а третий происходит путем ферментативной дезактивации аминогликозидов [17]. Устойчивость к стрептомицину может быть связана с как с мутацией рибосомного белка, так и с ферментативным расщеплением последнего [16]. Устойчивость энтерококков к стрептомицину чаще всего кодируется геном *ant(6)-Ia* [18]. Анализ выбранных мутантов, которые проявляли повышенную устойчивость к гентамицину *in vitro*, показал, что нарушение усвоения гентамицина может непосредственно способствовать усилению устойчивости [19].

Макролиды. Макролиды обладают бактериостатическим действием, что проявляется в подавлении синтеза белка бактериальной клетки на уровне рибосом и связано с угнетением фермента пептидтранслоказы [13]. Существует два основных механизма, приводящих к устойчивости к макролидам: первый с помощью рибосомальной метилазы, которая кодируется геном *erm*, а второй – благодаря действию, опосредованному мембраносвязанным эффлюксным белком, кодирующимся генами *mef* (A или E) и *msr* (M) [20]. По литературным данным выявлена связь между генами, отвечающими за устойчивость к эритромицину (*ermB*) и к меди (*tcrB*), которая впервые была продемонстрирована на штаммах *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных от свиней, позже показали подобную связь у *E. hirae*, который был выделен из морской воды [21].

β-лактамы. β-лактамы обладают бактериостатическим действием, подавляют синтез клеточной стенки бактерий, связываясь с пенициллинсвязывающими белками, которые являются ферментами, ответственными за формирование структуры клеточной стенки [22]. Замены в геноме, которые ранее считались способствующими развитию устойчивости к ампициллину в клинических штаммах, при экспрессии плазмидным *pbbp5* в чувствительном к нему штамме *E. faecium* давали умеренные уровни устойчивости, тем самым обеспечивая прямое доказательство их влияния. Комбинации точечных мутаций, особенно Rbp5 M485A с вставкой Ser в положении 466, существенно повышают уровни устойчивости. Кроме того, была установлена корреляция между сродством очищенных рекомбинантных

мутантов Pbp5 к связыванию антибиотиков с уровнями устойчивости, обеспечиваемыми этими аллелями. Дальнейший анализ показал, что хромосомно-кодируемый детерминант *pbp5* может передаваться между штаммами *E. faecium* [23] путем конъюгации, что предполагает механизм, с помощью которого высокая устойчивость к ампициллину, обеспечиваемая мутантными аллелями *pbp5*, может распространяться среди клинических изолятов [24]. Подобно *E. faecium*, мутации в Pbp5 клинических изолятов *E. faecalis* могут также приводить к повышенной устойчивости к β -лактамным антибиотикам, таким как ампициллин [25].

Фторхинолоны. Фторхинолоны обладают бактерицидным действием с выраженной противомикробной активностью за счет ингибирования двух ключевых ферментов клетки, отвечающих за биосинтез и репликацию ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [26]. Считается, что мутации в областях, определяющих устойчивость к хинолонам *gyrA*, кодирующей ДНК-гиразу, и *parC*, кодирующей ДНК-топоизомеразу IV, системы оттока, антимикробных ферментов устойчивости и плазмидопосредованных механизмов, способствуют устойчивости к фторхинолонам [27]. В исследовании факторы риска устойчивости к фторхинолонам при энтерококковых инфекциях мочевых путей продемонстрировали, что недавнее воздействие антибиотиков, таких как фторхинолоны, цефалоспорины широкого спектра действия и клиндамицин, в значительной степени связано с устойчивостью к фторхинолонам энтерококковых уропатогенов, включая *E. faecalis* и *E. faecium* [28].

Рифампицины. Рифампицины относятся к группе макролактамов антибиотиков, имеют бактерицидное действие, которое проявляется в подавлении синтеза РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой [13]. Изучение *E. faecium* показало, что 78,9 % энтерококков являются резистентными к рифампицину. Большинство микроорганизмов, включая энтерококки, вырабатывают резистентность путем мутаций в гене *rpoB*, который кодирует β -субъединицу РНК-полимеразы, существуют и другие механизмы устойчивости к рифампицину, однако они встречаются редко [29].

Гликопептиды. Гликопептиды обладают бактерицидным действием, при котором нарушается синтез клеточной стенки [13]. У микроорганизмов существует восемь фенотипов резистентности к ванкомицину: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanL, VanM, VanN. При этом VanC считается единственным типом природной устойчивости.

Фенотип VanA является наиболее распространенным и обеспечивает высокий уровень резистентности энтерококков к ванкомицину и тей-копланину, опосредованный транспозоном Tni546 [30]. В других литературных источниках говорится, что помимо белка VanA существует еще и белок VanH, играющий важную роль в устойчивости *E. faecium* [31]. Фенотипическая устойчивость VanC характерна для *E. casseliflavus* и *E. gallinarum*, которая проявляется в слабой устойчивости к ванкомицину и чувствительности к тетрациклину [32]. В целом можно отметить, что механизм

резистентности энтерококков к данным антибиотикам основан на замене D-Ala-D-Ala на D-Ala-D-Lac (фенотипы VanA, VanB, VanD, VanM) или реже на D-Ala-D-Ser (фенотипы VanC, VanE, VanG, VanL, VanN). Уровень резистентности зависит от типа аминокислотной замены. D-Ala-D-Ser обеспечивает низкоуровневую резистентность, снижая аффинность к антибиотику примерно в семь раз. Устойчивость высокого уровня связана с D-Ala-D-Lac, которое уменьшает сродство с антибиотиком примерно в 1000 раз. Замена аминокислотных остатков происходит с участием нескольких ферментов, кодируемых *van*-опероном. В исследовании 1988 года впервые упоминаются резистентные к ванкомицину штаммы *E. faecalis* и *E. faecium*. После этого их стали выделять все чаще в различных больницах. В исследовании энтерококков госпитализированных и не госпитализированных лиц показало, что *E. faecium* имеет большую устойчивость к ванкомицину по сравнению с *E. faecalis* [33].

Влияние дезинфицирующих веществ на бактерии рода *Enterococcus*

Появление устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к дезинфицирующим веществам стало серьезной угрозой безопасности здоровья человека. Дезинфицирующие вещества играют жизненно важную роль в обеспечении экологического благополучия и безопасности жизни; имеют потенциальное применение в медицине, очистке и распределении воды, пищевой промышленности, сельском хозяйстве и других областях [10].

Под действием дезинфицирующих веществ у бактерий снижается проницаемость бактериальной мембраны, что предотвращает их попадание в клетку [34]. Когда дезинфицирующие вещества проникают через клеточную мембрану и попадают в клетку, бактерии вызывают реакцию окислительного стресса и производят высокие уровни активных форм кислорода, оказывая синергетический эффект на дезинфицирующие вещества, бактерицидные свойства и индуцируя эффект на образование мутаций генов [35]. Как правило, бактерии активируют SOS-ответ (консервативный ответ на повреждение ДНК) для восстановления и адаптации к дезинфицирующим веществам, чтобы уменьшить собственное повреждение за счет подверженной ошибкам репарации ДНК [36]. Во время этого процесса экспрессируются различные гены. Например, активируется система оттока, и отдельные или множественные части этой системы выводят дезинфицирующие вещества из организма [37]. Мишень действия дезинфицирующего вещества также изменяется, чтобы избежать его связывания с бактериями [38]. Бактерии могут разлагать дезинфицирующие вещества за счет ферментативной активности, тем самым снижая их бактерицидную эффективность [10].

Гипохлорит натрия. Гипохлорит натрия относится к галогенам, которые подавляют синтез ДНК. В воде гипохлорит натрия ионизируется с образованием Na^+ и гипохлорит-иона OCl^- , который устанавливает равновесие с хлорноватистой кислотой HOCl [39]. HOCl и OCl^- приводят к конформационным изменениям

белков и разрушают естественную структуру ферментов из-за прямой реакции или образования с ними стабильных связей N-Cl. Из-за сильной окислительной способности HOCl может окислять определенные ферменты клеток, такие как дегидрогеназы и ферменты, отвечающие за дыхание [40]. Обеззараживание питьевой воды хлором играет важную роль в предотвращении и борьбе со вспышками заболеваний, передающихся через воду, во всем мире. Гены устойчивости к антибиотикам высвобождаются из убитых антибиотикорезистентных бактерий, и культивируемые поврежденные хлором бактерии, полученные в процессе хлорирования в качестве реципиента, используются для определения их вклада в горизонтальный перенос генов устойчивости к антибиотикам во время дезинфекционной обработки [41].

Четвертичные аммонийные соединения. Соединения четвертичного аммония представляют собой катионные поверхностно-активные вещества [42]. Их химическая структура зависит от четырех алифатических или ароматических фрагментов, присоединенных к центральному атому азота. Бытовое, больничное и промышленное использование четвертичных аммонийных соединений приводит к загрязнению сточных вод. Поскольку большинство очистных сооружений предназначены для удаления основных, легкоразлагаемых органических веществ, большинство микропримесей, включая четвертичные аммонийные соединения, проходят через очистные сооружения и выбрасываются в окружающую среду [43]. У представителей рода *Enterococcus* был обнаружен ген *qacZ*, который отвечает за толерантность к четвертичным аммонийным соединениям [44].

Хлоргексидин. Хлоргексидин – это бисбигуанидный агент, который находит широкое применение в качестве дезинфицирующего вещества для поверхностей и в качестве антисептика для местного применения [45]. Механизм действия хлоргексидина изучен плохо. Считается, что он имеет положительный заряд при нейтральном pH, притягивается к поверхности бактериальной клетки, где он может электростатически взаимодействовать с отрицательно заряженными фосфолипидами. В зависимости от концентрации хлоргексидина он может снижать текучесть бактериальной мембраны или нарушать структурную целостность мембраны, вызывая повышенную проницаемость и утечку содержимого клеток, и в итоге приводит к гибели клеток [46]. Гены *chtR* и *chtS* способствуют выработке резистентности *E. faecium* к хлоргексидину [47].

Заключение

Таким образом, можно отметить, что устойчивость к антибиотикам стала серьезной проблемой во всем мире. Резкое увеличение бактерий, устойчивых к антибиотикам, вызывает потребность в новых эффективных дезинфицирующих веществах для подавления пролиферации и распространения патогенов в окружающей среде. Дезинфицирующие вещества играют жизненно

важную роль в обеспечении экологического здоровья и безопасности жизни и имеют потенциальное применение в медицине, очистке и распределении воды, пищевой промышленности, сельскохозяйственной отрасли и других областях. В связи с этим необходимо учитывать устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антимикробным веществам при выборе не только антибиотика, но и дезинфицирующего вещества.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Barbosa J, Borges S, Teixeira P. Selection of potential probiotic *Enterococcus faecium* isolated from Portuguese fermented food. *International Journal of Food Microbiology*. 2014; 191: 144–148. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.09.009
2. Gordon S., Swenson J., Hill B. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30(9): 2373–2378. doi: 10.1128/jcm.30.9.2373-2378.1992
3. Nishiyama M, Ogura Y, Hayashi T, Suzuki Y. Antibiotic resistance profiling and genotyping of vancomycin-resistant enterococci collected from an urban river basin in the Provincial City of Miyazaki, Japan. *Water (Switzerland)*. 2017; 9(2): 1–17. doi: 10.3390/w9020079
4. Elizabeth F, Daria VT, Michael SG. Pathogenicity of *Enterococci*. *Microbiol Spectr.* 2019; 7(4): 1–23. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018
5. Sadowy E, Luczkiewicz A. Drug-resistant and hospital-associated *Enterococcus faecium* from wastewater, riverine estuary and anthropogenically impacted marine catchment basin. *BMC Microbiology*. 2014; 14(66): 1–15.
6. Kim M, Weigand MR, Oh S. Widely used benzalkonium chloride disinfectants can promote antibiotic resistance. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84: 7–19. doi: 10.1128/AEM.01201-18
7. Bai X, Ma X, Xu F, Li J, Zhang H, Xiao X. The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *Sci. Total Environ.* 2015; 533: 24–31. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.082
8. Cloete TE. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2003; 51: 277–282. doi: 10.1016/S0964-8305(03)00042-8
9. Zhu Z, Shan L, Zhang X, Hu F, Zhong D, Yuan Y, Zhang J. Effects of bacterial community composition and structure in drinking water distribution systems on biofilm formation and chlorine resistance. *Chemosphere*. 2020; 264: 1–12. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128410
10. Tong C, Hu H, Chen G, Li Z, Li A, Zhang J. Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies. *Environmental Research*. 2021; 195: 1–9. doi: 10.1016/j.envres.2021.110897
11. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, Pollock D, See I, Soe MM, Walters MS, Dudeck MA. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(1): 1–18. doi: 10.1017/ice.2019.296 Землянка О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018; 16(3): 4–17. [Zemlyanko OM, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mechanisms of mul-

- tiptle resistance of bacteria to antibiotics. *Ecological Genetics*. 2018; 16(3):4–17 (In Russ.). doi: 10.17816/ecogen1634-17
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: изд-во МГУ Наука. 2004; 580. [Egorov N. S. Fundamentals of the doctrine of antibiotics. M.: Iz-vo MGU Nauka. 2004; 580 (In Russ.)].
 13. Huys G, Haene KD, Collard J, Swings J. Prevalence and Molecular Characterization of Tetracycline Resistance in *Enterococcus* Isolates from Food. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70(4): 1555–1562. doi: 10.1128/AEM.70.3.1555-1562.2004
 14. Raven KE, Reuter S, Gouliouris T, et. al. Genome-based characterization of hospital-adapted *Enterococcus faecalis* lineages. *Nat Microbiol*. 2016;1(3):1–7. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.33
 15. Chow JW. Aminoglycoside Resistance in Enterococci. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31(2) 586–589. doi: 10.1086/313949
 16. Leclercq R, Dutka-Malen S, Brisson-Noël A, Molinas C, Derlot E, Arthur M, Courvalin P. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clinical Infectious Diseases*. 1992; 15(3): 495–501. doi: 10.1093/clind/15.3.495
 17. Ounissi H, Derlot E, Carlier C, Courvalin P. Gene homogeneity for aminoglycoside-modifying enzymes in Gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34: 2164–2168. doi: 10.1128/AAC.34.11.2164
 18. Aslangul E, Massias L, Meulemans A, Chau F, Andreumont A, Courvalin P, Fantin B, Ruimy R. Acquired Gentamicin Resistance by Permeability Impairment in *Enterococcus faecalis*. *Mechanisms of resistance*. 2006; 50(11): 3615–3621. doi: 10.1128/AAC.00390-06
 19. Zou LK, Wang HN, Zeng B, Li JN, Li XT, Zhang AY, Xia QQ. Erythromycin resistance and virulence genes in *Enterococcus faecalis* from swine in China. *New Microbiologica*. 2011; 34(1): 73–80.
 20. Pasquaroli S, Cesare AD, Vignaroli C, Conti G, Citterio B, Biavasco F. Erythromycin- and copper-resistant *Enterococcus hirae* from marine sediment and co-transfer of *erm*(B) and *tcrB* to human *Enterococcus faecalis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 80(1): 26–28. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.002
 21. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/Sulbactam in Severe Bacterial Infections. *Review Article*. 2007; 67(13): 1829–1849.
 22. Rice LB, Thomas RH, Lakticova V, Helfand MS, et. al. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 24(12): 804–814. doi: 10.1086/382086
 23. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46(10): 3334–3336. doi: 10.1128/AAC.46.10.3334-3336.2002
 24. Oyamada Y, Ito H, Fujimoto K, Asada R, Niga T, Okamoto R, Inoue M, Yamagishi JI. Combination of known and unknown mechanisms confers high-level resistance to fluoroquinolones in *Enterococcus faecium*. *Journal of Medical Microbiology*. 2006; 55(6): 729–736. doi: 10.1099/jmm.0.46303-0
 25. Седова МК. Разработка состава и методов контроля качества твердой лекарственной формы левофлоксацина: дис. канд. фарм. наук. Москва. 2016; 167. [Sedova MK. Development of the composition and methods of quality control of the solid dosage form of levofloxacin: Dis. Cand. Pharm. Sci.. Moscow. 2016; 167 (In Russ.)].
 26. Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Matsumoto M, Nakano Y, et. al. Mechanisms of and Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Clinical *Enterococcus faecalis* Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(11): 3912–3916. doi: 10.1128/JCM.05549-11
 27. Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in *Enterococcus* urinary tract infections in hospitalized patients. *Epidemiol. Infect*. 2011; 139: 955–961. doi:10.1017/S095026881000186X
 28. Enne VI, Delsol AA, Roe JM, Bennett PM. Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(2): 203–207. doi: 10.1093/jac/dkh044
 29. Jolivet S, Fines-Guyon M, Nebbad B, Merle JC, Pluart DL, Brun-Buisson C, Cattoir V. First nosocomial outbreak of vanA-type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* in France. *Journal of Hospital Infection*. 2016; 94(4): 346–350. doi: 10.1016/j.jhin.2016.09.004
 30. Bugg TDH, Wright GD, Walsh CT, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P. Molecular Basis for Vancomycin Resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: Biosynthesis of a Depsipeptide Peptidoglycan Precursor by Vancomycin Resistance Proteins VanH and VanA. *Biochemistry*. 1991; 30(43): 10408–10415.
 31. Monticelli J, Knezevich A, Luzzati R, Bella SD. Clinical management of non-faecium non-faecalis vancomycin-resistant enterococci infection. Focus on *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus/flavescens*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018; 24(4): 237–246. doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.001
 32. Cetinkaya Y, Fallk P, Mayhall C. Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2000; 13(4): 686–707. doi: 10.1128/CMR.13.4.686
 33. Vergalli J, Bodrenko IV, Masi M, Moynie L, et. al. Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol*. 2019; 18: 164–176. doi: 10.1038/s41579-019-0294-2
 34. Li L, Ye L, Kromann S, Meng H. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases, plasmid-mediated quinolone resistance, and disinfectant resistance genes in *Escherichia coli* isolated from ready-to-eat meat products. *Foodb. Pathog. Dis*. 2016; 14: 109–115. doi: 10.1089/fpd.2016.2191
 35. Lu J, Jin M, Nguyen SH, Mao L, Li J, Coin LJM, Yuan Z, Guo J. Non-antibiotic antimicrobial triclosan induces multiple antibiotic resistance through genetic mutation. *Environ. Int*. 2018; 118: 257–265. doi: 10.1016/j.envint.2018.06.004
 36. Chapman JS. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. *Int. Biodeterior. Biodegrad*. 2003; 51: 271–276. doi: 10.1016/S0964-8305(03)00044-1
 37. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2005; 57: 1451–1470. doi: 10.1016/j.addr.2005.04.002
 38. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics, and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; 12(1):147–179. doi: 10.1128/CMR.12.1.147
 39. Ersoy ZG, Dinc O, Cinar B, Gedik ST, Dimoglo A. Comparative evaluation of disinfection mechanism of sodium hypochlorite, chlorine dioxide and electroactivated water on *Enterococcus faecalis*. *LWT*. 2019; 102: 205–213. doi: 10.1016/j.lwt.2018.12.041
 40. Jin M, Liu L, Wang DN, Yang D, Liu WL, Yin J, Yang ZW, Wang HR, Qiu ZG, Shen ZQ, Shi DY, Li HB, Guo JH, Li JW. Chlorine disinfection promotes the exchange of antibiotic resistance genes across bacterial genera by natural transformation. *ISME J*. 2020 Jul;14(7):1847-1856. doi: 10.1038/s41396-020-0656-9.
 41. Tezel U, Pavlostathis SG. Role of quaternary ammonium compounds on antimicrobial resistance in the environment. *Antimicrobial Resistance in the Environment*. 2012; 349–387. doi: 10.1002/9781118156247.ch20
 42. Tezel U, Pavlostathis SG. Quaternary ammonium disinfectants: microbial adaptation, degradation and ecology. *Current Opinion in Biotechnology*. 2015; Vol. 33: 296–304. doi: 10.1016/j.copbio.2015.03.018
 43. Braga TM, Marujo PE, Pomba C, Lopes MFS. Involvement, and dissemination, of the enterococcal small multidrug resistance transporter QacZ in resistance to quaternary ammonium compounds. *J Antimicrob Chemother*. –2011; 66: 283–286. doi: 10.1093/jac/dkq460
 44. Lim KS, P. C. A. Kam Chlorhexidine-pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care*. 2008; 36: 502–512.
 45. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005; 99: 703–715. doi: 10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x
 46. Prieto AMG, Wijngaarden J, Braat JC, Rogers MRC, Majoor E, et. al. The Two-Component System ChtRS Contributes to Chlorhexidine Tolerance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(5): 1–9. doi: 10.1128/AAC.02122-16

УДК 617.55-007.53-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-27-33



Коморбидный фон у больных грыжами передней брюшной стенки

А.С. Ивачев¹, А.Н. Митрошин¹, А.Г. Макаров², Н.А. Ивачева¹, В.Е. Киселев¹, А.А. Давыдова¹¹ Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Россия² Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза, Россия

Грыжевая болезнь передней брюшной стенки считается одним из наиболее распространенных заболеваний в абдоминальной хирургии. Количество операций в связи с этим не уменьшается, и поиск наиболее рационального объема хирургического вмешательства продолжается и по сей день. Важной проблемой в герниологии являются сопутствующие заболевания, которые могут быть провоцирующими факторами развития грыжевой болезни и которые влияют на выбор метода и продолжительность хирургического лечения. Своевременное выявление и коррекция сопутствующих заболеваний способствуют снижению риска рецидива грыж, уменьшению количества раневых и общих послеоперационных осложнений. Наиболее распространенными заболеваниями, требующими обязательного предварительного выявления и лечения, являются сахарный диабет, аденома предстательной железы, нарушения дыхания, сопровождающиеся изнуряющим кашлем, нарушение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Разработка оптимального алгоритма лечения пациентов с грыжами брюшной стенки на фоне тяжелых сопутствующих состояний позволит улучшить результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: вентральная грыжа, послеоперационная грыжа, коморбидное состояние, грыжесечение, внутрибрюшное давление

Поступила в редакцию: 30.09.2024. Получена после доработки: 17.01.2025. Принята к публикации: 31.01.25

Для цитирования: Ивачев А.С., Митрошин А.Н., Макаров А.Г., Ивачева Н.А., Киселев В.Е., Давыдова А.А. Коморбидный фон у больных грыжами передней брюшной стенки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:27–33. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-27-33

Для корреспонденции: Ивачев Александр Семенович – д-р мед. наук, профессор кафедры «Хирургия» Пензенского государственного университета, Медицинский институт (440028, Пенза, ул. Лермонтова, 3, корп. 10); ORCID: 0000-0003-1939-7514; тел.: 8 (902) 345-37-03; e-mail: kniper2007@yandex.ru

Comorbid background of patients with anterior abdominal wall hernias

A.S. Ivachev¹, A.N. Mitroshin¹, A.G. Makarov², N.A. Ivacheva¹, V.E. Kiselyov¹, A.A. Davydova¹¹Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia² Penza Regional Clinical Hospital named after N.N.Burdenko, Penza, Russia

Anterior abdominal wall hernias are considered one of the most common diseases in abdominal surgery. In this regard, the number of operations has seen no decrease, and the search for the most effective surgical intervention continues to this day. An important herniology problem is comorbidities that could be provoking factors in the development of hernia disease and influence the choice of method and duration of surgical treatment. Timely detection and comorbidity adjustment make it possible to reduce the risk of reherniation and the number of wound and general postoperative complications. The most common diseases requiring mandatory prior detection and treatment are diabetes mellitus, prostate adenoma, respiratory disorders with a consumptive cough, and impaired motor-evacuation function of the large intestine. The development of optimal treatment for patients with abdominal wall hernias and severe comorbidities will improve the results of surgical treatment.

Keywords: ventral hernia, postoperative hernia, comorbid condition, herniotomy, intra-abdominal pressure

Received 30 September 2024; Revised 17 January 2025; Accepted 31 January 2025

For citation: Ivachev A.S., Mitroshin A.N., Makarov A.G., Ivacheva N.A., Kiselyov V.E., Davydova A.A. Comorbid background of patients with anterior abdominal wall hernias. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:27–33. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-27-33

Corresponding author: Alexander S. Ivachev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery at Penza State University Medical Institute (440028, Penza, Lermontov St., 3 building No. 10), ORCID: 0000-0003-1939-7514; 8-902-345-37-03; e-mail: kniper2007@eandex.ru

Цель – проведение систематического обзора по современным данным отечественной и зарубежной литературы по вопросу сопутствующих заболеваний у грыженосителей, требующих дополнительного обследования, предоперационной подготовки и выполнения симультанных операций.

Повышенный интерес в лечении грыж связан с широкой распространенностью грыжевой болезни. Во всем мире грыжами передней брюшной стенки страдает значительная часть населения. Согласно статистическим данным, наличие грыж передней брюшной стенки отмечено у 3,6% населения Земли,

причем тенденция к снижению заболеваемости отсутствует [1].

По данным С.Е. Ruhl et al. (2007), при обследовании 5316 мужчин и 8136 женщин паховые грыжи у белых мужчин составили 15,1% и у чернокожих – 8,4%. В этом же исследовании авторы обнаружили наличие паховых грыж у мужчин в 13,9%, а у женщин – 2,1%. Также указывается, что количество паховых грыж у мужчин с возрастом увеличивается: в возрасте 24–39 лет увеличивается на 7%, в возрасте 40–59 лет – на 14,8%, в возрасте 60–74 лет – на 22,8% [2]. В детском возрасте пупочные грыжи выявлены у 102 детей (1,3%) из 7968 осмотренных [3]. Данные Р. Bharati et al. (2021): среди амбулаторно осмотренных 90 056 пациентов грыжи передней брюшной стенки выявлены у 910 (1,01%): паховые – 80%, послеоперационные – 10%, пупочные и параумбиликальные – 5%, эпигастральные – 4%, редкие – 1% [4]. Одно из крупных популяционных исследований было проведено М.С. Abebe et al. (2022), включающее 51 304 093 пациента, среди которых в 7,7% были паховые грыжи. Причем в странах Азии грыженосителей обнаружено в 12,72%, а у американских граждан – в 4,73%. Соотношение мужчин и женщин было 9,61% и 1,31% [5].

В РФ грыжами передней брюшной стенки страдает 20,9% населения, причем первое место в структуре распространенности занимает пупочная грыжа – 10,2%, на втором месте паховая – 8,3%. Послеоперационная вентральная грыжа диагностирована у 2,4% граждан [6].

В структуре паховых грыж явно преобладают пациенты возрастных групп (50–65%), что объясняется развитием дистрофических изменений в тканях стенок пахового канала [7].

Повышение внутрибрюшного давления, предрасположенность к образованию дефекта брюшной стенки (перенесенные ранее оперативные вмешательства на брюшной полости), эволюционная слабость некоторых областей передней брюшной стенки (пупочная область, средняя линия живота, паховые области) являются непосредственными причинами развития грыж [8]. Однако такие социальные факторы, как снижение рождаемости, недостаток физической активности, увеличение продолжительности жизни и наличие ожирения, могут оказывать значительное влияние на увеличение количества заболеваемости грыжами [9].

S.G. Parker et al. (2021) на основе метаанализа результатов лечения 12 423 пациентов выделили 5 групп важных прогностических факторов развития рецидива вентральной грыжи:

1) факторы пациента: женский пол, возраст 65 лет и более, индекс массы тела более 25 кг/м²;

2) наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких III–IV степени, степень ASAII–IV, курение и прием гормональных препаратов;

3) факторы, связанные с грыжами: первичные, повторные рецидивы;

4) интраоперационные факторы (связанные с материалом используемых изделий, интраоперационной тактикой, техническими навыками оперирующего хирурга и возможностями операционного доступа);

5) послеоперационные факторы (любое осложнение, возникновение в области операции, раневая инфекция, серома, гематома) [10].

Учитывая увеличение количества грыж в старшей возрастной группе, коморбидный фон у пациентов с грыжами передней брюшной стенки может влиять на все аспекты тактики ведения таких больных. Заболевания сердца, сосудов, сахарный диабет и ожирение могут значительно увеличить время стационарного лечения как пред-, так и послеоперационного периода. Здесь имеет значение необходимость тщательного обследования перед операцией для предотвращения послеоперационных осложнений, которые у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями встречаются в два и более раз чаще и протекают значительно тяжелее, чем у больных без сопутствующих заболеваний [11].

По данным В.П. Земляного и соавт. (2017), сопутствующая патология у больных с грыжами встречается от 30,4 до 91,2% в зависимости от возрастной группы. У грыженосителей старше 45 лет сопутствующие заболевания выявляются в 82,5%: ишемическая болезнь сердца у пациентов старше 60 лет обнаружена в 86%, в группе старше 45 лет – 61,4%, младше 45 лет – 8,7%; гипертоническая болезнь обнаружена в 71,7%; варикозная болезнь нижних конечностей у лиц старше 60 лет – в 18,4%, а среди пациентов до 45 лет – 8,7%; эндокринными заболеваниями с длительным приемом глюкокортикоидных гормонов среди пациентов от 45 до 60 лет страдали 86,5%, старше 60 лет – 14,0%, младше 45 лет – 2,2%; количество пациентов с ожирением в зависимости от возраста колеблется от 4,4 до 43%; заболевания органов дыхания – 13–71,1%; заболевания ЖКТ, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления – 17,5%; заболевания мочевыделительной системы встречается в 4,4–68,2% в зависимости от возраста [12].

По данным М.А. Зворыгиной и соавт. (2017), на долю коморбидной патологии у больных с грыжами живота приходится до 70%. Из них гипертоническая болезнь встречается в 24%, хроническая сердечная недостаточность – в 15%, сахарный диабет – в 12%, ишемическая болезнь сердца – в 9%, ожирение – в 6%, доброкачественной гиперплазией предстательной железы – в 5%, заболевания дыхательной системы – в 5%, заболевания печени – в 3%, кисты почек – в 3%, миома матки – в 1%, кишечная непроходимость, не связанная с осложнением грыжи – в 1% [13].

К.В. Павелец и соавт. (2011) обнаружили, что у больных с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами сопутствующие заболевания встречаются в 93%. В структуре сопутствующих заболеваний были: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 2 ФК – 44%, гипертоническая болезнь

2–3-й ст – 81%, сахарный диабет 2-го типа – 35%, гормонозависимая бронхиальная астма – 14%, варикозная болезнь нижних конечностей – 14%, сочетание 2 и более сопутствующих патологий – 68% [14].

Исследование О.Ю. Гербали и А.В. Косенко (2019) показало наличие гипертонической болезни у 63,9% пациентов, ишемической болезни сердца – 44,4%, обструктивные заболевания легких – у 30,6%, ожирение отмечалось у всех пациентов с грыжами, а сахарный диабет – у 22,2% пациентов [15].

По данным У.А. Шербекова и Ж.П. Раджибова (2023), среди больных вентральными грыжами сопутствующая абдоминальная патология, требующая коррекции, встречается в 52,8% случаев [16]. А в исследовании Ш.У. Ибрагимова (2022) отмечается, что количество сопутствующей хирургической абдоминальной патологии при вентральных грыжах варьирует от 11,8 до 46,3%. Чаще всего из сопутствующих заболеваний встречалась желчнокаменная болезнь – 27,8%, гинекологические заболевания – 30,7%, спаечная болезнь органов брюшной полости – 64,4%, ожирение с абдоменоптозом – 30,7%. На дооперационном этапе среди всех грыженосителей было диагностировано 74,6% сопутствующих патологий, что требует соответствующей коррекции. При обнаружении сопутствующей абдоминальной патологии в различных анатомических областях брюшной полости, требующее хирургического лечения, оперативное вмешательство необходимо выполнять через отдельные доступы [17].

По данным Е. Ома et al. (2017), среди 13 855 обследованных больных у 3685 (26,6%) обнаружен дивертикулез кишечника, который независимо ассоциировался с прямой паховой грыжей (OR 1,33, 95% ДИ 1,00–1,76, $p = 0,049$) и грыжесечением при первичных пупочной/эпигастральной грыжах [18]. Е. Ariam et al. (2023) изучали факторы риска развития дивертикулеза толстой кишки. Не обнаружено прямой зависимости частоты выполняемых лапаротомий от наличия или отсутствия дивертикулеза толстой кишки. В то же время среди пациентов с грыжесечением по поводу паховых грыж в 52% был диагностирован дивертикулез кишечника [19]. Дивертикулез толстой кишки связан с образованием паховых грыж, имея схожие патологические процессы, но не имея причинно-следственных связей [18, 19]. Однако у пациентов, перенесших кол-эктомия по поводу дивертикулов кишечника, риск развития послеоперационной вентральной грыжи в два раза выше, чем у пациентов, перенесших ту же операцию по поводу злокачественных поражений толстой кишки [20].

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы подготовку пациента к операции рекомендовано проводить в условиях поликлиник за 2–3 недели до госпитализации [21]. Также следует ответственно подходить к выбору анестезиологического пособия. При тяжелых кардиальных патологиях рекомендовано проведение регионарной анестезии ТАР-блок (Transversus Abdominis Plane Block) [21].

С.Б. Сангаджиев и соавт. (2022) при необходимости выполнения операций на сердце первым этапом рекомендуют выполнять так называемые «санационные» операции по ликвидации грыж живота. Такой подход, по мнению авторов, снижает риск развития определенных осложнений в послеоперационном периоде [22].

В исследовании Р. Bharati et al. (2021) хронический кашель стал причиной развития грыж у 55% грыженосителей, расстройства мочеиспускания – у 23%, хронический запор – у 20%, ранее перенесенные операции – у 10%, избыточный вес – у 1,2% и асцит – у 1,1% [4].

В исследовании Т. Queroz et al. (2008) курение не было признано фактором возможного развития паховой грыжи [23]. Однако курение провоцирует развитие хронических обструктивных заболеваний легких, а по данным Balamaddaiah G. et Reddy S.V.R.M. (2016), среди больных паховыми грыжами выявлено 37,3% курильщиков, а кашель расценен как одна из ведущих причин в развитии грыж живота [24].

Согласно исследованию G. Hellspong et al. (2017), сахарный диабет увеличивает риск ранних послеоперационных осложнений, но не влияет на возникновение рецидивов паховых грыж [25].

Сахарный диабет, определяемый довольно часто у больных вентральными грыжами, является фактором хирургического и анестезиологического риска, так как в периоперационном периоде существует опасность развития метаболической декомпенсации с развитием кетоацидоза и раневой инфекции [26]. Х. Liu et al. (2023) считают сахарный диабет и прием гормональных препаратов одной из основных причин развития инфекционных послеоперационных раневых осложнений после грыжесечения [27].

В структуре пациентов с циррозом печени и асцитом грыжами передней брюшной стенки страдают до 40% [28]. Повышение внутрибрюшного давления происходит в результате формирования асцита, вследствие чего часто наблюдается формирование пупочной грыжи [29]. Другим немаловажным фактором в грыжеобразовании у больных циррозом печени является слабость мышц передней брюшной стенки, связанная с дисфункцией печени и наличием гипоальбуминемии [30]. Наличие осложнений у таких больных связано с высоким внутрибрюшным давлением, быстро увеличивающим размеры грыжи [31].

Ожирение – заболевание, относящееся к хроническим, проявляющееся в чрезмерном накоплении жировой ткани организмом-носителем. Опасность ожирения заключается в том, что это заболевание является предиктором целого ряда хронических заболеваний. Диагностируется ожирение при помощи антропометрических данных. Согласно рекомендациям ВОЗ, учитывается индекс массы тела. Показатели ИМТ ≥ 25 кг/м² расцениваются как избыточная масса тела, а показатели ИМТ ≥ 30 кг/м² – как ожирение [32]. Данные о распространенности ожирения в РФ свидетельствуют о том, что распространение этого заболевания среди населения варьирует от 14 до 65,4%

[33]. Среди грыженосителей пациентов с ожирением – около 50% [34]. Грыжеобразующими факторами выступают повышение внутрибрюшного давления и дистрофическое замещение тканей передней брюшной стенки – апоневроза и мышц – на жировую [35]. Однако у пациентов с паховыми грыжами отмечено, что ожирение снижает риск развития паховой грыжи на 43% [36]. Данные подтверждает популяционное исследование B. Zendejas et al. (2014), в котором было обследовано 97% населения округа Олмстед, Миннесота, с 2004 по 2008 год и выявлено достоверное снижение частоты заболеваемости паховыми грыжами при увеличении индекса массы тела [37].

Еще одной проблемой, имеющей связь с образованием грыж передней брюшной стенки, является выпадение тазовых органов у женщин. Данные литературы по некоторым наблюдениям скудны, однако были сделаны выводы, что причиной развития пролапса тазовых органов является дисплазия соединительной ткани [38]. Некоторые исследования подтверждают мнения о том, что паховая грыжа является не локальным заболеванием, а результатом местного или генерализованного нарушения строения соединительной ткани [39]. Данные Ш. Дженг и С.Р. Добровольского (2014), полученные при изучении рецидивных паховых грыж, свидетельствуют о 61,6% пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани [40]. В исследовании Y. Segev et al. (2009) отмечена закономерность в увеличении числа пациенток с вентральными грыжами при наличии у них пролапса тазовых органов – до 31,6%, и без пролапса – 5% [41].

При синдроме Марфана, также отмечается более частое выявление паховых и бедренных грыж, чем в общей популяции, что связано с явлениями дисплазии соединительной ткани [42]. Другое системное заболевание, связанное с дисплазией соединительной ткани, – синдром Элерса – Данло. Грыжи больших размеров, как паховые, так и пупочные, характерны для VIII типа (тип дермоспараксис) [43]. Однако в связи с редкостью данных заболеваний материалы исследований по этой теме крайне редки. Встречаемость синдрома Элерса – Данло предполагается 1:5000–1:560000 [44].

Варикозное расширение вен нижних конечностей может являться признаком дисплазии соединительной ткани, по данным А.А. Свистунова и соавт. (2009), наблюдается у 73,6% больных с варикозной болезнью [45]. Так, варикозная болезнь встречается в 14–18,6% случаев больных грыжами передней брюшной стенки [11, 14] и является предиктором такого грозного осложнения, как тромбэмболия легочной артерии.

Остеохондроз позвоночника как проявление дисплазии соединительной ткани имеет свое влияние на развитие грыж передней брюшной стенки. Это связано с тем, что под воздействием истончения межпозвоночных дисков происходит воздействие на корешки спинномозговых нервов, в результате чего отмечается снижение сократительной способности и атрофии мышц передней брюшной стенки, проявляющейся образованием вентральных грыж [46].

В 2005 г R. Ghavamian et al. (2005) установлено, что паховая грыжа имеется у 5–10% пациентов, нуждающихся в радикальной простатэктомии. А всего среди пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы паховая грыжа была диагностирована у 20% [47].

M. Manoharan et al. (2006) утверждают, что как при доброкачественных процессах в предстательной железе, так и при онкологических заболеваниях имеет место повышение внутрибрюшного давления, что, в свою очередь, является одним из механизмов развития грыж передней брюшной стенки [48]. Этому утверждению придерживаются P. Bharati et al. (2021), которые считают, что в 23% основным патогенетическим фактором образования вентральных грыж передней брюшной стенки являются проблемы предстательной железы [4].

Интересные результаты были получены при изучении частоты образования вентральных грыж у больных, оперированных по поводу онкопроцессов брюшной полости, получающих химиотерапию, лучевое лечение или таргетные препараты. По данным P. Andersen et al. (2018), частота образования послеоперационных вентральных грыж после лапаротомии по поводу рака органов брюшной полости составляет от 3,2 до 7,3%, а после лапароскопических операций – от 2,1 до 5,2% [49].

После радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы также отмечено образование паховой грыжи. Метаанализ, проведенный S. Zhu et al. в 2013 году, показал, что паховая грыжа образуется у 13,1–18,7% пациентов после традиционной открытой радикальной простатэктомии и у 4,8–8,6% пациентов, оперированных лапароскопическим доступом [50].

Таким образом, при грыжах передней брюшной стенки имеет место обширный полиморфизм коморбидных состояний. Различные патологии могут быть как соседствующими с грыжами живота, так и являться непосредственной причиной их развития и влияют на результаты лечения, приводя к различного рода осложнениям, в том числе и к рецидивам грыж. Очень важно помнить об этом и подходить к диагностике и лечению грыж полипозиционно, учитывая все возможные нюансы коморбидного статуса, тем самым снижая до минимума риски осложнений грыжесечений и рецидивов грыж. Также при выявлении сопутствующих патологий необходимо проведение комплекса предоперационных мероприятий, направленных на компенсацию органов и стабилизацию пациента.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АСИ, АГМ
Сбор и обработка материалов – АСИ, АГМ, НАИ, ААД
Написание текста – АСИ, АНМ, АГМ, НАИ
Редактирование – АНМ, НАИ

Литература / References

- Wegdam JA, de Vries Reilingh TS, Nienhuijs SW, Simons MP. Abdominal wall hernia surgery in The Netherlands: A national survey Hernia. *J Hernias Abdom Wall Surg.* 2020;24:601–11. doi: 10.1007/s10029-019-02048-x
- Everhart JE. Risk Factors for Inguinal Hernia among Adults in the US Population. *Am J Epidemiol.* 2007;165(10):1154–1161. doi: 10.1093/aje/kwm011
- Uba AF, Igun GO, Kidmas AT. Prevalence of umbilical hernia in a private school admission seeking Nigerian children. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal.* 2005;11(4):255–257. doi:10.4103/1117-1936.175167
- Bharati P, Tanweerul H, Dilip G, Bhupendra M, Ravinder N. Abdominal Wall Hernias: An Epidemiological Profile and Surgical Experience from a Rural Medical College in Central. *India Surg J (N Y).* 2021 Mar 11;7(1):e41–e46. doi: 10.1055/s-0040-1722744. PMID: 33718607; PMCID: PMC7952194.
- Abebe MS, Tareke AA, Alem A, Debebe W, Beyene A. Worldwide magnitude of inguinal hernia: Systematic review and meta-analysis of population-based studies. *SAGE Open Medicine.* 2022;10. doi:10.1177/20503121221139150
- Кириенко А.И., Шевцов Ю.Н., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В., Татаринцев А.М., Золотухин И.А. Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;8: 61–66. [Kirienco AI, Shevtsov YuN, Nikishkov AS, Seliverstov EI, Andriyashkin AV, Tatarintsev AM, Zolotukhin IA. Incidence of abdominal wall hernias: the results of population study. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;(8):61–66 (In Russ.)] doi:10.17116/hirurgia2016861-66
- Островский В.К., Филимончев И.К. Роль возрастных факторов при паховых грыжах. *Казанский медицинский журнал.* 2011; 92(6):844–845. [Ostrovsky VK, Filimonchev IK. The role of age-related factors in inguinal hernias. *Kazan Medical Journal.* 2011; 92(6):844–845 (In Russ.)].
- Elango S, Perumalsamy S, Ramachandran K, Vadodaria K. Mesh materials and hernia repair. *Biomedicine (Taipei).* 2017;7(3):16. doi: 10.1051/bmdcn/2017070316
- Dabbas N, Adams K, Pearson K, Royle G. Frequency of abdominal wall hernias: is classical teaching out of date? *JRSM Short Reports.* 2011;2(1):1–6. doi: 10.1258/shorts.2010.010071
- Parker SG, Mallett S, Quinn L, Wood CPJ, Boulton RW, Jamshaid S, Erotocritou M, Gowda S, Collier W, Plumb AAO, Windsor ACJ, Archer L, Halligan S. Identifying predictors of ventral hernia recurrence: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *BJS Open.* 2021 May 7;5(3):]. *BJS Open.* 2021;5(2):zraa071. doi:10.1093/bjsopen/zraa071
- Шестаков А.Л., Инаков А.Г., Цховребов А.Т. Результаты различных вариантов пластики передней брюшной стенки у больных с вентральными грыжами и факторы, оказывающие на них влияние. *Актуальные проблемы медицины.* 2017;39(19):98–108. [Shestakov AL, Inakov AG, Tskhovrebov AT. Results of various variants of anterior abdominal wall plastic surgery in patients with ventral hernias and factors influencing them. *Challenges in Modern Medicine.* 2017;39(19):98–108 (In Russ.)].
- Земляной В.П., Печерский А.В., Старосельцев К.Л., Кузовлев А.В. Патогенез и основные принципы диагностики и лечения паховых грыж у мужчин старших возрастных групп. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2009;2(3):106–111. [Zemlyanoi VP, Pechersky AV, Staroseltsev KL, Kuzovlev AV. Pathogenesis and basic principles of diagnosis and treatment of inguinal hernias in men of older age groups. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2009;2(3):106–111 (In Russ.)].
- Зворыгина М.А., Хафизова А.Ф., Стяжкина С.Н. Сопутствующие заболевания при грыжах передней брюшной стенки. *Форум молодых ученых.* 2017;12(16): 723–725. [Zvorygina MA, Hafizova AF, Styazhkina SN. Concomitant diseases with hernias of the anterior abdominal wall. *Forum Molodyh Uchenykh.* 2017;12(16): 723–725 (In Russ.)].
- Павелец К.В., Вавилова О.Г., Лобанов М.Ю., Хаиров А.М. Особенности предоперационной подготовки у пациентов с обширными и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2011;3(2):32–36. [Pavelets KV, Vavilova OG, Lobanov MYu, Khairov AM. Features of preoperative preparation in patients with extensive and giant postoperative ventral hernias. *Herald of Northwestern State Medical University Named After I.I. Mechnikov.* 2011;3(2):32–36 (In Russ.)].
- Гербали О.Ю., Косенко А.В. Симультантные вмешательства у больных с осложненными формами послеоперационных вентральных грыж и деформаций передней брюшной стенки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(1):88–93. [Gerbali OYu, Kosenko AV. Simultaneous Interventions in Patients with Complicated Forms of Postoperative Ventral Hernia and Anterior Abdominal Wall Deformations. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019; 26(1): 88–93 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-88-93
- Шербекоев У.А., Раджабов Ж.П. Оптимизация хирургической коррекции сочетанной абдоминальной патологии при вентральных грыжах. *Research Focus.* 2023;2(1):457–468. [Sherbekov UA, Radzhabov JP. Optimization of surgical correction of combined abdominal pathology in ventral hernias. *Research Focus.* 2023;2(1):457–468 (In Russ.)]. doi:10.5281/zenodo.7620720
- Ибрагимов Ш.У. Результаты хирургического лечения больных с грыжами живота и сочетанной абдоминальной патологией. *Проблемы науки.* 2022;4(72):69–73. [Ibragimov ShU. The results of surgical treatment of patients with abdominal hernias and combined abdominal pathology. *Problemy Nauki.* 2022;4(72):69–73 (In Russ.)].
- Oma E, Jorgensen LN, Meisner S, Henriksen NA. Colonic diverticulosis is associated with abdominal wall hernia. *Hernia.* 2017;21(4):525–529. doi: 10.1007/s10029-017-1598-7
- Ariam E, Richter V, Bermont A, Sandler Y, Cohen DL, Shirin H. Prior abdominal surgery as a potential risk factor for colonic diverticulosis or diverticulitis. *World J Clin Cases.* 2023;11(35):8320–8329. doi: 10.12998/wjcc.v11.i35.8320
- Perez NP, Chang DC, Goldstone RN, Bordeianou L, Ricciardi R, Cavallaro PM. Relationship Between Diverticular Disease and Incisional Hernia After Elective Colectomy: a Population-Based Study. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(5):1297–1306. doi:10.1007/s11605-020-04762-9
- Теплых Б.А., Лисиченко И.А., Левчук А.Л. Выбор метода анестезии при грыжесечении у пациента с дилатационной кардиомиопатией. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.* 2014;9(2):118–119. [Teplykh BA, Lisichenko IA, Levchuk AL. The choice of anesthesia method for herniation in a patient with dilated cardiomyopathy. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2014;9(2):118–119 (In Russ.)].
- Сангаджиев С.Б., Славин Л.Е., Зимагулов Р.Т., Яхин Р.Р., Сангаджиев М.С., Славина А.Л., Подшивалов А.Г., Гайнанов М.А. Клиническое обследование профилактических операций по поводу грыж живота и желчнокаменной болезни у кардиологических пациентов. *Казанский медицинский журнал.* 2018;99(2):345–349. [Sangadzhiyev SB, Slavin LE, Zimagulov RT, Yakhin RR, Sangadzhiyev MS, Slavina AL, Podshivalov AG, Gainanov MA. Clinical examination of preventive operations for abdominal hernias and gallstone disease in cardiac patients. *Kazan Medical Journal.* 2018;99(2):345–349 (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ2018-345
- Queroz T, Sperandio WT, Soares RP, Kelmann G, Bernardo WM. What are the risk factors for inguinal hernia in adults? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2008;54(3):192. doi:10.1590/s0104-42302008000300004
- Balamaddaiah G, Reddy SVRM. Prevalence and risk factors of inguinal hernia: a study in a semi-urban area in Rayalaseema, Andhra

- Pradesh, India. *Int Surg J* 2016;3:1310–3. doi:10.18203/2349-2902.isj20162208
25. Hellspong G, Gunnarsson U, Dahlstrand U, Sandblom G. Diabetes as a risk factor in patients undergoing groin hernia surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(2):219–225. doi:10.1007/s00423-016-1519-8
 26. Молчанов М.А., Кривошечков Е.П., Вавилов А.В., Романов В.Е., Григорьева Т.С. Инновационным метод пластики пупочных грыж у пациентов с сахарным диабетом и морбидным ожирением. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019;21(2):33–37. [Molchanov MA, Krivoshchekov EP, Vavilov AV, Romanov VE, Grigorieva TS. An innovative method of umbilical hernia repair in patients with diabetes mellitus and morbid obesity. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(2):33–37 (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-2-33-37
 27. Liu X, Hou Y, Shi H, Zhao T, Shi H, Shi J, Shi G. A meta-analysis of risk factors for non-superficial surgical site infection following spinal surgery. *BMC Surg*. 2023;23:129. doi:10.1186/s12893-023-02026-2
 28. Carbonell AM, Wolfe LG, DeMaria EJ. Poor outcomes in cirrhotic-associated hernia repair: a nationwide cohort study of 32,033 patients. *Hernia*. 2005;9:353–357. doi:10.1007/s10029-005-0022-x
 29. Belli G, D'Agostino A, Fantini C, Cioffi L, Belli A, Russolillo N, Langella S. Laparoscopic incisional and umbilical hernia repair in cirrhotic patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006;16:330–333. doi: 10.1097/01.sle.0000213745.15773.c1
 30. Goede B, Kempen BJ, Polak WG, Knekt RJ, Schouten JN, Lange JF, Tilanus HW, Metselaar HJ, Kazemier G. Umbilical hernia management during liver transplantation. *Hernia*. 2013;17:515–519. doi: 10.1007/s10029-013-1131-6
 31. Coelho JCU, Claus CMP, Campos ACL, Costa MAR, Blum C. Umbilical hernia in patients with liver cirrhosis: A surgical challenge. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8(7): 476–482. PMID: 27462389. doi: 10.4240/wjgs.v8.i7.476
 32. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рuyatkina Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, Gusova ZR, Dzgo-eva FK, Eliseev MS, Ershova EV, Zhuravleva MV, Zakharchuk TA, Isakov VA, Klepikova MV, Komshilova KA, Krysanova VS, Nedogoda SV, Novikova AM, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Rozhivanov RV, Romantsova TI, Ruyatkina LA, Salasyuk AS, Sasunova AN, Smetanina SA, Starodubova AV, Suplotova LA, Tkacheva ON, Troshina EA, Khamoshina MV, Chechelnitskaya SM, Shestakova EA, Sheremet'eva EV. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12714
 33. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):96–105 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12809
 34. Белоконов В.И., Захаров В.П., Грачев Д.Б., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., Пушкина Д.С. Оптимизация хирургического лечения абдоминальных грыж у пациентов с ожирением. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(1):73–80. [Belokonev VI, Zakharov VP, Grachev DB, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, Pushkina DS. Optimization of surgical treatment of abdominal hernias in patients with obesity. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021; 180(1):73–80 (In Russ.)]. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-73-80
 35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA, Yashkov YI, Neimark AE. Morbid obesity treatment in adults. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53–70 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2018153-70
 36. Rosemar A, Angeräs U, Rosengren A. Body mass index and groin hernia: a 34-year follow-up study in Swedish men. *Ann Surg*. 2008;247(6):1064–1068. doi: 10.1097/SLA.0b013e31816b4399
 37. Zendejas B, Hernandez-Irizarry R, Ramirez T, Lohse CM, Grossardt BR, Farley DR. Relationship between body mass index and the incidence of inguinal hernia repairs: a population-based study in Olmsted County, MN. *Hernia*. 2014;18(2):283–288. doi: 10.1007/s10029-013-1185-5
 38. Устюжина А.С., Солодилова М.А., Полоников А.В., Пахомов С.П., Шокирова У.Г. Признаки дисплазии соединительной ткани у женщин с пролапсом гениталий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(1):32–40. [Ustyuzhina AS, Solodilova MA, Polonikov AV, Pakhomov SP, Shokirova UG. Signs of connective tissue dysplasia in women with genital prolapse. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):32–40 (In Russ.)]. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.124
 39. Федосеев А.В., Пуяшов Д.С., Муравьев С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2008;2:63–66. [Fedoseev AV, Puyashov DS, Muravyev SY. The role of connective tissue dysplasia in the etio-pathogenesis of hernia disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2008;2:63–66 (In Russ.)].
 40. Дженг Ш., Добровольский С.Р. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;9:61–63. [Dzheng Sh, Dobrovol'skii SR. Connective tissue dysplasia as a cause of inguinal hernia recurrence (with commentary). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(9):61–63 (In Russ.)].
 41. Segev Y, Auslender R, Feiner B, Lissak A, Lavie O, Abramov Y. Are women with pelvic organ prolapse at a higher risk of developing hernias? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(12):1451–1453. doi: 10.1007/s00192-009-0968-9
 42. Тер-Галстян А.А., Галстян А.А., Давтян А.Р. Болезнь Марфана. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(4):58–65. [Ter-Galstyan AA, Galstyan AA, Davtyan AR. Marfan's disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(4):58–65 (In Russ.)].
 43. Quarto G, D'Amore A, Vertaldi S, Anoldo P, Benassai G, De Palma GD, Manigrasso M, Milone M. A giant inguinal hernia in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Ital Chir*. 2021 Feb 5;10:S2239253X21034770.
 44. Макаов А.Х., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Распространенность синдрома Элерса – Данло в ряде популяций России. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3:9–13. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24395> (дата обращения: 27.01.2024). [Makaov AH, Yelchinova GI, Galkina VA, Kutsev SI, Zinchenko RA. Prevalence of Ehlers-Danlo syndrome in a number of Russian populations. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;3:9–13 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24395> (date of application: 01/27/2024).
 45. Свистунов А.А., Царев О. А., Маслякова Г.Н., Машенко Ю.В. Клиническое течение варикозной болезни у боль-

- ных с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5(2):261–266. [Svistunov AA, Tsarev OA, Maslyakova GN. A Clinical Course of The Varicose Disease of Patients With Different Grades of Connective Tissue Dysplasia Intensity. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(2):261–266. (In Russ.)].
46. Kim K, Mella JR, Ibrahim AM, Koolen PG, Lin SJ. Is There an Association between Component Separation and Venous Thromboembolism? Analysis of the NSQIP. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(6):e429. Published 2015 Jul 8. doi: 10.1097/GOX.000000000000167.
47. Ghavamian R, Knoll A, Teixeira JA. Simultaneous extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy and intraperitoneal inguinal hernia repair with mesh. *JSL* 2005;9(2):231–4.
48. Manoharan M, Vvas S, Araki M, Nieder AM, Soloway MS. Concurrent radical retropubic prostatectomy and Lichtenstein inguinal hernia repair through a single modified Pfannenstiel incision: a 3-year experience. *BMU Int*. 2006;98(2):341–4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06270.x.
49. Andersen P, Erichsen R, Frøslev T, Madsen MR, Laurberg S, Iversen LH. Open versus laparoscopic rectal cancer resection and risk of subsequent incisional hernia repair and paracolostomy hernia repair: A nationwide population-based cohort study. *Surg Endosc*. 2018;32(1):134–44. doi: 10.1007/s00464-017-5648-0.
50. Zhu S, Zhang H, Xie L, Chen J, Niu Y. Risk factors and prevention of inguinal hernia after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2013;189(3):884–90. doi:10.1016/j.juro.2012.08.241

УДК 616-005.8:611.08:599.323

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39



Особенности распределения HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда

А.Е. Коцюба, В.М. Черток, Т.Е. Романова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: сравнительное изучение количественного содержания HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в префронтальной коре головного мозга крыс в разные временные периоды развития экспериментального инфаркта миокарда (ИМ). **Материалы и методы.** Иммуногистохимическими методами изучали содержание HIF-1α- и HIF-2α-позитивных нейронов в коре головного мозга у крыс Вистар и через 15 и 30 и 45 суток после ИМ. **Результаты.** У крыс контрольной группы иммуногистохимический маркер HIF-1α и HIF-2α в префронтальной коре головного мозга определяется в небольшом количестве бледно окрашенных нейронов. На 15-е сутки после моделирования ИМ количество HIF-1α-позитивных нейронов увеличивается почти на треть, а на 30-е сутки достигает максимального уровня. На 45-е сутки количество HIF-1α-позитивных структур сокращается, но остается выше контрольного уровня, а маркированных HIF-2α в этот период достигает наибольших значений. **Заключение.** Несмотря на сходство молекулярной структуры HIF-1α и HIF-2α, каждый из факторов вызывает экспрессию различных генов и неодинаковую продолжительность адаптации нейронов префронтальной коры к постинфарктной гипоксии. HIF-1α, по-видимому, отвечает за формирование срочной адаптации нейронов коры мозга к гипоксии, HIF-2α – долговременной. В период наиболее выраженного снижения индукции HIF-1α в нейронах коры мозга наблюдается активация HIF-2α, что указывает на скоординированное по времени участие обоих протеинов в обеспечении системной реакции организма.

Ключевые слова: головной мозг, нейроны, HIF-1α и HIF-2α, экспериментальный инфаркт миокарда, крысы

Поступила в редакцию: 10.02.25. Получена после доработки: 12.02.25. Принята к публикации: 17.02.25

Для цитирования: Коцюба А.Е., Черток В.М., Романова Т.Е. Особенности распределения HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:34–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39

Для корреспонденции: Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Тихоокеанского медицинского университета (69002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-1107-4561; тел.: +7 (950) 285-83-47; e-mail: chertokv@mail.ru

Distribution features of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction

A.E. Kotsyuba, V.M. Chertok, T.E. Romanova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective. To conduct a comparative study of the quantitative content of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the prefrontal cortex of the rat brain at different periods of experimental myocardial infarction (MI) development. **Materials and methods.** In order to study the content of HIF-1α- and HIF-2α-positive neurons in the cerebral cortex of Wistar rats and 15, 30, and 45 days after MI, immunohistochemical methods were used. **Results.** In rats of the control group, the HIF-1α and HIF-2α immunohistochemical markers in the prefrontal cortex are detected in few pale-colored neurons. On the 15th day after MI modeling, the number of HIF-1α-positive neurons increases by almost one third; on the 30th day, it reaches the maximum level. On the 45th day, the number of HIF-1α-positive structures decreases but remains above the control level, and the number of marked HIF-2α-structures reaches the highest values during this period. **Conclusion.** Although the molecular structure of HIF-1α is similar to HIF-2α, each of the factors causes expression of different genes and different duration of adaptation of prefrontal cortex neurons to post-infarction hypoxia. HIF-1α appears to be responsible for the acute adaptation of cortical neurons to hypoxia, while HIF-2α is associated with long-term adaptation. In the period of the most pronounced decrease in HIF-1α induction in cortical neurons, HIF-2α activation was observed, which indicates a time-coordinated involvement of both proteins in providing the systemic response of the organism.

Keywords: brain, neurons, HIF-1α and HIF-2α, experimental myocardial infarction, rats

Received 10 February 2025; Revised 12 February 2025; Accepted 17 February 2025

For citation: Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Romanova T.E. Distribution features of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:34–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39

Corresponding author: Victor M. Chertok – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1107-4561; phone: +7 (950) 285-83-47; e-mail: chertokv@mail.ru

При инфаркте миокарда (ИМ), как и при многих других хронических заболеваниях с нарушениями транспортной функции крови, органы и ткани постоянно испытывают недостаток кислорода [1, 2, 3]. Важное место в адаптации организма к циркуляторной гипоксии отводится индуцируемому гипоксией фактору-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1, HIF-1) – специфическому регуляторному белку, активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови [4]. HIF-1 α долгое время рассматривался в качестве главного медиатора адаптивных процессов при гипоксии, однако в исследованиях последних лет было показано, что HIF-2 α является не менее важным регулятором этих процессов [5]. Однако в обширной литературе, посвященной этому вопросу, мы не встретили материалов об особенностях экспрессии HIF-1 α и HIF-2 α в нейронах коры мозга в динамике развития ИМ.

Цель работы состояла в сравнительном изучении количественного содержания HIF-1 α - и HIF-2 α -иммунопозитивных нейронов (HIF-1 α - и HIF-2 α -нейроны) в префронтальной коре головного мозга крыс в разные временные периоды развития экспериментального ИМ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на префронтальной коре 24-месячных белых крысах-самцах линии Вистар массой 280–320 г. Всех животных содержали на стандартном рационе в одинаковых условиях лабораторного вивария. Животных произвольно выделили в две группы: контрольную ($n = 15$) и экспериментальную ($n = 23$). Исследование проводилось в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708-н от 23.08.2010 г.) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). При содержании животных и выведении их из эксперимента руководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999 г.). Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 17.01.2022 г.).

Крыс помещали в индукционную камеру, в которой проводили ингаляцию паров севорана (Asika Queenborough LTD, Великобритания) до утраты двигательной активности и реакции на болевой раздражитель, после чего фиксировали на манипуляционном стенде. В асептических условиях осуществляли разрез кожи грудной клетки размером около 2 см, раздвигали грудные мышцы до появления реберных дуг и межреберных мышц. Затем контрольным животным операционную рану ушивали, а экспериментальным – через межреберный промежуток в толщу миокарда передней стенки сердца атравматичной иглой с тройным покрытием силиконом (30G SF Medical Products GmbH, Германия) вводили 0,25 мл 1,5% сосудистого

склерозирующего препарата этоксисклорол (Kreissler Chemische Fabrik, Германия) по описанной ранее методике [6].

В экспериментальной группе погибли 8 крыс, оставшихся забивали декапитацией через 15, 30 и 45 суток после оперативного вмешательства. Головной мозг извлекали из полости черепа, фиксировали в течение 4 ч при 4 °C в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на 0,1 М натрийфосфатном буфере (pH 7,4) и заливали в парафин общепринятым методом.

Иммуногистохимическое исследование префронтальной коры мозга проводили на серийных депарфинированных срезах толщиной 7 мкм, один из которых обрабатывали для выявления HIF-1 α , следующий за ним – HIF-2 α . Срезы монтировали таким образом, чтобы на стекле одновременно находились образцы, полученные от контрольных и экспериментальных животных каждой временной группы. После ингибирования эндогенной пероксидазы в 1% растворе H₂O₂ и подавления неспецифического связывания антител в 1% нормальной сыворотке лошади срезы инкубировали в течение 18 ч при 4 °C с моноклональными антителами мыши против HIF-1 α и HIF-2 α (разведение 1:500; Abcam, Великобритания). Затем срезы промывали в нескольких сменах 0,1 М фосфатно-солевого буфера (PBS) (pH 7,2) и инкубировали 2 ч в растворе вторичных биотинилированных антител (Vector Labs, США) в разведении 1 : 200. После отмывания срезы инкубировали в течение 1 ч с авидин-биотин-пероксидазным комплексом (Vectastain Elite ABC Kit, Vector Labs, США) при температуре 22–24 °C в темноте, после чего их трижды промывали в PBS. Продукты реакции визуализировали с использованием хромогена (Peroxidase Substrate Kit, Vector NovaRED, SK-4800), контролируя процесс окраски под микроскопом. Инкубацию с первичными антителами осуществляли при 4 °C, обработку вторичными антителами и хромогеном выполняли в соответствии с рекомендациями фирм производителей. Некоторые срезы докрашивали 0,1% кризоловым фиолетовым по Нисслю.

Животных выводили из эксперимента декапитацией, затем вскрывали грудную полость и для верификации диагноза извлекали сердце. У экспериментальной группы животных на грудно-реберной поверхности сердца формируются ограниченные очаги, которые на 15-е, 30-е и 45-е сутки после оперативного вмешательства представлены небольшими (1–3 мм) рубцами сероватого цвета. У контрольных животных изменений макроструктуры сердца не отмечено.

Содержание иммунопозитивных нейронов изучали у каждого животного при объективе 40 $\times$ на стандартной площади среза префронтальной коры равной 0,105 мм². Препараты просматривали под микроскопом Leica DMRXA (Leica, Германия) и фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата Leica EC3 (Leica, Германия). Количественные исследования проводили на трех последовательных срезах каждого образца с помощью программы анализа изображения ImageScore

(Leica, Германия). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки достоверности полученных результатов использовали критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов выражали как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Результаты исследования

Иммуногистохимический маркер HIF-1 α выявляется в небольшом количестве нейронов, артериол и капилляров коры мозга у контрольных и экспериментальных животных (рис. 1, а–в), HIF-2 α – только у крыс с ИМ (рис. 1, г, д). Во всех случаях преципитат в иммунопозитивных структурах выпадает в виде мелких гранул, окрашивая их в зависимости от плотности отложения продукта реакции в различные оттенки коричневого цвета.

Наиболее выраженные количественные изменения HIF-1 α -нейронов наблюдаются на 15-е сутки после моделирования ИМ, когда их содержание по сравнению с контрольными показателями увеличивается на 24,7% ($p < 0,05$), достигая максимального уровня (рис. 2). В этот период на срезах лобной доли мозга

выявляются многочисленные нейроны с интенсивной реакцией, окрашенные в темно-коричневый цвет (рис. 1, б). Затем количество этих клеток сокращается, тем не менее остается значимо выше контрольных цифр ($p < 0,05$). На 45-е сутки развития ИМ на препаратах определяется относительно небольшое число HIF-1 α иммунопозитивных нейронов, в большинстве из которых плотность отложения гранул преципитата невысока, в результате чего клетки окрашены в желтовато-коричневый цвет (рис. 1, в).

Особенности количественных преобразований HIF-2 α -нейронов в префронтальной коре в разные сроки развития ИМ представлены на диаграмме (рис. 2). Клетки, маркированные HIF-2 α , начинают выявляться в коре мозга в количестве достаточном для статистических исследований только на 30-е сутки ИМ. На этом этапе развития ИМ большинство иммунопозитивных нейронов окрашены в желтовато-коричневый цвет (рис. 1, г). Однако на 45-е сутки их количество увеличивается почти вдвое ($p < 0,05$). В этот период на срезах лобной доли мозга особенно часто встречаются нейроны темно-коричневого цвета с высокой плотностью отложения продукта реакции, хотя рядом с ними нередко рядом с ними находятся нейроны с умеренной и низкой интенсивностью реакции (рис. 1, д).

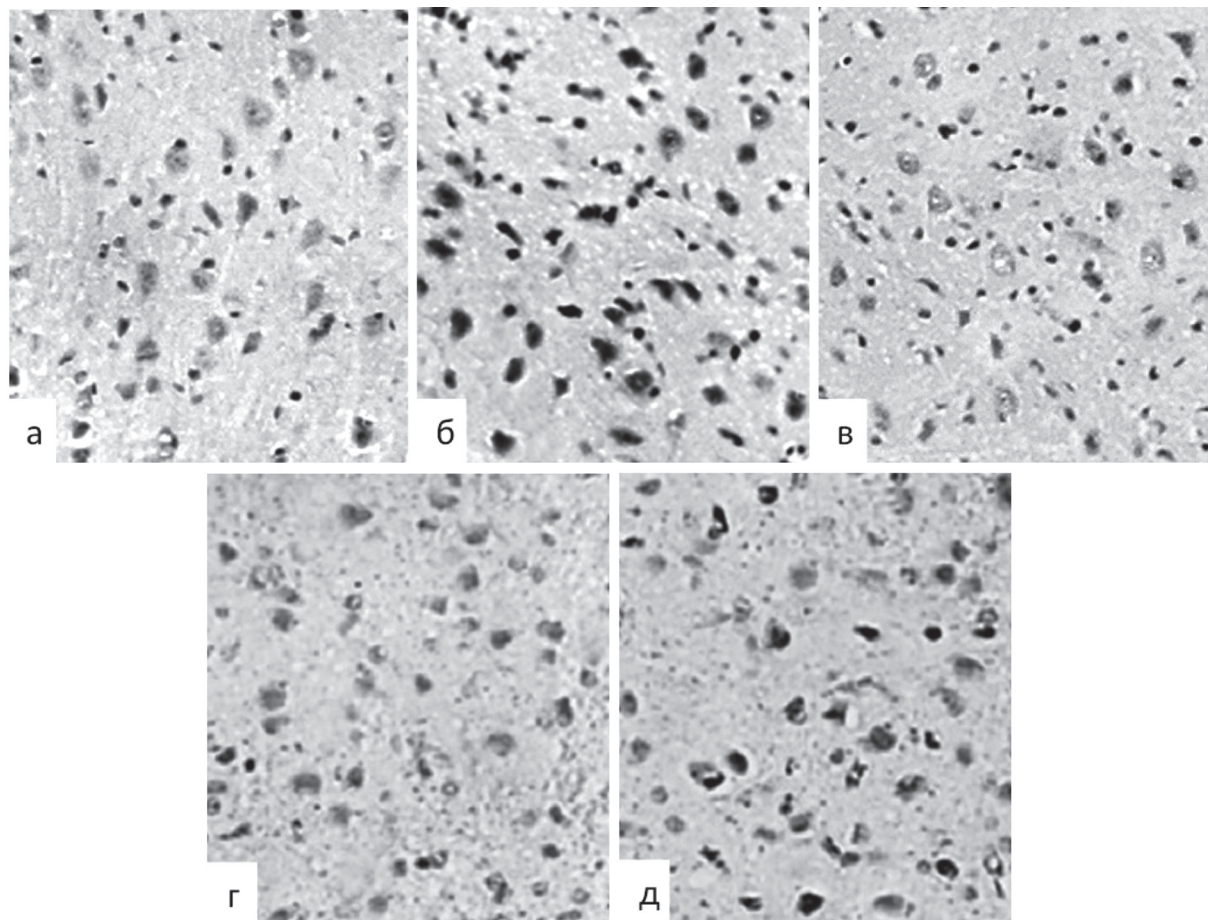


Рис. 1. HIF-1 α -иммунопозитивные (а–в) и HIF-2 α -иммунопозитивные (г, д) нейроны в префронтальной коре головного мозга у контрольных крыс (а), а также через 15 (б), 30 (г) и 45 (в, д) суток развития ИМ. Ув. 200 $\times$

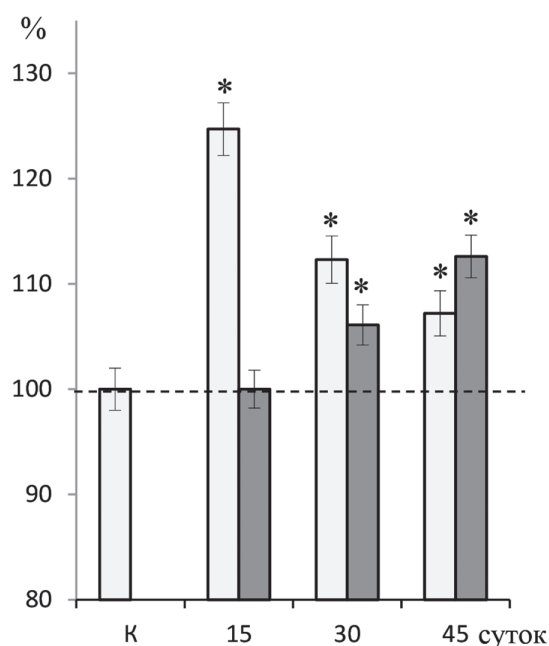


Рис. 2. Динамика содержания HIF-1α-позитивных (светлые столбики) и HIF-2α-позитивных (темные столбики) нейронов в коре мозга у крыс при развитии ИМ. Для HIF-1α за 100% принята величина показателя у контрольных животных; для HIF-2α – за 100% принята величина показателя на 15-е сутки после моделирования ИМ; * отмечены достоверные отличия от этих показателей ($p < 0,05$). К – контроль, 15, 30 и 45 суток после моделирования ИМ.

Цифры для построения диаграмм в (%) к рис. 2

	HIF-1	HIF-2
К	100 ± 2,0	
15	124,7 ± 2,3	100 ± 1,6
30	112,3 ± 2,1	106,1 ± 1,8
45	107,2 ± 1,9	112,6 ± 2,0
Обсуждение полученных данных		

К настоящему времени представлены убедительные доказательства причинно-следственной связи между поражением сердечно-сосудистой системы и изменениями, проходящими в центральной нервной системе [1, 2]. Для пациентов пожилого возраста, составляющих основной контингент кардиологических больных, расстройства психической деятельности имеют выраженные негативные последствия, катастрофически изменяя качество жизни [7, 8]. Снижение когнитивных функций у больных, перенесших ИМ, часто играет более важную роль в социально-трудовой реабилитации, чем прямые последствия самого ИМ [2].

Предполагается, что психическая патология, нередко формирующаяся в постинфарктном периоде, во многом обусловлена гемодинамическими изменениями, приводящими к циркуляторной гипоксии различных отделов головного мозга, включая его когнитивные центры [2, 4]. К таким центрам относится, в том числе, префронтальная кора – передняя часть лобных долей, имеющая многочисленные связи с другими кортикальными образованиями, субкортикальными и стволовыми нейронами.

Полученные нами данные свидетельствуют о клеточно-специфических особенностях экспрессии HIF-1α и HIF-2α в префронтальной коре экспериментальных животных, что, возможно, связано с различиями интенсивности их кислород-зависимой деградации, являясь определяющим фактором разной чувствительности нейронов к постинфарктной гипоксии. Даже в одноименных популяциях клеток HIF-1α и HIF-2α могут вызывать экспрессию различных генов, обеспечивающих, в том числе, неодинаковую продолжительность адаптации клеток к гипоксии [9]. При развитии гипоксии HIF-1α накапливается в клетке и в комплексе с HIF-1β воздействует на так называемые гипоксия-реакционные элементы (hypoxia response elements, HRE), содержащиеся в генах, продукты которых опосредуют работу адаптивных белков, связанных с энергетическим метаболизмом, эритропоэзом, апоптозом, пролиферацией клеток и другими процессами, обеспечивающими приспособительные реакции организма к гипоксии [9]. Активация HRE является ключевым моментом в цепи событий, начинающихся в клетке после того, как происходит снижение концентрации кислорода в ее окружении. Взаимодействуя с энхансером гена эритропоэтина, HRE опосредует увеличение выработки эритроцитов, открытие нефункционирующих капилляров и интенсификации неоангиогенеза [10].

Тем не менее, по нашим данным в префронтальной коре контрольных животных маркер HIF-1α определяется в ограниченной популяции нейронов, лежащих в поверхностных и глубоких слоях неокортекса. И хотя плотность отложения продукта реакции в большинстве таких клеток невелика, его должно быть достаточно для базовой индукции генов, обеспечивающих поддержание функциональной активности клетки и прежде всего синтеза энергии [10, 11]. В нормоксических условиях экспрессия HIF-1α в тканях поддерживается несколькими процессами, но в первую очередь постоянно протекающей в цитозоле протеасомной деградации, инициируемой двумя независимыми кислород-зависимыми реакциями: пролил и аспарагин гидроксилированием с последующей убиквитинацией [4].

HIF-1α и HIF-2α относятся к одному семейству стабилизирующих гипоксию факторов и соединяются с идентичной мишенью в последовательности ДНК [9, 12]. Однако морфофункциональная организация каждой из этих регуляторных молекул имеет свои особенности. Как показали наши наблюдения, иммуногистохимический маркер HIF-1α выявляется в коре

мозга как у контрольных, так и экспериментальных животных, тогда как HIF-2 α -позитивные структуры – только в поздние сроки постинфарктного периода. Через 15 суток после моделирования ИМ содержание HIF-1 α -нейронов достигает наибольших значений, тогда как интенсивно окрашенные нейроны, маркированные HIF-2 α , в большом количестве определяются в коре мозга лишь на 45-е сутки ИМ, когда содержание HIF-1 α -нейронов сокращается до минимального уровня, что указывает на скоординированное по времени участие обоих протеинов в обеспечении системной реакции организма на гипоксию.

Несмотря на очень близкое строение этих протеинов, каждый из них контролирует определенные биологические характеристики клеток, связанные, в том числе, с ответной реакцией на гипоксию. Ранее в жестких гипоксических условиях на культуре эндотелиальных клеток было показано, что из-за уменьшения стабильности мРНК повышенный уровень экспрессии HIF-1 α через короткое время возвращается к исходным значениям, тогда как, содержание мРНК HIF-2 α еще некоторое время остается на высоком уровне [4, 12].

Адаптация к гипоксии обеих регуляторных молекул осуществляется универсальным путем: через конформационные изменения HIF, увеличение продукции эритроцитов и образование новых путей их доставки [9, 10, 11]. В нейронах развивается дисфункция митохондрий, провоцирующая нарушение энергетического метаболизма [13]. Одновременно увеличивается накопление фосфоркреатина и его расходование на синтез АТФ, что является дополнительным фактором, способствующим адаптации к гипоксии [14].

Тем не менее, приведенные выше данные, свидетельствуют о специфичности работы HIF-1 α и HIF-2 α в нейронах префронтальной коры головного мозга у крыс в процессе развития ИМ. Даже в одноименных популяциях клеток HIF-1 α и HIF-2 α могут вызывать экспрессию различных генов, обеспечивающих, в том числе, разную продолжительность адаптации нейронов к гипоксии. HIF-1 α , по-видимому, отвечает за формирование срочной адаптации нейронов коры мозга к гипоксии, HIF-2 α – долговременной.

Гипоксия является типовым патологическим процессом, сопровождающим различные хронические болезни, включая ИМ. Вследствие низкого сердечного выброса и развития гипоперфузии доставка кислорода к тканевым структурам мозга сокращается до уровня, недостаточного для адекватного обеспечения метаболизма, что вызывает изменения всех компонентов нейро-сосудистых единиц [15]. При ИМ, наблюдающемся в пожилом возрасте, системные нарушения накладываются на возрастные изменения, вследствие чего адаптационные резервы быстро истощаются, а явления хронической гипоксии нарастают. Появляются нейродегенеративные изменения, в первую очередь, кислород чувствительных нейронов и белого вещества лобной коры, и как следствие, усугубляются когнитивные нарушения функций мозга.

Заключение

Несмотря на очень близкое строение HIF-1 α и HIF-2 α , каждый из них вызывает экспрессию различных генов, обеспечивающих неодинаковую продолжительность адаптации нейронов префронтальной коры к постинфарктной гипоксии. HIF-1 α , вероятно, отвечает за формирование срочной адаптации нейронов коры мозга к гипоксии, в то время как HIF-2 α – долговременной. В период наиболее выраженного снижения индукции HIF-1 α в нейронах коры мозга наблюдается активация HIF-2 α , что указывает на скоординированное по времени участие обоих протеинов в обеспечении системной реакции организма.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЧВМ,

Сбор и обработка материала – КАЕ

Статистическая обработка – КАЕ, РТЕ

Написание текста – ЧВМ

Редактирование – ЧВМ

Литература / References

1. Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, dos Santos Samary C, Leme Silva P, Dal Pizzol F, Pelosi P, Rocco PRM. Brain–heart interaction after acute ischemic stroke. *Crit Care*. 2020;24(163):2–12. doi: 10.1186/s13054-020-02885-8
2. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam study. *BMJ*. 1994; 308(6944):1604–8. doi: 10.1136/bmj.308.6944.1604
3. Бойцов С.А., Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):7–13. [Boytsov SA, Samorodskaya IV. Cardiovascular disease and cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):7–13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20221220717
4. Škrlec I, Kolomeichuk SN. Hypoxia-inducible factor-1 α in myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2024;16(4):181–5. doi: 10.4330/wjc.v16.i4.181
5. Triner D, Xue X, Schwartz AJ, Jung I, Colacino JA, Shah YM. Epithelial Hypoxia-Inducible Factor 2 α Facilitates the Progression of Colon Tumors through Recruiting Neutrophils. *Mol. Cell. Biol*. 2017;26(3):e00481–00416. doi: 10.1128/MCB.00481-16
6. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Рощенко Р.В., Плехова Н.Г. Экспериментальное моделирование инфаркта миокарда у старых крыс. *Тихоокеан. мед. журнал*. 2022;2:72–4. [Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, Roschenko RV, Plekhova NG. Experimental modeling of myocardial infarction in old rats. *Pacific Medical Journal*. 2022;2:72–4 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-72-74
7. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечнососудистой системы. *CONSILIUM MEDICUM*. 2009;11(2):55– 61. [Levin OS. Cognitive impairment in the practice of a therapist: diseases of the cardiovascular system. *CONSILIUM MEDICUM*. 2009;11(2):55–61. (In Russ.)].
8. Jinawong K, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;232(1):e13642. doi: 10.1111/apha.13642

9. Jaśkiewicz M, Moszyńska A, Króliczewski J, Cabaj A, Bartoszewski S, Charzyńska A, Gebert M, Dąbrowski M, Collawn JF, Bartoszewski R. The transition from HIF-1 to HIF-2 during prolonged hypoxia results from reactivation of PHDs and HIF1A mRNA instability. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27:109. doi: 10.1186/s11658-022-00408-7
10. Kietzmann T. Hypoxia-inducible erythropoietin expression: details matter. *Haematologica* 2020;105(12):2704–6. doi.org/10.3324/haematol.2020.261966
11. Tang Y-Y, Wang D-C, Wang Y-Q, Huang A-F, Xu W-D. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 α in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front. Immunol*. 2023;13:1073971. doi: 10.3389/fimmu.2022.1073971
12. Albanese A, Daly LA, Mennerich D, Kietzmann T, Sée V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Post-Translational Modifications in Regulating Its Localisation, Stability, and Activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1):268. doi: 10.3390/ijms22010268
13. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Селюкова П.А. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеан. мед. журнал*. 2022;1:10–6. [Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, Selyukova P.A. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:10–6 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16
14. Бонь Е.И., Зиматкин С.М., Максимович Н.Е. Влияние гипоксии на морфофункциональные характеристики нейронов мозга и молекулярные маркеры ишемической гипоксии. *Вестник Смоленской гос. мед. академии*. 2021;20(1):51–6. [Bon EI, Zimatkin SM, Maksimovich NE. Effect of hypoxia on morphofunctional characteristics of brain neurons and molecular markers of ischemic hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(1):51–6 (In Russ.)]. doi: 10.37903/vsgma.2021.1.8
15. Chertok VM, Nevzorova VA, Zakharchuk NV. Comparative study of HIF-1 α - and HIF-2 α -immunopositive neurons and capillaries in rat cortex under conditions of tissue hypoxia. *Bull. Experim. Biol., Med*. 2018;165(4):516–20. doi: 10.1007/s1057-018-4207-6

УДК 618.11-006.2-031.14-008.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-40-44



Роль полиморфизма генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* в риске развития синдрома поликистозных яичников

О.В. Валикова, В.В. Здор, Е.В. Маркелова, Н.С. Чепурнова, Т.А. Невежжина

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: определить частоту встречаемости и влияние полиморфизма генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662 на уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и установить их связь с риском развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). **Материалы и методы.** Обследовано 136 пациенток с СПКЯ и 117 здоровых женщин. Содержание фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и гомоцистеина в сыворотке крови исследовалось с помощью иммунохемилюминесцентного метода (анализатор Dxl800, Beckman Coulter). Полиморфизм генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662 определялся в материале буккального соскоба эпителия методом полимеразной цепной реакции на приборной базе ДНК-амплификатора Bio-Rad CFX96 (г. Новосибирск, ООО «Базис Генотех»). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0. **Результаты.** Показатели фолиевой кислоты, витамина B₁₂, гомоцистеина в группе с СПКЯ и группе контроля достоверно значимо отличались ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,196$, $p < 0,022$) между индексом массы тела и уровнем гомоцистеина с СПКЯ. Генотип T/T *MTHFR* rs1801133 чаще встречается у пациенток с СПКЯ, относительно здоровых женщин (ОШ = 3,77). Уровень гомоцистеина в зависимости от генотипов *MTHFR* различался ($p = 0,007$), носительство T/T при СПКЯ сопровождалось повышенным уровнем гомоцистеина, относительно C/T и C/C. Генотип A/A *MTRR* rs1801394 чаще встречается у здоровых женщин, ОШ 0,57 может служить защитным фактором. Генотип G/G при СПКЯ встречается чаще в сравнении со здоровыми женщинами, ОШ 1,94. Выявлены различия между пациентками с СПКЯ и группой контроля при носительстве A/G *MTR* rs1805087, ОШ 2,23, ДИ (от 1,31 до 3,77). **Заключение.** Риск развития СПКЯ сопряжен с генотипами T/T *MTHFR* rs1801133, A/G *MTR* rs1805087, G/G *MTRR* rs1801394. Выявлена прямая корреляция между индексом массы тела и уровнем гомоцистеина у пациенток с СПКЯ. Генотип A/A *MTRR* rs1801394 может служить протективным фактором.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гены фолатного цикла, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B₁₂, индекс массы тела

Поступила в редакцию: 21.01.2025. Получена после доработки: 16.02.2025. Принята к публикации: 03.03.25

Для цитирования: Валикова О.В., Здор В.В., Маркелова Е.В., Чепурнова Н.С., Невежжина Т.А. Роль полиморфизма генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* в риске развития синдрома поликистозных яичников. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:40–44. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-40-44

Для корреспонденции: Валикова Ольга Владимировна – младший научный сотрудник междисциплинарного лабораторного центра Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0003-5026-3773; тел. 8 (902) 521-77-72; e-mail: valikova.ov@tgmu.ru

Role of polymorphism of *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* genes in the risk of developing polycystic ovary syndrome

O.V. Valikova, V.V. Zdor, E.V. Markelova, N.S. Chepurnova, T.A. Nevezhkina

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: To determine the *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, and *FUT2* rs602662 genes frequency and an influence of their polymorphism on the level of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ and to establish their link to the risk of polycystic ovary syndrome (PCOS) development. **Materials and methods:** 136 PCOS patients and 117 healthy women were provided health check-ups. The content of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ in blood serum was examined using the immunochemiluminescent assay (Dxl800 analyzer, Beckman Coulter). The polymorphism of *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, and *FUT2* rs602662 genes was determined in buccal epithelial scrapes by polymerase chain reaction on the Bio-Rad CFX96 DNA amplifier (Novosibirsk, Russia, LLC "Basis Genotech"). Statistical analysis was carried out using the StatTech program v. 4.7.0. **Results:** The indicators of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ in the PCOS group and control group were significantly different ($p < 0.05$). A direct correlation relationship ($r = 0.196$, $p < 0.022$) between body mass index and homocysteine level with PCOS was revealed. The T/T *MTHFR* rs1801133 genotype was more common in PCOS patients compared to healthy women (OR = 3.77). Homocysteine levels differed between *MTHFR* genotypes ($p = 0.007$); the carriage of T/T in PCOS was accompanied by elevated homocysteine levels compared to C/T and C/C. The A/A *MTRR* rs1801394 genotype was more common in healthy women; the OR of 0.57 may serve as a protective factor. The G/G genotype is more common in PCOS compared to healthy women (OR = 1.94). Differences were found between PCOS patients and the control group for the carriage of A/G *MTR* rs1805087 (OR = 2.23; CI = 1.31–3.77). **Conclusion:** The risk of developing PCOS is linked to the T/T *MTHFR* rs1801133, A/G *MTR* rs1805087, and G/G *MTRR* rs1801394 genotypes. A direct correlation was found between body mass index and homocysteine levels in PCOS patients. The A/A *MTRR* rs1801394 genotype may serve as a protective factor. **Keywords:** polycystic ovary syndrome (PCOS), folate cycle genes, homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, body mass index (BMI)

Received 21 January 2025; Revised 16 February 2025; Accepted 3 March 2025

For citation: Valikova O.V., Zdor V.V., Markelova E.V., Chepurnova N.S., Nevezhkina T.A. The role of polymorphism of the *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* genes in the risk of developing polycystic ovarian syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:40–44. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-40-44

Corresponding author: Olga V. Valikova, junior research assistant Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0003-5026-3773; phone: 8 (902) 521-77-72; e-mail: valikova.ov@tgmu.ru

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) рассматривается как гетерогенное расстройство, проявляющееся нарушением менструального цикла, гиперандрогенией, олиго- или ановуляцией и поликистозными яичниками [1, 2]. Вовлечение генов фолатного цикла в патогенез СПКЯ активно изучается в последние годы [2–5]. У пациенток с СПКЯ в три раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. При повышении гомоцистеина происходит повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, активация апоптоза и дефектного метилирования, что ухудшает пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, нарушая фолликулогенез, стероидогенез в яичниках [6, 7]. Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, фермент фолатного цикла, который играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, метилировании ДНК и белков [8].

Мутации в гене *MTHFR* являются наиболее распространенной причиной генетического повышения гомоцистеина [2, 5]. Дефекты фолатного цикла приводят к гипергомоцистеинемии, что при СПКЯ может способствовать нарушению имплантации, ухудшению кровотока эндометрия, увеличивается риск неблагоприятных исходов беременности [9]. Выявлена генетическая предрасположенность, влияющая на уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ [10, 11, 12]. При исследовании генотипов *MTHFR* C677T, *MTR* A66G (метионинсинтаза), *MTRR* A2756G (метионинсинтаза редуктаза) в азиатской популяции выявлена взаимосвязь с риском СПКЯ [3, 4, 5, 13, 14]. Обнаружена также взаимосвязь между генотипом A/A *FUT2* rs 602662 (α-1,2-фукозилтрансфераза) и нормальным индексом массы тела (ИМТ) и лучшими метаболическими показателями, чем при выявлении генотипа G/G и A/G *FUT2* rs602662 [10], генотип G/G и A/G характеризовался более низким уровнем витамина B₁₂ [10].

Исследование мутаций в вышеобозначенных генах весьма актуально для решения репродуктивных задач в ближайшее время и профилактики сердечно-сосудистых, когнитивных нарушений в долгосрочной перспективе у женщин с СПКЯ [3, 4, 6, 8, 9, 10].

Цель исследования состояла в изучении частоты встречаемости и влиянии полиморфизма генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662 на содержание в крови гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и связи данных маркеров с риском развития синдрома поликистозных яичников.

Материалы и методы

Исследование одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 16.05.2022 г.). Исследование проводилось с 2022 по 2024 г. на базах Краевой клинической больницы № 2 и медицинского центра «Пластэк Хирургия». Обследовано 136 пациенток с СПКЯ (ИМТ $27,37 \pm 5,76$ кг/м²) и 117 здоровых женщин из группы контроля (ИМТ $23,04 \pm 1,71$ кг/м²). Средний возраст пациенток с СПКЯ составлял $34,48 \pm 0,58$ года, средний возраст здоровых женщин – $31,48 \pm 0,63$ года. Пациентки из всех групп не беременные, не имели острых и хронических заболеваний в фазе обострения, не злоупотребляли алкоголем и курением. Принцип формирования групп – параллельный, открытый, стратифицированный.

Для исследования уровней фолиевой кислоты, витамина B₁₂, гомоцистеина в сыворотке крови применялся иммунохемилюминесцентный метод с использованием парамагнитных частиц (анализатор DxI800, Beckman Coulter). Для генотипирования использовался буккальный соскоб эпителия, исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборной базе ДНК-амплификатора Bio-Rad CFX96 (г. Новосибирск, ООО «Базис Генотех»). Исследовались полиморфизмы генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% (ДИ) доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Наблюдаемые и ожидаемые числа каждого генотипа для пациенток и здоровых женщин сравнивались в равновесии с использованием критерия χ^2 , критерия Фишера. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении обследования выявлены различия показателей гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациенток с СПКЯ и группой контроля (табл. 1).

Показатели фолиевой кислоты, витамина В₁₂, гомоцистеина в группе пациенток с СПКЯ и группе контроля достоверно значимо отличались ($p < 0,05$). При оценке корреляционной связи ИМТ и гомоцистеина у пациенток с СПКЯ была установлена прямая слабая связь ($r = 0,196$, $p < 0,022$). При увеличении

Таблица 1

Уровни гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ

	Группа СПКЯ (n = 136)				Группа контроля (n = 117)			
Показатели	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max
Витамин В ₁₂ (пмоль/л)	257,5	170–340	68	600	360,0	300–450	170	600
Фолиевая кислота (нмоль/л)	10,01	7,9–12,3	4,9	16,7	16,9	13,8–19,7	10,8	22,2
Гомоцистеин (мкмоль/л)	10,47	9,60–11,85	6,7	14,5	6,36	6,0–6,9	5,0	10,7

Примечание: различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

гомоцистеина на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение ИМТ на 0,625 кг/см². Полученная модель объясняет 3,0% наблюдаемой дисперсии ИМТ. При исследовании остальных параметров эта взаимосвязь не выявлялась.

При исследовании полиморфного маркера rs1801133 гена *MTHFR* установлено, что генотип Т/Т достоверно чаще встречается у пациенток с СПКЯ относительно здоровых женщин (ОШ = 3,77, ДИ = 1,477–9,60) и может увеличивать риск развития СПКЯ в 3,77 раза (табл. 2).

Таблица 2

Показатели частоты полиморфизма генов *MTHFR* rs1801133, *MTRR* rs1801394, *MTR* rs1805087, *FUT2* rs602662 у пациенток с СПКЯ

Полиморфизмы генов		Группа СПКЯ (n = 136)		СПКЯ против контроля χ^2	Группа контроля (n = 117)		Критерий Фишера (F)
		N %	95% ДИ		N %	95% ДИ	
<i>MTHFR</i> rs1801133	C/C	62 (45,6)	37,0–54,3	3,43	67 (57,3)	47,8–66,4	0,0774
	C/T	51 (37,5)	29,4–46,2	0,00	44 (37,6)	28,8–47,0	0,999
	T/T	23 (16,9)	11,0–24,3	8,61	6 (5,1)	1,9–10,8	0,0048
<i>MTRR</i> rs1801394	A/A	48 (35,3)	27,3–43,9	4,67	57 (48,7)	39,4–58,1	0
	A/G	56 (41,2)	32,8–49,9	0,34	44 (37,6)	28,8–47,0	0,606
	G/G	32 (23,5)	16,7–31,6	3,97	16 (13,7)	8,0–21,3	0,053
<i>MTR</i> rs1805087	A/A	63(46,6)	37,7–55,1	0,09	79 (62,5)	58,2–75,9	0,819
	A/G	62 (45,6)	37,0–54,3	8,96	32 (27,4)	19,5–36,4	0,003
	G/G	11(8,1)	4,1–14,0	0,88	6(5,1)	1,9–10,8	0,452
<i>FUT2</i> rs602662	A/A	13 (9,6)	5,2–15,8	1,99	18 (15,4)	9,4–23,2	0,18
	A/G	67 (49,3)	40,6–58,0	1,08	50 (42,7)	33,6–52,2	0,314
	G/G	56 (41,2)	32,8–49,9	0,013	49 (41,9)	32,8–51,4	0,99

Таблица 3

Анализ уровня гомоцистеина у пациенток с СПКЯ в зависимости от генотипа *MTHFR* rs1801133

<i>MTHFR</i> rs1801133	Гомоцистеин (мкмоль/)			<i>p</i>
	Me	<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	<i>n</i>	
C/C	9,85	9,50–11,30	62	0,007* <i>p</i> _{T/T – C/C} = 0,006 <i>p</i> _{T/T – C/T} = 0,016
C/T	10,10	9,55–11,30	51	
T/T	12,30	10,05–12,50	23	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (*p* < 0,05).

При анализе уровня гомоцистеина в зависимости от генотипов *MTHFR* rs1801133 выявлены существенные различия (*p* = 0,007) (по критерию Краскела – Уоллиса), при носительстве Т/Т у пациенток с СПКЯ уровень гомоцистеина был выше, чем при носительстве С/Т и С/С (табл. 3).

При исследовании полиморфного маркера rs1801394 гена *MTRR* генотип А/А достоверно чаще встречается у здоровых женщин, ОШ 0,57, ДИ (0,7–1,93). Выявлено, что носительство генотипа G/G у пациенток с СПКЯ встречается достоверно чаще в сравнении с группой здоровых женщин ОШ 1,94, ДИ (1 до 3,76) и может увеличить риск развития СПКЯ в 1,94 раза (табл. 2).

Обнаружены достоверные различия между пациентками с СПКЯ и группой контроля при носительстве гетерозиготного генотипа А/G *MTR* rs1805087, ОШ 2,23, ДИ (от 1,31 до 3,77), что может увеличить риск СПКЯ в 2,23 раза.

При анализе полиморфизма гена *FUT2* rs602662 выявлено, что в группе контроля и у пациенток с СПКЯ содержится малое количество протективного генотипа А/А. Не выявлено достоверных различий в носительстве генотипов *FUT2* rs602662 между пациентками с СПКЯ и здоровыми женщинами. При анализе гомоцистеина в зависимости от генотипов *MTR*, *MTRR* и *FUT2* у пациенток с СПКЯ и здоровых не выявлено статистически значимых различий.

Обсуждение полученных результатов

Выявленные различия показателей фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и гомоцистеина в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин согласуется с данными литературы [1, 5, 6, 7, 9]. Повышение ИМТ и гомоцистеина у пациенток с СПКЯ и прямая корреляция этих маркеров позволяют относить их к модифицируемым факторам риска, так как повышенный уровень гомоцистеина у пациенток с СПКЯ влияет на имплантацию и исход беременности [9], а также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Преобладание генотипа Т/Т *MTHFR* rs1801133 у пациенток с СПКЯ и более высокий уровень гомоцистеина при носительстве Т/Т может быть фактором риска СПКЯ и ухудшать в дальнейшем течение заболевания, что требует не только предгравидарной подготовки, но и коррекции образа жизни и нутритивной поддержки. В ранее

проведенных исследованиях [4, 5, 13, 14] указывалось, что аллель Т в полиморфизме *MTHFR* С677Т может быть фактором риска, особенно в азиатской популяции. Однако другие данные указывают на отсутствие различий в распределении генотипов *MTHFR* у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин [5]. Вариант гена *MTHFR* rs1801133 включает Т/Т – гомозиготное патологическое носительство, С/Т – гетерозиготное патологическое носительство, С/С – гомозиготное протективное носительство [5, 8]. Превалирование генотипа G/G в гене *MTRR* rs1801394 у пациенток с СПКЯ увеличивает риск развития СПКЯ. Подобная взаимосвязь с СПКЯ также установлена для *MTRR* А66G [3]. При этом нами подтверждено доминирование генотипа А/А *MTRR* rs1801394 у здоровых женщин, который можно рассматривать как протективный фактор.

Вариант гена *MTRR* rs1801394 G/G – гомозиготное патологическое носительство, А/G – гетерозиготное патологическое носительство, а вариант А/А – гомозиготное протективное носительство [3]. Выявленная нами связь генотипа А/G *MTR* rs1805087 может увеличивать риск развития СПКЯ в 2,23 раза. Однако ранее не было выявлено связи между *MTR* rs1805087 и риском СПКЯ [4]. Вариант гена *MTR* rs1805087 G/G – гомозиготное патологическое носительство, А/G – гетерозиготное патологическое носительство, А/А – гомозиготное протективное носительство [4, 8]. При исследовании полиморфизма *FUT2* нами не было установлено связи с риском развития СПКЯ. В ранее проведенных исследованиях выявлена связь между более низким уровнем витамина В₁₂ и носительством G/G и А/G *FUT2* rs602662 [10]. Вариант гена *FUT2* rs602662 G/G – гомозиготное патологическое носительство, А/G – гетерозиготное патологическое носительство, А/А – гомозиготное протективное носительство [10].

Вовлечение витамина В₁₂ в качестве ко- фактора в реакции превращения гомоцистеина в метионин необходимо учитывать при назначении бигуанидов, так как пациентки с СПКЯ входят в группу риска по развитию нарушения углеводного обмена. Согласно клиническим рекомендациям в терапию 2-й линии СПКЯ при противопоказаниях к назначению контрацептивов назначается метформин, что может снижать уровень витамина В₁₂, особенно у пациенток, имеющих генетическую предрасположенность к данной патологии [11, 12].

Выводы

1. При исследовании генов фолатного цикла у женщин с СПКЯ и здоровых женщин выявлено, что риск развития СПКЯ сопряжен с генотипами Т/Т *MTHFR* rs1801133, А/Г *MTR* rs1805087, Г/Г *MTRR* rs1801394.

2. Выявлена прямая корреляция между ИМТ и уровнем гомоцистеина у пациенток с СПКЯ.

3. Вариант генотипа А/А *MTRR* rs1801394 достоверно чаще встречается у здоровых женщин в сравнении с пациентками с поликистозом яичников, что значительно повышает его протективную роль от развития данной патологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ОВВ, ВВЗ, ЕВМ

Сбор и обработка материала – ОВВ, НСЧ, ТАН

Статистическая обработка – ОВВ, НСЧ, ТАН

Написание текста – ОВВ, ВВЗ, НСЧ, ТАН

Редактирование – ЕВМ, ВВЗ

Литература / References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(2):112–27. [Adamyany LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, Suturina LV, Filippov OS, Sheremetyeva EV, Chernukha GE, Yarmolinskaya MI. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112–27 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12874
2. Краснопольская К.В., Гарина А.О., Бурумкулова Ф.Ф., Исакова К.М., Калсеидова К.Ш. Место мио-инозитола и L-метилфолата кальция в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):147–54. [Krasnopol'skaya KV, Garina AO, Burumkulova FF, Isakova KM, Kalseidova KSh. The role of myoinositol and calcium L-methylfolate in complex therapy of polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):147–54 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro202228061147
3. Feng W, Zhang Y, Pan Y, Zhang Y, Liu M, Huang Y, Xiao Y, Mo W, Jiao J, Wang X, Tian D, Yang L, Ma Y. Association of three missense mutations in the homocysteine-related MTHFR and MTRR gene with risk of polycystic ovary syndrome in Southern Chinese women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):5. doi: 10.1186/s12958-020-00688-8
4. Santos TBD, Paula HK, Balarin MAS, Silva-Grecco RL, Lima MFP, Resende EAMR, Gomes MKO, Cintra MTR. Can the genetic polymorphisms of the folate metabolism have an influence in the polycystic ovary syndrome? *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(5):501–8. doi: 10.20945/2359-3997000000167
5. Zhao J, Li X, Chen Q. Effects of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2024;919:148504. doi: 10.1016/j.gene.2024.148504
6. Ибрагимов Б.Ф., Ибрагимова Н.С. Роль гомоцистеина в патогенезе синдрома поликистозных яичников у женщин. *International scientific review*. 2020;LXVL:111–3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-gomotsisteina-v-patogeneze-sindroma-polikistoznyh-yaichnikov-u-zhenschin> (дата обращения 13.12.2024). [Ibragimov BF, Ibragimova NS. The role of homocysteine in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome in women. *International Scientific Review*. 2020;LXVL:111–3 (In Russ.)].
7. Qi X, Zhang B, Zhao Y, Li R, Chang HM, Pang Y, Qiao J. Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in PCOS Mice Through Modulating M2 Macrophage Polarization via Estrogen Suppression. *Endocrinology*. 2017;158(5):1181–93. doi: 10.1210/en.2017-00039
8. Li WX, Cheng F, Zhang AJ, Dai SX, Li GH, Lv WW, Zhou T, Zhang Q, Zhang H, Zhang T, Liu F, Liu D, Huang JF. Folate Deficiency and Gene Polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR Elevate the Hyperhomocysteinemia Risk. *Clin Lab*. 2017;63(3):523–33. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917
9. Diwaker A, Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(10):17–20.
10. de Luis D, Izaola O, Primo D. Effect of the variant rs602662 of *FUT2* gene on anthropometric and metabolic parameters in a Caucasian obese population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(19):7169–75. doi: 10.26355/eurrev_202210_29904
11. Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, Present, and Future. *Curr Diab Rep*. 2024;24(6):119–30. doi: 10.1007/s11892-024-01539-1
12. Kamrul-Hasan A, Aalpona FTZ. Comparison of Serum Vitamin B₁₂ Levels Among Drug-Naïve and Metformin-Treated Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):e30447. doi: 10.7759/cureus.30447
13. Wang X, Wang K, Yan J, Wu M. A meta-analysis on associations of FTO, MTHFR and TCF7L2 polymorphisms with polycystic ovary syndrome. *Genomics*. 2020;112(2):1516–21. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.08.023
14. Xiong Y, Bian C, Lin X, Wang X, Xu K, Zhao X. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20200995. doi: 10.1042/BSR20200995

УДК 551.586(571.6)

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-45-50



Анализ показателей биоклиматического комфорта Дальневосточного федерального округа

О.П. Грицина, А.К. Яценко, Л.В. Транковская, Г.С. Дыняк, Г.А. Тарасенко, Е.П. Шерстнёва

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: изучение уровня биоклиматического комфорта в субъектах Дальневосточного федерального округа. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное аналитическое исследование. Выполнена интегральная оценка климатических особенностей территорий макрорегиона на основании изучения среднегодовых значений биоклиматического индекса суровости климатического режима и нормальной эквивалентно-эффективной температуры. Дана характеристика уровня и динамики анализируемых показателей в субъектах Дальневосточного федерального округа в период с 2013 по 2023 г. **Результаты.** Лидирующие ранговые места по уровню биоклиматического комфорта занимали Приморский край и Еврейская автономная область, на заключительных позициях были Республика Саха (Якутия), Магаданская область и Чукотский автономный округ по обоим анализируемым показателям. Средний темп прироста биоклиматического индекса суровости климатического режима во всех регионах составлял от -0,82 до 0,01%, что свидетельствует о стабильности его уровня. Средний темп прироста (убыли) (Тпр) нормальной эквивалентно-эффективной температуры показал умеренную тенденцию снижения в изучаемом периоде в Еврейской автономной области (Тпр. (уб.) ср. = -1,06), Приморском крае (Тпр. (уб.) ср. = -1,50) и Сахалинской области (Тпр. (уб.) ср. = -1,53). **Заключение.** Полученные данные могут послужить научным базисом для дальнейшего изучения региональных факторов риска нарушения здоровья населения.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, биоклиматический комфорт, биоклиматический индекс суровости климатического режима, нормальная эквивалентно-эффективная температура

Поступила в редакцию: 14.12.2024. Получена после доработки: 10.01.2025. Принята к публикации: 07.02.2025

Для цитирования: Грицина О.П., Яценко А.К., Транковская Л.В., Дыняк Г.С., Тарасенко Г.А., Шерстнёва Е.П. Анализ показателей биоклиматического комфорта Дальневосточного федерального округа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:45–50. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-45-50

Для корреспонденции: Грицина Ольга Павловна – канд. мед. наук, доцент, доцент института профилактической медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2). ORCID: 0000-0002-2484-9442; тел.: 89242349558; e-mail: g2010o@mail.ru

Analysis of bioclimatic comfort indicators in the Far Eastern Federal District

O.P. Gritsina, A.K. Yatsenko, L.V. Trankovskaya, G.S. Dynayk, G.A. Tarasenko, E.P. Sherstneva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The study of bioclimatic conditions in the Far Eastern Federal District with the aim of ensuring a regionally specific approach to the development and justification of preventive measures seems relevant and significant. **Objective.** To study the level of bioclimatic comfort in the subjects of the Far Eastern Federal District. **Materials and methods.** A retrospective analytical study was conducted. An integrated assessment of climatic features of the macroregion territories was carried out based on the study of average annual values of the Bioclimatic Index of Severity of Climatic Regime (BISCR) and normal equivalent effective temperature. The characteristics of the level and dynamics of the analyzed indicators in the subjects of the Far Eastern Federal District in the period from 2013 to 2023 are given. **Results.** By the level of bioclimatic comfort, the leading positions were held by Primorsky Krai and Jewish Autonomous Oblast; the last places were occupied by the Republic of Sakha (Yakutia), Magadan Oblast, and Chukotka Autonomous District in both analyzed indicators. The average rate of increase in the Bioclimatic Index of Severity of Climatic Regime (BISCR) in all regions ranged from -0.82 to 0.01%, which indicates the stability of its level. The average rate of increase (decrease) in normal equivalent effective temperature showed a moderate decrease in the study period in the Jewish Autonomous Oblast (-1.06), Primorsky Krai (-1.50), and Sakhalin Oblast (-1.53). **Conclusion.** The obtained data can serve as a scientific basis for further study of regional risk factors for public health disorders.

Keywords: Far Eastern Federal District, bioclimatic comfort, Bioclimatic Index of Severity of Climatic Regime (BISCR), normal equivalent effective temperature

Received 14 December 2024; Revised 10 January 2025; Accepted 7 February 2025

For citation: Gritsina O.P., Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V., Dynayk G.S., Tarasenko G.A., Sherstneva E.P. Analysis of bioclimatic comfort indicators of the Far Eastern Federal District. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:45–50. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-45-50

Corresponding author: Olga P. Gritsina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, associate Professor of the Institute of Preventive Medicine of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russia). ORCID: 0000-0002-2484-9442; phone: 89242349558; e-mail: g2010o@mail.ru

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) – особый макрорегион. Это крупнейший по размерам территории субъект Российской Федерации, его площадь составляет 6 952 555 км² (40,6% площади страны). Он характеризуется не только большой площадью занимаемой территории, но и сложным рельефом, богатыми водными ресурсами, разнообразием климатических зон и суровостью климата в большинстве своих субъектов [1, 2, 3]. В последнее десятилетие Дальний Восток активно развивается, происходят масштабные изменения, что сопровождается ростом промышленного и сельскохозяйственного производства, развитием науки и образовательной деятельности. В свою очередь, это требует оперативных научно обоснованных мер по укреплению и сохранению здоровья населения.

Как известно, климат является одним из важнейших факторов среды обитания, формирующим все аспекты жизнедеятельности, в том числе состояние здоровья населения [4, 5]. Климатические особенности территорий определяются комплексом географических детерминант, таких как широта и долгота, высота над уровнем моря, соотношение суши и крупных водных объектов, характер рельефа местности и пр. [4]. Кроме того, климатические факторы имеют свойство эмергентности, т. е. в своей совокупности могут усиливать или ослаблять как оздоровительный, так и патогенный эффект [6]. Оценка биоклиматического комфорта среды как составляющей природно-ресурсного потенциала регионов имеет большое значение для мер профилактики и медицинского обслуживания населения, организации режимов труда и отдыха трудоспособного населения и режимов обучения детей и подростков, проживающих на данной территории [7, 8]. Поэтому изменения климата и степень его влияния на организм человека на сегодняшний день рассматриваются как одна из актуальных тематик.

Цель исследования заключалась в изучении уровня биоклиматического комфорта в субъектах Дальневосточного федерального округа.

Материалы и методы

Для реализации цели проведено ретроспективное аналитическое исследование, основанное на системном анализе климатических данных в 11 субъектах ДФО в период с 2013 по 2023 год. Данные были получены из открытых общедоступных архивных источников климата и погоды федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт гидрометеорологической информации – Мировой центр данных» [9]. Интегральная оценка климатических особенностей территорий макрорегиона базировалась на изучении среднегодовых значений биоклиматического индекса суровости климатического режима (БИСКР) и нормальной эквивалентно-эффективной температуры (НЭЭТ), рассчитанных по общеизвестным формулам

[6, 7]. Выполнена оценка уровня и динамики указанных показателей.

Статистическая обработка материала заключалась в проверке анализируемых выборок с помощью проверки анализируемых выборок на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова, анализа динамики показателей биоклиматического комфорта по показателю темпа прироста (убыли) (Тпр), ее выраженности и устойчивости. Оценка выраженности тенденции оценена в соответствии с общепринятой градацией темпа роста (снижения) уровня данного показателя, предложенной В.Д. Беляковым и соавт., 1981: при Тпр. (уб.) от 0 до 1% – тенденция отсутствует (стабильная), при Тпр. (уб.) от 1,1 до 5% – тенденция умеренная, при Тпр. (уб.) более 5% – тенденция выраженная. Устойчивость тенденции динамики первичной заболеваемости оценивалась по коэффициенту корреляции рангов Ч. Спирмена (R). Сравнивались выравненные значения показателя и номера периодов по хронологическому порядку: чем выше был коэффициент корреляции, тем тенденция отмечалась устойчивее: < 0,3 – слабая, 0,3–0,5 – умеренная, 0,5–0,7 – средняя, 0,7–0,9 – высокая, > 0,9 – очень высокая [10]. Были рассчитаны средние арифметические значения анализируемых показателей (M), стандартные ошибки среднего значения (m). При статистической обработке полученных материалов использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 в операционной среде Windows-2010.

Результаты

В результате исследования среднесезонного уровня БИСКР определено, что все субъекты Дальнего Востока находились в диапазонах компенсируемого и некомпенсируемого дискомфорта. Лидирующие ранговые места по уровню биоклиматического комфорта занимали Приморский край, Еврейская автономная и Амурская области, Хабаровский край. Наименьшие, т. е. наихудшие, значения анализируемого показателя отмечались в Республике Саха (Якутия), Магаданской области и Чукотском автономном округе (табл. 1).

Изучение среднесезонных значений НЭЭТ показало, что большая часть субъектов макрорегиона характеризовались сильным холодным стрессом. Лишь четыре региона находились в зоне умеренного холодного стресса и один – в зоне исключительного стресса. Первое и второе ранговые места по уровню биоклиматического комфорта, как и в первом случае, занимали Приморский край и Еврейская автономная область, третье место – Республика Бурятия. По показателю НЭЭТ Амурская область и Хабаровский край переместились на четвертое и шестое ранговые места соответственно. Наихудшие значения НЭЭТ наблюдались в аналогичных регионах, что и при анализе показателя БИСКР. Вместе с тем Магаданская область и Республика Саха (Якутия) сместили свои позиции относительно друг друга (табл. 1).

Таблица 1

Ранговое распределение субъектов ДФО по характеристическому признаку среднелетних уровней БИСКР и НЭЭТ

Субъект	БИСКР $M \pm m$	Ранг	Характеристика БИСКР	НЭЭТ $M \pm m$	Ранг	Характеристика НЭЭТ
Амурская область	$4,48 \pm 0,05$	3	Компенсированный дискомфорт	$-11,30 \pm 0,64$	4	Умеренный холодный стресс
Республика Бурятия	$4,24 \pm 0,02$	5	Компенсированный дискомфорт	$-10,26 \pm 0,58$	3	Умеренный холодный стресс
Еврейская автономная область	$4,64 \pm 0,02$	2	Компенсированный дискомфорт	$-9,30 \pm 0,96$	2	Умеренный холодный стресс
Забайкальский край	$4,13 \pm 0,01$	6	Компенсированный дискомфорт	$-12,60 \pm 0,48$	5	Сильный холодный стресс
Камчатский край	$4,04 \pm 0,01$	7	Компенсированный дискомфорт	$-18,22 \pm 0,74$	8	Сильный холодный стресс
Магаданская область	$3,92 \pm 0,01$	9	Некомпенсированный дискомфорт	$-20,64 \pm 0,75$	9	Сильный холодный стресс
Республика Саха (Якутия)	$3,98 \pm 0,01$	8	Некомпенсированный дискомфорт	$-22,70 \pm 0,82$	10	Сильный холодный стресс
Чукотский автономный округ	$3,77 \pm 0,02$	10	Некомпенсированный дискомфорт	$-25,15 \pm 1,79$	11	Исключительно сильный холодный стресс
Приморский край	$4,68 \pm 0,02$	1	Компенсированный дискомфорт	$-7,83 \pm 0,69$	1	Умеренный холодный стресс
Сахалинская область	$4,29 \pm 0,01$	4	Компенсированный дискомфорт	$-13,42 \pm 0,74$	7	Сильный холодный стресс
Хабаровский край	$4,48 \pm 0,06$	3	Компенсированный дискомфорт	$-13,01 \pm 0,39$	6	Сильный холодный стресс

Анализ динамики БИСКР выявил, что в анализируемом периоде в ДФО наиболее стабильны были 2014, 2015 и 2017 годы. Так, в 2014 г. отмечался умеренный рост показателя только в Чукотском автономном округе (Тпр. (уб.) = 2,1%) и Приморском крае (Тпр. (уб.) = 1,1%). В 2015 году наблюдалось умеренное снижение БИСКР в указанных субъектах (Тпр. (уб.) = -1,6% и Тпр. (уб.) = -3,1% соответственно) и умеренный рост в Республике Бурятия (Тпр. (уб.) = 3,3%). В 2017 году лишь в Хабаровском крае было установлено умеренное снижение анализируемого показателя (Тпр. (уб.) = -1,1%). Наиболее благоприятным по уровню биоклиматического комфорта был 2019 год, а наименее – 2016 и 2021 годы. А именно, в 2019 году отмечалось увеличение анализируемого показателя в Республике Бурятия (Тпр. (уб.) = 1,9%), Забайкальском крае (Тпр. (уб.) = 2,7%), Магаданской области (Тпр. (уб.) = 1,3%) и Приморском крае (Тпр. (уб.) = 1,1%) на фоне стабильности в других регионах. В 2016 году в пяти регионах отмечалось умеренное снижение уровня БИСКР (Тпр. (уб.) = -1,1...-3,4%) и рост – в Чукотском автономном округе (Тпр. (уб.) = 1,1%), 2021 году – уменьшение уровня показателя во всех регионах (Тпр. (уб.) = -1,2...-4,5%), за исключением Приморского края и Сахалинской области, в которых он существенно не изменился. В 2018, 2020 и 2022 годах умеренные изменения БИСКР отмечались в четырех субъектах макрорегиона, однако совокупность этих регионов и направление тенденций анализируемого показателя в них отличалась вариативностью. 2023 год отличался разнообразием изменчивости уровня БИСКР: в трех регионах показатель увеличился (Тпр. (уб.) = 2,1–3,7%), в четырех – снизился (Тпр. (уб.) = -1,6...-7,1%) и в четырех – остался стабильным. Наибольшая изменчивость уровня биоклиматического комфорта отмечалась в Республике Бурятия, Чукотском автономном округе, Приморском и Хабаровском краях. В остальных регионах преобладали периоды данного показателя, при этом наибольшее постоянство отмечалось в Сахалинской области, где наблюдался умеренный рост БИСКР только в 2018 (Тпр. (уб.) = 1,4%) и в 2023 (Тпр. (уб.) = 2,1%) годах. Вместе с тем Тпр. (уб.) ср. во всех регионах составлял от -0,82 до 0,01%, что свидетельствует о стабильности уровня БИСКР в анализируемом периоде в субъектах ДФО (табл. 2).

Изучение динамики НЭЭТ показало большую изменчивость показателя и спорадическую стабильность в охваченном периоде. Наиболее благоприятными, когда в субъектах ДФО преобладало умеренное и выраженное уменьшение данного показателя, были 2014, 2017, 2019 и 2020 годы. Так, в 2014 году отмечалось снижение НЭЭТ в восьми регионах (Тпр. (уб.) = -2,0...-10,9%), в 2017, 2019, 2020 годы – в семи регионах (Тпр. (уб.) = -1,9...-7,7%), (Тпр. (уб.) = -1,9...-14,6%) и (Тпр. (уб.) = -1,6...-10,5%) соответственно). Рост НЭЭТ в 2014 году отмечался в Амурской области округа (Тпр. (уб.) = 2,3%), в 2017 году – в Приморском (Тпр. (уб.) = 4,5%) и Хабаровском крае (Тпр. (уб.) = 3,0%),

Таблица 2

Характеристика динамики БИСКР в субъектах ДФО

Субъект ДФО	Темп прироста (убыли), %										Темп прироста (убыли) средний, %
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Амурская область	-0,7	0,0	-1,1*	0,2	-0,2	-0,4	0,0	-2,2*	-0,7	-7,1**	-0,82
Республика Бурятия	0,0	3,3*	-3,4*	-0,5	-0,7	1,9*	-1,6*	-1,2*	1,2*	-0,5	-0,28
Еврейская автономная область	-0,2	-0,2	-1,5*	0,0	-0,4	0,9	0,4	-1,5*	-0,7	-1,7*	-0,38
Забайкальский край	0,7	-0,7	-0,7	-0,2	-0,5	2,7*	-1,4*	-1,2*	1,0	-0,5	-0,09
Камчатский край	0,2	-1,0	-0,2	0,7	0,2	0,0	0,7	-2,0*	2,3*	-2,0*	0,01
Магаданская область	0,3	-0,8	0,5	-0,3	-1,5*	1,3*	0,3	-1,5*	-0,5	1,0	-0,20
Республика Саха (Якутия)	0,8	0,2	-1,7*	0,3	-0,8	0,3	2,3*	-1,7*	-0,5	0,0	-0,12
Чукотский автономный округ	2,1*	-1,6*	1,3*	-0,5	0,5	-0,8	-0,5	-4,5*	2,8*	-1,6*	-0,41
Приморский край	1,1*	-3,1*	-0,2	0,0	2,8*	1,1*	-3,3*	-0,2	0,0	3,5*	-0,01
Сахалинская область	0,2	0,0	-0,2	-0,2	1,4*	0,2	0,0	-0,2	-0,2	2,1*	0,23
Хабаровский край	0,2	-0,2	-1,8*	-1,1*	1,8*	0,4	0,0	-1,8*	-1,1*	3,7*	-0,40

Примечание: * – умеренная тенденция к росту (снижению), ** – выраженная тенденция к росту (снижению)

в 2019 году – в Камчатском крае (Тпр. (уб.) = 2,9%) и Чукотском автономном округе (Тпр. (уб.) = 2,3%), в 2020 году – в Чукотском автономном округе (Тпр. (уб.) = 5,0%) и Приморском крае (Тпр. (уб.) = 16,5%). Наименее благоприятными, т. е. в которых отмечалось превалирование умеренного и выраженного роста НЭЭТ в регионах, были 2016, 2021 и 2023 годы. 2015 и 2022 годы отличались равномерным соотношением роста и снижения анализируемого показателя. Наиболее благоприятные изменения НЭЭТ отмечались в Сахалинской области, где увеличение показателя наблюдалось лишь в 2018 году (Тпр. (уб.) = 1,6%). Тпр. (уб.) ср. показал умеренную тенденцию снижения НЭЭТ в изучаемом периоде в Еврейской автономной области (Тпр. (уб.) ср. = -1,06), Приморском крае (Тпр. (уб.) ср. = -1,50) и Сахалинской области (Тпр. (уб.) ср. = -1,53) (табл. 3).

Оценка устойчивости тенденции показателя БИСКР была очень высокой в Амурской области ($R = -0,95$), высокой – в Республике Бурятия ($R = -0,73$), Еврейской автономной области ($R = -0,85$), Сахалинской области ($R = 0,75$), средней – в Республике Саха (Якутия) ($R = -0,52$), Чукотском автономном округе ($R = -0,62$), в остальных регионах – умеренной и слабой ($R = -0,49$ – $-0,17$). Устойчивость тенденции НЭЭТ оценивалась как высокая только в Сахалинской области ($R = 0,97$) и была средней в Республике Бурятия ($R = -0,53$), Магаданской области ($R = -0,67$) и Приморском крае ($R = 0,51$), а в остальных регионах – умеренной и слабой ($R = -0,49$... $0,24$) (табл. 4).

Обсуждение полученных данных

В результате исследования были получены сходные данные по обоим анализируемым показателям. А именно, в обоих случаях 2019 год был определен как наиболее благоприятный по уровню биоклиматического комфорта, а 2016 и 2021 гг. – как наихудшие, ранговое распределение субъектов макрорегиона также в целом совпадало. Однако показатель НЭЭТ продемонстрировал большую чувствительность. На наш взгляд, это обусловлено более сильной восприимчивостью к изменчивости параметров, т. к. число детерминант, учитываемых при расчете НЭЭТ, меньше, чем для вычисления БИСКР. Кроме того, исследования Е.А. Григорьевой подтверждают предпочтительность в использовании НЭЭТ для описания суровости биоклиматических условий на Дальнем Востоке [6].

В исследовании А.Ф. Финаева и А.Н. Разуваева были получены аналогичные данные, характеризующие субъекты ДФО по уровню БИСКР. Так, большинство субъектов находились в зоне компенсируемого дискомфорта [8]. При изучении НЭЭТ самые высокие среднегодовые значения данного показателя отмечались в Приморском крае и Еврейской автономной области, а самые низкие – в Республике Саха (Якутия), Магаданской области и Чукотском автономном округе [6], что в полной мере согласуется с проведенным нами исследованием.

Таблица 3

Характеристика динамики НЭЭТ в субъектах ДФО

Субъект ДФО	Темп прироста (убыли), %										Темп прироста (убыли) средний, %
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Амурская область	2,3*	-3,7*	9,2**	-4,2*	0,2	-1,9*	-9,0**	14,1**	1,8*	7,7**	0,71
Республика Бурятия	-3,5*	-5,8**	8,8**	-1,5*	4,0*	-10,0**	-0,2	13,8**	0,1	3,68*	0,76
Еврейская автономная область	0,7	-5,9**	18,1**	-7,3**	-0,9	-14,4**	-10,5**	8,2**	7,6**	16,3**	-1,06
Забайкальский край	-3,4*	3,9*	2,8*	-1,9*	0,8	-7,8**	-1,6	10,5**	-0,5	2,7*	0,18
Камчатский край	-2,1*	6,5**	1,6*	-5,5**	-1,5*	2,9*	-3,3*	7,4**	-12,2**	13,4**	-0,08
Магаданская область	-4,4*	4,9*	-1,6*	-0,7	4,9*	-2,5*	-0,5	8,7**	-2,0*	-2,3*	0,80
Республика Саха (Якутия)	-4,2*	-3,1*	6,6**	-1,2*	1,4*	-1,9*	-9,6**	12,0**	-0,8	0,8	-0,04
Чукотский автономный округ	-8,8**	7,1**	-7,3**	1,0	-4,0*	1,2*	5,0*	17,7**	-11,6**	6,7**	0,78
Приморский край	-10,9**	13,8**	-2,9*	4,5*	-9,4**	-14,6**	16,5**	-2,8*	6,1**	-18,1**	-1,50
Сахалинская область	-2,0*	-2,0*	-0,3	-2,3*	1,6*	-1,0	-2,7*	-1,1*	-2,1*	-8,5**	-1,53
Хабаровский край	0,9	-1,2*	4,3*	3,0*	-3,4*	-0,7	-5,3**	6,1**	0,6	-6,4**	-0,08

Примечание: * – умеренная тенденция к росту (снижению), ** – выраженная тенденция к росту (снижению)

Таблица 4

Оценка устойчивости динамики показателей БИСКР и НЭЭТ в субъектах ДФО

Субъект ДФО	БИСКР		НЭЭТ	
	Устойчивость тенденции, R	Оценка устойчивости динамики	Устойчивость тенденции, R	Оценка устойчивости динамики
Амурская область	-0,954545	Очень высокая	-0,490909	Умеренная
Республика Бурятия	-0,727273	Высокая	-0,527273	Средняя
Еврейская автономная область	-0,854545	Высокая	0,245455	Слабая
Забайкальский край	-0,490909	Умеренная	-0,372727	Умеренная
Камчатский край	-0,081818	Слабая	-0,063636	Слабая
Магаданская область	-0,718182	Высокая	-0,672727	Средняя
Республика Саха (Якутия)	-0,518182	Средняя	0,090909	Слабая
Чукотский автономный округ	-0,618182	Средняя	-0,263636	Слабая
Приморский край	0,172727	Слабая	0,518182	Средняя
Сахалинская область	0,754545	Высокая	0,972727	Высокая
Хабаровский край	-0,481818	Умеренная	0,072727	Слабая

Заключение

В настоящем исследовании определена схожесть в ранговом распределении субъектов ДВО по уровню БИСКР и НЭЭТ. Динамика анализируемых показателей характеризовалась неоднородностью, ежегодной изменчивостью показателя и особенностями устойчивости динамики. Выявлены годы с наиболее и наименее благоприятными уровнями климатического комфорта, совпадающими по обоим критериям. Подтверждена большая чувствительность показателя НЭЭТ для оценки суровости климата на Дальнем Востоке. Полученные данные могут послужить научным базисом для дальнейшего изучения региональных факторов риска нарушения здоровья населения.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ОПГ, АКЯ, ЛВТ

Сбор и обработка материала – ОПГ, АКЯ, ГСД, ГАТ

Статистическая обработка – ОПГ, ГСД, ЕПШ

Написание текста – ОПГ, АКЯ, ГАТ

Редактирование – ЛВТ

Литература / References

1. Григорьева Е.А. Биоклимат Дальнего Востока России и здоровье населения. Экология человека. 2019;5:4–10. [Grigorieva EA. Bioclimate of the Russian Far East and population health. *Human ecology*. 2019;5:4–10 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-5-4-10
2. Скрыльник Г.П. Морфогенетическая роль климата в развитии природных зон и провинций Дальнего Востока. *Успехи современного естествознания*. 2019;12:140–9. [Skrylnik GP. Morphogenetic role of climate in the development of natural zones and provinces of the Far East. *Uspеhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2019;12:140–9 (In Russ.)].
3. Bogatov VV, Baklanov PYa, Lozovskaya SA, Shtets MB Climate Change and Health in the Russian Far East *Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2021;1(215):5–21. doi: 10.37102/0869-7698_2021_215_01_01
4. Клейн С.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Глухих М.В. климатические и химические факторы риска здоровью населения регионов Арктической и Субарктической зон: популяционный и субпопуляционный уровни. *Анализ риска здоровью*. 2022;3:39–52. [Klein SV, Zemlyanova MA, Koldibekova YuV, Glukhikh MV. Climatic and chemical risk factors to population health in the Arctic and Subarctic zones: population and subpopulation levels. *Health Risk Analysis*. 2022;3:39–52 (In Russ.)]. doi: 10.21668/health.risk/2022.3.03
5. Яковлева Т.П., Михайлова Н.С., Тихонова Г.И., Калитина М.А. Сравнительный анализ заболеваемости и смертности населения, проживающего в различных климатических поясах России. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(9):813–8. [Yakovleva TP, Mikhailova NS, Tikhonova GI, Kalitina MA. Comparative analysis of morbidity and mortality of the population living in different climatic zones of Russia. *Hygiene and Sanitation*. 2018; 97(9):813–8 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-9-813-818
6. Григорьева Е.А. Климатическая дискомфортность Дальнего Востока России и заболеваемость населения. *Региональные проблемы*. 2018;2:105–12. [Grigorieva E.A. Climatic discomfort of the Russian Far East and morbidity of the population. *Regional'nye Problemy*. 2018;2:105–12 (In Russ.)]. doi: 10.31433/1605-220X-2018-21-2-105-112
7. Андреев С.С. Интегральная оценка климатической комфортности на примере территории Южного федерального округа России. Монография. СПб: РГГМУ, 2011; 304 с. [Andreev SS. Integral assessment of climatic comfort on the example of the Southern Federal District of Russia. Monograph. SPb: RGGMU, 2011; 304 p. (In Russ.)].
8. Разуваев В.Н., Финаев А.Ф. Оценка биоклиматического индекса суровости климатического режима на территории России. *Труды Всероссийского научно-исследовательского института гидрометеорологической информации Мирового центра данных*. 2019;185:18–39. [Razuvaev VN, Finaev AF. Assessment of the bioclimatic index of severity of the climatic regime on the territory of Russia. *Proceedings of the All-Russian Research Institute of Hydrometeorological Information of the World Data Center*. 2019;185:18–39 (In Russ.)].
9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621470 Российская Федерация. «Научно-прикладной справочник "Климат России"»: № 2020620899: заявл. 09.06.2020; опублик. 18.08.2020 / В.Н. Разуваев, О.Н. Булыгина, Н.Н. Коршунова, Л.К. Клещенко, В.Н. Кузнецова, Л.Т. Трофименко, А.Б. Шерстюков, Н.В. Швець, С.Г. Давлетшин, Г.Н. Зверева; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт гидрометеорологической информации – Мировой центр данных». [Certificate of state registration of the database No. 2020621470 Russian Federation. "Scientific and applied reference book "Climate of Russia": No. 2020620899: applied 06/09/2020; published 08/18/2020/ V.N. Razuvaev, O.N. Bulygina, N.N. Korshunova, L.K. Kleshchenko, V.N. Kuznetsova, L.T. Trofimenko, A.B. Sherstuykov, N.V. Shvets, S.G. Davletshin, G.N. Zvereva; applicant Federal State Budgetary Institution "All-Russian Research Institute of Hydrometeorological Information - World Data Center" (In Russ.)].
10. Дмитриев А.П., Зубрианова Н.С. Статистическое изучение динамики первичной заболеваемости населения Пензенской области. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2008;2:89–98. [Pavlovich DA, Zubriyanova NS. Statistical study of the dynamics of primary morbidity of the population of the Penza region. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2008;2:89–98 (In Russ.)].

УДК 616.36-002.1-097

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-51-58



Уровень специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В в группах медицинских работников с разным риском парентерального инфицирования вирусным гепатитом В

И.А. Храпунова^{1,4}, М.П. Костинов^{1,3}, Н.А. Магомедова^{1,2}, А.В. Линок^{1,3}, М.Н. Локтионова^{1,4}, М.А. Черданцева⁵, А.А. Крупина⁵, А.А. Поддубиков⁵

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

⁴ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁵ Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Цель. Выявить частоту встречаемости anti-HBc в группах медицинских работников с разным риском профессионального парентерального инфицирования ВГВ ранее вакцинированных против гепатита В. **Материалы и методы.** Общая выборка – 1643 человека – была разделена на когорты лиц с высоким риском профессионального инфицирования – 976 человек (58,9%) и с низким риском парентерального инфицирования – 676 человек (41,1%). Исследование на anti-HBs и анти-HBc проводили методом ИФА. **Результаты.** Удельный вес anti-HBc позитивных и anti-HBc негативных лиц практически одинаков в обеих группах. Статистические расчеты показывают, что связь между наличием и отсутствием anti-HBc и уровнями гуморального иммунитета в обеих группах является статистически значимой ($p < 0,001$). Anti-HBc в сыворотке крови привитых выявляется в 2,7 раза реже по сравнению с непривитыми. **Заключение.** Не выявлена достоверная разница по обнаружению anti-HBc в группах медработников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования. Установлена статистически достоверная корреляция между уровнем поствакцинального иммунитета у привитых и наличием anti-HBc. Иммунизация против ВГВ защищает от заболевания не только острой, но и стертой, хронической или латентной формы ВГВ.

Ключевые слова: медицинские работники, анти-HBc, латентная форма гепатита В

Для цитирования: Храпунова И.А., Костинов М.П., Магомедова Н.А., Линок А.В., Локтионова М.Н., Черданцева М.А., Крупина А.А., Поддубиков А.А. Уровень специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В в группах медицинских работников с разным риском парентерального инфицирования вирусным гепатитом В. Тихоокеанский медицинский журнал. 2025;1:51–58. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-51-58

Для корреспонденции: Храпунова Изабелла Абрамовна – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (117564, Москва, ул. Вильнюсская, 13, кв. 136); ORCID: 0000-0001-9327-4163, тел.: 8 (903) 711-08-55, e-mail: izabella-khrapunva@rambler.ru

Level of specific immunoglobulin to hepatitis B virus core antigen in groups of health care workers with different risk of parenteral viral hepatitis B infection

I.A. Khrapunova^{1,4}, M.P. Kostinov^{1,3}, N.A. Magomedova^{1,2}, A.V. Link^{1,3}, M.N. Loktionov^{1,4}, M.A. Cherdantsev⁵, A.A. Krupina⁵, A.A. Poddubikov⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

³ I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

⁵ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. To determine the incidence of anti-HBc in groups of health care workers with different risk of occupational parenteral viral hepatitis B (VHB) infection previously vaccinated against hepatitis B. **Materials and methods.** The total sample of 1643 people was divided into cohorts of people with high risk of occupational infection, 976 people (58.9%), and with low risk of parenteral infection, 676 people (41.1%). The immunofluorescence assay was used for anti-HBs and anti-HBc. **Results.** The share of anti-HBc positive and anti-HBc negative individuals is almost the same in both groups. Statistical calculations show that the relationship between the presence and absence of anti-HBc and the levels of humoral immunity in both groups is statistically significant ($p < 0.001$). Anti-HBc in the serum of the vaccinated people is detected 2.7 times less incident compared to the unvaccinated. **Conclusion.** No significant difference in the detection of anti-HBc in the groups of health workers at high and low risk of parenteral infection was revealed. A statistically significant correlation was found between the level of postvaccinal immunity

in vaccinated persons and the presence of anti-HBc. Immunization against VHB prevents not only its acute form, but also sterile, chronic, or latent ones.

Keywords: *health care workers, anti-HBc, latent hepatitis B*

For citation: Khrapunova I.A., Kostinov M.P., Magomedova N.A., Link A.V., Loktionov M.N., Cherdantsev M.A., Krupina A.A., Poddubikov A.A. Level of specific immunoglobulin to hepatitis B virus core antigen in groups of health care workers with different risk of parenteral viral hepatitis B infection. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:51–58. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-51-58

Corresponding author: Isabella A. Khrapunova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (5A Maly Kazenniy Lane, Moscow, 105064); Leading Researcher of the Laboratory for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Care of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; ORCID: 0000-0001-9327-4163, e-mail: izabella-khrapunva@rambler.ru

Медицинские работники являются профессиональной группой риска по заражению вирусным гепатитом В (ВГВ) в связи с проведением парентеральных манипуляций (операции, прием родов, пункции магистральных сосудов, различные внутривенные и внутримышечные инъекции), частым контактом с кровью и другими биологическими жидкостями пациентов. Для заражения достаточна исключительно малая инфицирующая доза возбудителя, находящегося в крови потенциального источника инфекции – инокуляция 0,0000001 мл сыворотки крови или 10^{-9} мл, содержащей ВГВ [1]. Кроме того, заражению способствуют нерациональный режим труда и отдыха (суточный режим работы), который ведет к более частому травматизму, а значит повышенному риску парентерального пути заражения [2, 3]; на риск заражения также оказывает влияние распространенность заболевания среди населения, особенно на территориях эндемичных по данному заболеванию [4, 5]. Если определению такого серологического маркера, как anti-HBs, в том числе у медицинских работников, посвящено значительное число работ [6, 7], то определению anti-HBc (anti-HBc – специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита В) и его значению в эпидемическом процессе распространения ВГВ, в частности латентной формы этой инфекции, стали уделять все большее внимание в последнее время. Считается, что выявление такого маркера ВГВ, как anti-HBc, при отсутствии других положительных тестов может быть единственным серологическим маркером латентной формы инфекции [8, 9, 10].

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости anti-HBc в группах медицинских работников с разным риском профессионального парентерального инфицирования ВГВ, ранее вакцинированных против гепатита В без определения ЛГВ.

Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации («Сеченовский Университет»), протокол № 13-23 от 20.07.23 г.

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование среди работников трех медицинских

организаций стационарного и амбулаторно-поликлинического типа. Общая выборка составила 1 643 человека, из них первично привитые в разные временные промежутки составили 1 597 человек и непривитые (по различным причинам) сотрудники в количестве 46 человек.

Субъекты включены в исследование после получения письменного согласия. **Критерии включения** в исследование: работники медицинских организаций с 18 лет и старше с документальным подтверждением трех-дозовой первичной вакцинации против гепатита В, давшие согласие на обработку результатов исследований, а также непривитые по различным причинам. **Критерии не включения** в исследование: документально подтвержденный ВГВ; наличие острых инфекционных или обострение хронических заболеваний на момент исследования; иммуносупрессивная терапия; онкологические заболевания; получение иммуноглобулина за последние 3 месяца.

Исследуемая выборка (1 643 человека) была разделена на две когорты: лица с высоким риском инфицирования – 967 (58,9%) по причине проведения различных парентеральных манипуляций и частым контактом с биологическими жидкостями пациента, в первую очередь с кровью (врачи-хирурги, травматологи, реаниматологи, анестезиологи, акушеры-гинекологи, хирургические, процедурные, перевязочные и постовые медицинские сестры, акушерки, врачи-лаборанты и другие работники клинических лабораторий) и лица с низким риском парентерального инфицирования – 676 (41,1%) (врачи и медицинские сестры поликлинического приема терапевтического профиля, заведующие отделениями терапевтического профиля, административно-хозяйственный персонал; прочий персонал: буфетчицы, сестры-хозяйки, экономисты, повара, айти-специалисты и пр.), которые исключительно редко или никогда не проводят указанных манипуляций.

Исследование на anti-HBs и anti-HBc проводили методом ИФА иммуноферментной тест-системой «ВектоHBsAg – антитела» и «Гепабест анти-HBc-IgG», Россия.

В статистическом анализе использованы пакет Microsoft Office Excel 2010 и программа Prism9 (GraphPad, США). Для сравнения долей использован тест χ^2 , для выявления связей – коэффициент корреляции (с проверкой значимости с помощью *t*-критерия) [11].

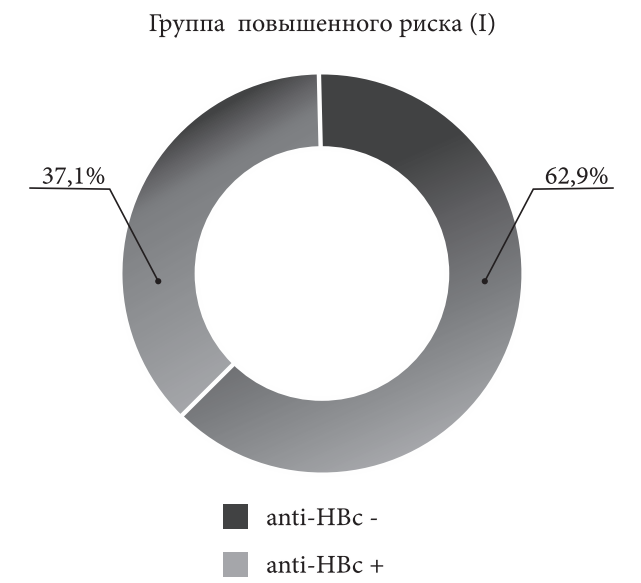


Рис. 1. Удельный вес anti-HBc в когорте медицинских работников.



Рис. 2. Удельный вес anti-HBc в когорте медицинских работников.

Результаты
<i>Показатели anti-HBc в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования ВГВ</i> Из первой когорты (повышенного риска, $n = 967$) anti-HBc позитивные лица составили 359 человек, или 37,1%, anti-HBc негативные – 608, или 62,9%. Из второй когорты (пониженного риска, $n = 676$) anti-HBc позитивные лица составили 240 человек или 35,5%, anti-HBc негативные – 436, или 64,5%. Удельные веса серопозитивных и серонегативных лиц по anti-HBc в двух исследуемых когортах представлены на рисунках 1 и 2. Серологические показатели anti-HBc и средний возраст в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования ВГВ представлены в таблице 1. Дальнейший анализ мы провели с разбивкой исследуемых когорт повышенного и пониженного риска инфицирования на группы вакцинированных и непривитых против гепатита В сотрудников по каждой когорте. Вакцинированные из первой когорты (лица с повышенным риском инфицирования) составили 938 человек, из них 338 лиц показали anti-HBc позитивный

результат и 600 – anti-HBc негативный результат. Данные серологических исследований когорты медицинских работников, относящихся к группе повышенного риска инфицирования ВГВ, в том числе вакцинированных и непривитых против ВГВ, представлены в таблице 2.

Данные серологических исследований когорты медицинских работников с пониженным риском парентерального инфицирования ВГВ, в том числе привитых и непривитых против ВГВ, представлены в таблице 3.

Обнаружение anti-HBc по каждой из четырех категорий медицинских работников представлено в таблице 4. Распределение anti-HBc позитивных лиц по категориям медицинских работников в этой выборке представлено в таблице 5 и рисунке 3.

Определение anti-HBc в группах наличия и отсутствия протективного уровня гуморального иммунитета против ВГВ

Далее нам было интересно определить, влияют ли уровни поствакцинального и постинфекционного иммунитета на наличие (anti-HBc+) или отсутствие (anti-HBc-) в группе вакцинированных и непривитых. Расчет возможной корреляции мы проводили на примере когорты повышенного риска инфицирования.

Таблица 1
Серологические показатели anti-HBc и средний возраст в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования ВГВ

Когорта повышенного риска ($n = 967$) (I)		Когорта пониженного риска ($n = 676$) (II)	
	anti-HBc ⁺	anti-HBc ⁻	
Группы/Абс. ч.	(1) 359	(2) 608	(3) 240
%	37,1	62,9	35,5
Средний возраст	52,4	45,0	52,0
p	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-4} = 0,473$; $p_{1-3} = 0,473$; $p_{3-4} < 0,001$		

Таблица 2

Показатели anti-HBc позитивных и anti-HBc⁻ негативных лиц среди привитых и непривитых в когорте медицинских работников повышенного риска инфицирования

Когорта повышенного риска (n = 967)				
	Привитые (n = 938)		Непривитые (n = 29)	
	anti-HBc ⁺	anti-HBc ⁻	anti-HBc ⁺	anti-HBc ⁻
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс. ч.	338	600	21	8
%	36,0	63,0	72,4	27,6
p	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001; p_{3-4} = 0,0003$			

Таблица 3

Показатели anti-HBc позитивных и anti-HBc⁻ негативных лиц среди привитых и непривитых в когорте медицинских работников с пониженным риском парентерального инфицирования. Обнаружения anti-HBc по категориям медицинских работников

Когорта пониженного риска парентерального инфицирования (n = 676)				
	Привитые (n = 657)		Непривитые (n = 19)	
	anti-HBc ⁺	anti-HBc ⁻	anti-HBc ⁺	anti-HBc ⁻
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс. ч.	225	432	15	4
%	34,2	65,8	78,9	21,1
p	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001; p_{3-4} = 0,002$			

Таблица 4

Доли anti-HBc позитивных и anti-HBc⁻ негативных лиц в каждой категории медицинских работников

Категории персонала	Врачи	Средний медицинский персонал	Младший медицинский персонал	Прочие	Всего
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)	
Абс.ч.	425	809	309	100	1643
anti-HBc (+), абс. ч.	125	304	129	43	601
%	29,4	37,6	41,7	43,0	
Anti-HBc (-), абс. ч.	300	505	180	57	1042
%	70,6	62,4	58,3	57,0	
p	$p_{1-2} < 0,001$		$p_{3-4} = 0,03$		

В когорте медицинских работников с повышенным риском инфицирования из 938 человек вакцинированных группа серопозитивных к ядерному ядру составила 338 человек, из которых 222 (65,7%) имели протективные титры anti-HBs (> 10 мМл), у 116 (34,3%) человек уровень anti-HBs был менее 10 мМл (< 10 мМл). Из 29 человек непривитых из данной когорты anti-HBc позитивный результат показал 21 человек, из них у 19 (90,5%) anti-HBs < 10 мМл и у 2 человек (9,5%) защитный уровень anti-HBs > 10 мМл (табл. 6).

Из когорты привитых отсутствие anti-HBc (anti-HBc⁻) отмечено у 600 медицинских работников, из них 317 (52,8%) человек не имели протективного уровня антител к поверхностному антигену (anti-HBs < 10 мМл), у 283 (47,2%) уровень антител был протективным (anti-HBs > 10 мМл). Среди непривитых из 8 человек рассматриваемой когорты у 6 (75%) anti-HBs < 10 мМл, у 2 (25%) anti-HBs > 10 мМл (табл. 7).
Далее мы приводим аналогичные данные по группе привитых и непривитых в когорте лиц пониженного риска парентерального инфицирования (таблица 8).

Доля категорий медицинских работников в общей структуре anti-HBc позитивного медицинского персонала

Таблица 5

N – 601 – 100%					
	Врачи	Средний медицинский персонал	Младший медицинский персонал	Прочие	Всего
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)	
Абс. ч.	125	304	129	43	601
%	20,8	50,6	21,4	7,2	100
p	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,383$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$				



Рис. 3. Удельный вес anti-HBc позитивных лиц по категориям медицинских работников.

Анализ привитых и непривитых лиц из когорты повышенного риска по наличию антител к внутреннему ядру (anti-HBc⁺) у групп с наличием и отсутствием антител к поверхностному антигену (anti-HBs < 10 мМл; anti-HBs > 10 мМл)

Таблица 6

	Привитые лица из когорты повышенного риска (n = 938)		Непривитые лица из когорты повышенного риска (n = 29)	
	anti-HBc ⁺ (n = 338)		anti-HBc ⁺ (n = 21)	
Уровень АТ	anti-HBs < 10 мМл	anti-HBs > 10 мМл	anti-HBs < 10 мМл	anti-HBs > 10 мМл
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс. ч.	116	222	19	2
%	34,3	65,7	90,5	9,5
p	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$			

Обсуждение

Сравнивая показатели anti-HBc позитивных и anti-HBc негативных лиц (таблицы 1, рисунки 1 и 2), можно отметить, что удельный вес anti-HBc позитивных и anti-HBc негативных лиц в группах повышенного и пониженного риска профессионального инфицирования практически одинаков в обеих группах. Разница

между первой и третьей, а также второй и четвертой группами не достоверна ($p_{1-3} = 0,473$; $p_{2-4} = 0,473$). Доли anti-HBc позитивных лиц в два раза меньше, чем anti-HBc негативных (37,1 / 62,9 и 35,5 / 64,5% соответственно) ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$). Это можно объяснить следующими обстоятельствами: более 97% сотрудников как в той, так и в другой группе были иммунизированы против ВГВ; поступающие на стационарное лечение

Таблица 7

Анализ привитых и непривитых лиц из когорты повышенного риска по отсутствию антител к внутреннему ядру (anti-HBc⁻) у групп с наличием и отсутствием антител к поверхностному антигену (anti-HBs < 10 мМл; anti-HBs > 10 мМл)

	Привитые лица из когорты повышенного риска (n = 938)		Непривитые лица из когорты повышенного риска (n = 29)	
	anti-HBc ⁻ (n = 600)		anti-HBc ⁻ (n = 8)	
Уровень АТ	anti-HBs < 10 мМл	anti-HBs > 10 мМл	anti-HBs < 10 мМл	anti-HBs > 10 мМл
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс. ч.	317	283	6	2
%	52,8	47,2	75	25
p	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001; p_{3-4} < 0,001$			

Таблица 8

Анализ привитых и непривитых лиц из когорты пониженного риска парентерального заражения по наличию антител к внутреннему ядру (Anti-HBc⁺) у групп с наличием и отсутствием антител к поверхностному антигену (anti-HBs < 10 мМл; anti-HBs > 10 мМл)

	Привитые лица из когорты с отсутствием риска (n = 657)		Непривитые лица из когорты с отсутствием риска (n = 19)	
	anti-HBc ⁺ (n = 225)		anti-HBc ⁺ (n = 15)	
Уровень АТ	anti-HBs < 10 мМл	anti-HBs > 10 мМл	anti-HBs < 10 мМл	anti-HBs > 10 мМл
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс. ч.	68	157	13	2
%	30,2	69,8	86,7	13,3
p	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{2-4} < 0,001; p_{3-4} < 0,001$			

пациенты обследуются на маркеры ВГВ; повсеместно применяются меры неспецифической профилактики профессионального парентерального заражения в соответствии с действующими санитарными правилами, а именно: использование средств индивидуальной защиты (перчатки, в том числе двойные, с индикатором нарушения целостности, с высокой манжетой, из эластомеров, кольчужные и пр., щитки, очки, маски), проводится профилактическая дезинфекция. Все эти условия приводят к минимизации рисков инфицирования в обеих группах и нивелируют различия между ними. Внутри каждой когорты повышенного и пониженного риска доли anti-HBc позитивных лиц в два раза меньше, чем anti-HBc негативных, что подтверждает эффективность иммунизации против ВГВ, которая защищает не только от острых, но и хронических форм ВГВ [12].

Возраст как в когорте повышенного, так и пониженного риска у групп anti-HBc позитивных лиц составляет $52,4 \pm 1,7$, и $52,0 \pm 0,9$ года соответственно, который относится к категории «средний возраст» по классификации ВОЗ, тогда, как в группах anti-HBc негативных лиц в обеих когортах возраст ближе к категории «молодой возраст» – $45,0 \pm 1,4$ и $44,2 \pm 1,7$ соответственно.

Как следует из таблицы 2, несмотря на небольшую выборку непривитых, нельзя не отметить разницу в структуре серологических исследований на IgG к ядерному антигену. Так, в группе привитых

anti-HBc позитивный показатель составил 36,0%, тогда как в группе непривитых он в 2 раза больше – 72,4% ($p_{1-3} < 0,001$). Обратное соотношение мы отмечаем в структуре anti-HBc- негативных показателей, где у непривитых лиц он в 2,3 раза ниже, чем в группе привитых (63,0 и 27,6% соответственно) ($p_{2-4} < 0,001$). Данные результаты иллюстрируют роль иммунизации в профилактике не только острых, но и стертых (безжелтушных) и, в ряде случаев, латентных форм ВГВ [13].

Как следует из таблицы 3, в когорте пониженного риска парентерального инфицирования отмечается та же тенденция, что и в когорте с высоким риском профессионального инфицирования (таблица 2). Выявление anti-HBc в группе привитых (1) в 2 раза ниже, чем в группе непривитых (3), – 34,2 и 78,9% соответственно ($p_{1-3} < 0,001$), а лиц с отсутствием anti-HBc (2) более чем в 3 раза больше, чем среди непривитых (4), – 65,8 и 21,1% соответственно ($p_{2-4} < 0,001$), что также может свидетельствовать об эффективности иммунизации.

Анализируя данные таблицы 5, можно отметить, что большая доля anti-HBc серопозитивных лиц приходится на средний медицинский персонал – 50,6%, младший персонал составляет 21,4%, врачи – 20,8%, прочий персонал – 7,2% (рис. 3). Категории работников медицинских организаций (врачи, средний медицинский персонал, младший медицинский и другой персонал) несут в себе разную степень риска парентерального профессионального инфицирования (табл. 4). Так,

чаще всего парентеральные манипуляции проводит средний медицинский персонал, реже врачи. Младший медицинский и прочий персонал можно отнести к группе низкого риска профессионального инфицирования. В этих категориях в большей степени действуют другие пути передачи инфекции: половой, искусственный. Результаты нашего исследования подтверждаются данными других исследователей [14, 15].

Исходя из данных таблицы 4, можно отметить, что доля позитивных лиц в когорте среднего медицинского персонала в 1,27 раза больше по сравнению с когортой врачей (37,6 и 29,4% соответственно) ($p < 0,001$). Доли IgG к ядерному антигену ВГВ в когортах младшего и прочего персонала примерно одинаковые (41,7 и 43,0% соответственно), разница между ними не достоверна ($p = 0,03$).

Более наглядную картину по выявлению anti-HBc среди разных категорий сотрудников медицинских организаций мы получили из анализа структуры серопозитивных лиц. Серопозитивная по anti-HBc выборка персонала составила 601 человек (табл. 5, рис. 3).

Статистические расчеты показывают, что связь между наличием и отсутствием anti-HBc и уровнями гуморального иммунитета (anti-HBs < 10 и anti-HBs > 10) для привитых лиц является статистически значимой, но не слишком тесной, коэффициент взаимной сопряженности Пирсона составляет 0,18; Чупрова – 0,26 ($p < 0,001$). Для непривитых такой связи не обнаруживается (коэффициент взаимной сопряженности Пирсона равен 0,20, Чупрова – 0,31, $p = 0,206$), что может быть связано с малым количеством непривитых.

Анализируя данные таблиц 6 и 7 вакцинированных и непривитых из группы повышенного риска парентерального заражения, можно отметить, что даже при отсутствии гуморального иммунитета (anti-HBs < 10 мМл) anti-HBc выявляется в 2,6 раза реже, чем у непривитых той же группы (34,3 и 90,5% и соответственно), ($p_{1-3} < 0,001$). Таким образом, принимая во внимание коэффициент взаимной сопряженности Пирсона и Чупрова ($p < 0,001$), можно утверждать, что, несмотря на отсутствие поствакцинального иммунитета, группа вакцинированных медицинских работников повышенного риска защищена от вероятности стертой, хронической или латентной формы гепатита В более чем в 2 раза по сравнению с группой непривитых ($p < 0,001$). Учитывая отсутствие разницы в структуре удельного веса anti-HBc в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального заражения, можно данное утверждение интерполировать на медицинских работников в целом, независимо от профессионального фактора, что подтверждается данными (табл. 8) в группе пониженного риска парентерального заражения, где прослеживается та же тенденция, что и в группе повышенного риска, а именно: в когорте привитых пониженного риска профессионального инфицирования anti-HBc позитивные лица составили 225 человек, из которых 68, или 30,2%, показали отсутствие поствакцинального иммунитета (anti-HBs < 10 мМл), и 157, или

69,8% человек с наличием протективного уровня антител к поверхностному антигену (anti-HBs > 10 мМл). В группе непривитых из 15 человек anti-HBc позитивных лиц у 13, или 86,7%, отсутствовали протективные титры (anti-HBs < 10 мМл) и у 2 (13,3%) anti-HBs > 10 мМл. Исходя из данных собственного исследования, можно отметить, что у непривитых из группы пониженного риска парентерального заражения при отсутствии гуморального иммунитета anti-HBc выявляется в 2,9 раза чаще, чем у вакцинированных той же группы (86,7 и 30,2% соответственно) ($p_{1-3} < 0,001$). Следовательно, несмотря на отсутствие поствакцинального иммунитета, вакцинированная группа пониженного риска профессионального парентерального заражения, имеющая другие пути заражения (половой и искусственный), защищена от вероятности заболевания стертой, хронической или латентной формы гепатита В более чем в 2,9 раза по сравнению с группой неиммунизированных ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате наших исследований мы не выявили достоверной разницы по обнаружению anti-HBc в группах медицинских работников повышенного и пониженного риска профессионального парентерального инфицирования. Возраст как в когорте повышенного, так и пониженного риска у групп anti-HBc позитивных лиц относится к категории «средний возраст», тогда как в группах anti-HBc негативных лиц в обеих когортах возраст ближе к категории «молодой возраст».

Установлена статистически достоверная корреляция между уровнем поствакцинального иммунитета против ВГВ у привитых и наличием маркера IgG к ядерному антигену. У вакцинированных он обнаруживается более чем в 2 раза реже, чем у непривитых. У непривитых риск получения указанных форм ВГВ выше как в группах повышенного, так и пониженного риска парентерального заражения в 2,6–2,9 раза соответственно, что полностью подтверждает роль иммунизации в профилактике всех форм ВГВ в группах с разным риском парентерального заражения.

Заключение

Не выявлена статистически достоверная разница между обнаружением anti-HBc, свидетельствующим о возможном наличии хронического ВГВ или его латентной формы, в группах повышенного и пониженного риска профессионального заражения ВГВ среди сотрудников медицинских организаций. Вместе с тем установлена статистически достоверная корреляция между уровнем поствакцинального иммунитета у привитых и обнаружением anti-HBc, который у вакцинированных выявлялся в 2,7 раза реже по сравнению с непривитыми. Иммунизация против ВГВ защищает от заболевания не только острой, но и стертой, хронической или латентной формы ВГВ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КМП

Сбор и обработка материала – МНА

Статистическая обработка – КАА, ПАА

Анализ и интерпретация данных – ХИА, ЧМА

Написание текста – ХИА, МНА

Редактирование – ЛАВ, ЛМН

Литература / References

1. Методические указания 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В. – МУ 3.1.2792-10. [Methodological guidelines 3.1. Prevention of infectious diseases. Epidemiological surveillance of hepatitis B – MU 3.1.2792-10 (In Russ.)].
2. Данилова Е.С. Внутрибольничные инфекции медицинских работников лечебно-профилактических организаций. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2013;21(1):137–144. [Danilova ES. Nosocomial infections among medical professionals of therapeutic-and-prophylactic organizations. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;21(1):137–144 (In Russ.)].
3. Филатов Н.Н., Храпунова И.А., Филиппов В.Ю. Основные факторы профессионального заражения медицинских работников гемоконтактными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005;2(21):41–45. [Filatov NN, Hrapunova IA, Filippov VYu. Main factors of occupational contamination of health care workers with hemocontact infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2005;2(21):41–45 (In Russ.)].
4. Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Клушкина В.В., Сарыглар А.А., Аль-Шараби Шукри, Амон Е. П., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):36–42. [Isaeva OV, Il'chenko LYu, Kozhanova TV, Klushkina VV, Saryglar AA, Al'-Sharabi Shukri, Amon EP, Kyuregyan KK, Mihajlov MI. The impact of universal vaccination against hepatitis b on the prevalence of hepatitis d in endemic region. *Infection Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;2(29):36–42 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12004
5. Krarup HB, Rex KF, Andersen S. Risk of hepatitis B when migrating from low to high endemic areas. *International Journal of Circumpolar Health*. 2020;79(1):1817274. doi: 10.1080/22423982.2020.1817274
6. Никитина Г.Ю., Семенов Т.А., Готвянская Т.П., Хахаева И.Б., Коноплева М.В., Николаева О.Г., Ярош Л.В., Кожевникова Л.К., Суслов А.П. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами парентеральных гепатитов среди медицинских работников в регионах Российской Федерации с различной интенсивностью эпидемического процесса. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):161–167. [Nikitina GYu, Semenenko TA, Gotvyanskaya TP, Hahaeva IB, Konopleva MV, Nikolaeva OG, Yarosh LV, Kozhevnikova LK, Suslov AP. The prevalence of parenteral hepatitis markers among the medical personnel in the Russian Federation regions with different intensity of epidemic process. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):161–167 (In Russ.)].
7. Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Фельдшерова А.А., Будницкая П.З., Никитина Г.И., Хац Ю.С., Коноплева М.В., Годков М.А., Борисова В.Н., Семенов Т.А., Суслов А.П. Сравнительная оценка активности анти-HBs, индуцированных естественным путем или вакцинацией, в отношении различных вариантов HBsAg. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;2(63):76–81. [Bazhenov AI, Elgort DA, Feldsherova AA, Budnitskaya PZ, Nikitina GI, Hats YuS, Konopleva MV, Godkov MA, Borisova VN, Semenenko TA, Suslov AP. The comparative estimation of anti-hbs activity against native and recombinant type anti-HBs. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;2(63):76–81 (In Russ.)].
8. Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(1):7–19. [Batskikh SN. Resolved hepatitis b: achieved or imaginary wellbeing? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(1):7–19 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19
9. Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Kim HY, Hussain M, Morgan TR; HALT-C. Trial Group Occult and previous hepatitis b virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;54(2):434–42. doi: 10.1002/hep.24257
10. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800
11. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2016;6:5–39. [Grjibovskii AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Analysis of nominal and ordinal data using statistica and spss software. *Science & Healthcare*. 2016;6:5–39 (In Russ.)].
12. Ткаченко Н.Е., Ясаков Д.С., Фисенко А.П., Макарова С.Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(5): 313–317. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317 [Tkachenko NE, Yasakov DS, Fisenko AP, Makarova SG. Actual problems of hepatitis B vaccine prophylaxis. *Russian Pediatric Journal*. 2020; 23(5): 313–317. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317]
13. Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. *Руководство для врачей*. М.: Группа МДВ, 2020. [Kostinov MP. Adult vaccination: from strategy to tactics – a guide for doctors. М.: Группа МДВ, 2020 (In Russ.)].
14. Овчинникова О.В., Сиротинская Е.К. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С среди медицинского персонала многопрофильного лечебного учреждения // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015; 2(60): 78–82. URL: <https://yadi.sk/i/ucVnFPusfPs6f> [Ovchinnikova OV, Sirotinskaya EK Prevalence of markers of viral hepatitis B and C among medical personnel of a multidisciplinary medical institution. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka*. 2015; 2(60): 78–82. URL: <https://yadi.sk/i/ucVnFPusfPs6f>]
15. Shrestha SK, Bhattarai MD. The study of hepatitis B among various categories of medical workers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006 February; 16(2):108–11. PMID: 16499802.

УДК 611.651

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-59-65



Сравнительная характеристика миелинизированных периаартериальных нервов яичников человека на этапах онтогенеза

Н.В. Жарова¹, Ю.О. Жариков¹, Н.А. Жаров², Г.А. Савельев¹, Ф. Бабарзай¹, М.А. Орлюк³, Д.А. Анискин¹, Т.С. Жарикова¹

¹ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

³ Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия

Цель: сравнение миелоархитектоники нервов яичников плодов и новорожденных, женщин зрелого, пожилого и старческого возрастных периодов. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 158 сосудисто-нервных комплексах яичников плодов 32–40 недель и новорожденных, женщин зрелого, пожилого и старческого возрастных периодов. В данной работе использованы гистологические методы: метод окраски миелиновых волокон по Крутсай. Данные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Различия между непрерывными переменными определяли при помощи критерия Манна – Уитни. Для оценки связи между переменными был применен метод ранговой корреляции Спирмена. P -value < 0,05 считалось статистически значимым. **Результаты.** Миелоархитектоника нервов яичников характеризуется возрастными, количественными и качественными изменениями. Начало миелинизации нервов яичников определяется у плодов 37 недель гестации с появления миелинизированных волокон малого диаметра. У новорожденных отмечается увеличение общего количества волокон и появление волокон среднего диаметра. У женщин зрелого возраста отмечается увеличение общего количества миелинизированных волокон еще и за счет появления миелинизированных волокон большого диаметра. У женщин пожилого и старческого возрастов инволютивные изменения миелинового компонента в нервах яичников выражается в уменьшении численности миелинизированных волокон всех групп. Общее число миелинизированных волокон в нервах по сравнению с предыдущей возрастной группой уменьшается почти на 25%. В пожилом и старческом возрастах отмечается достоверное снижение общей численности миелинизированных волокон в нервах. **Заключение.** Изучение возрастной динамики состава миелинизированных волокон в нервах характеризует развитие нервов яичников в частности и вегетативных нервов в целом. Знание анатомо-физиологических особенностей яичников на этапах онтогенеза особенно важно как для морфологов, так и для практикующих врачей и открывает новые перспективы в профилактике и лечении заболеваний женской половой системы.

Ключевые слова: периаартериальные нервы яичников человека, миелоархитектоника нервов, онтогенез нервов яичников

Поступила в редакцию: 03.10.2024. Получена после доработки: 20.02.2025. Принята к публикации: 28.02.2025

Для цитирования: Жарова Н.В., Жариков Ю.О., Жаров Н.А., Савельев Г.А., Бабарзай Ф., Орлюк М.А., Анискин Д.А., Жарикова Т.С. Сравнительная характеристика миелинизированных периаартериальных нервов яичников человека на этапах онтогенеза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1: 59–65. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-59-65

Для корреспонденции: Жариков Юрий Олегович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (125009, Москва, Моховая улица, 11с10); ORCID: 0000-0001-9636-3807; dr_zharikov@mail.ru

Comparative analysis of myelinated periarterial nerves of human ovaries at different stages of ontogenesis

N.V. Zharova¹, Yu.O. Zharikov¹, N.A. Zharov², G.A. Savelyev¹, F. Babarzai¹, M.A. Orliuk³, D.A. Aniskin¹, T.S. Zharikova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Moscow University for Industry and Finance "Synergy", Moscow, Russia

Objective. To compare the myeloarchitectonics of ovarian nerves of fetuses, newborns, middle-aged women, and those of pre-senile and senile ages. **Materials and methods.** The study was conducted on 158 neurovascular complexes of the ovaries of fetuses at 32–40 weeks, as well as of newborns, middle-aged women, and those of presenile and senile ages. In this study, histological methods were used, i.e., the Krutsay method for staining myelin fibers. The data are presented as medians and interquartile ranges. Differences between continuous variables were determined using the Mann-Whitney test. Spearman's rank correlation was used to evaluate the connections between variables. The P -value < 0.05 was considered statistically significant. **Results.** The myeloarchitectonics of ovarian nerves is characterized by age-related, quantitative, and qualitative changes. The myelination onset of ovarian nerves is determined in fetuses at 37 weeks' gestation with the occurrence of myelinated fibers of small diameter. In newborns, an increase in the total number of fibers and the occurrence of medium-diameter fibers are observed. In middle-aged women, an increase in the total number of myelinated fibers is observed due to the occurrence of large-diameter myelinated fibers. In women of presenile and senile ages, involutional changes in the myelin component in ovarian nerves are revealed in a decrease in the total number of myelinated fibers of all groups. Compared to middle-aged women, the total number of myelinated fibers in nerves decreases by almost 25%. In presenile and senile ages, a significant decrease in the total number

of myelinated fibers in nerves is observed. **Conclusion.** The study of age-related dynamics of the composition of myelinated fibers in nerves characterizes the development of ovarian nerves in particular and autonomic nerves in general. Knowledge of anatomical and physiological features of the ovaries at the stage of ontogenesis is especially important for both morphologists and practitioners and opens up new prospects in the prevention and treatment of diseases of the female reproductive system.

Keywords: periarterial nerves of human ovaries, myeloarchitectonics of the nerves, ontogenesis of ovarian nerves

Received 3 October 2024; Revised 20 February 2025; Accepted 28 February 2025

For citation: Zharova N.V., Zharikov Yu.O., Zharov N.A., Savelyev G.A., Babarzai F., Orliuk M.A., Aniskin D.A., Zharikova T.S.

Comparative analysis of myelinated periarterial nerves of human ovaries at different stages of ontogenesis. *Pacific Medical Journal.* 2025;1:59–65. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-59-65

Corresponding author: Yury O. Zharikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (11 Mokhovaya str., p. 10, 125009, Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-9636-3807; e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Сохранение репродуктивного здоровья женщины является одним из приоритетных направлений на современном этапе развития мировой медицины [1]. Репродуктивная система человека представляет собой функциональную систему, включающую центральные и периферические звенья, работающие по принципу обратной связи. В отличие от других жизненно важных систем человека, начинающих функционировать в антенатальном периоде, репродуктивная система женщины достигает оптимальной функциональной активности в период половозрелости, когда организм готов к воспроизводству потомства. Возможно, в ходе эволюции период функциональной активности репродуктивной системы генетически закодирован на возраст, оптимальный для зачатия, вынашивания и вскармливания ребенка [2].

Другой актуальной проблемой женского здоровья является ранняя менопауза. Прекращение функции яичников в среднем происходит в возрасте 45–55 лет. Она считается ранней, если возникает в возрасте от 40 до 44 лет, преждевременной – если до 40 лет. Согласно данным последних исследований, распространенность ранней менопаузы в мире составляет от 1,4 до 4,5%, а преждевременной – от 0,1 до 2,7% [3]. На протяжении онтогенеза количество миелиновых волокон и соотношение их калибров непостоянно [4]. В процессе старения организма происходит дегенерация и разрушение миелина и в дальнейшем гибель отдельных нервных волокон [5].

Изучение анатомо-физиологических особенностей яичников и возрастной динамики состава миелинизированных волокон в периаартериальных нервах на этапах онтогенеза является значимым аспектом для морфологических дисциплин.

Цель исследования: изучение миелоархитектоники периаартериальных нервов яичников в отдельных возрастных группах (плоды 37–40 недель, новорожденные, женщины зрелого возраста I и II периодов, пожилого и старческого возраста) и этапы ее становления.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 158 судисто-нервных комплексов внутренних половых органов женщин, умерших от заболеваний, не связанных с патологией половых органов. Распределение

анатомического материала проведено с учетом возрастной периодизации, принятой на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в Москве (1965). Весь материал был разделен на четыре возрастные группы. В первую группу были отнесены плоды ($n = 9$), во вторую – новорожденные ($n = 9$), в третью – женщины первого периода зрелого возраста (21–35 лет) ($n = 18$), в четвертую – женщины второго периода зрелого возраста (36–55 лет) ($n = 21$), пожилого (56–74 года) ($n = 12$) и старческого возраста (75–90 лет) ($n = 10$). Взятие материала проходило с двух сторон: справа и слева.

Изучение внутривольного строения нервов яичников производилось с использованием окраски по методу Крутсай, описанного в книге «Внутривольное строение периферических нервов» под редакцией А.Н. Максименкова (1963 г.). Также производилось измерение толщины периневрия нервов, осуществлялся подсчет нервов диаметром менее 70 мкм, так как они в большинстве случаев остаются неучтенными при препарировании. Производился подсчет общего количества миелинизированных волокон, а также волокон различных диаметров, которые были разделены на три группы в соответствии с классификацией А.Н. Максименкова (1963 г.): тонкие волокна – диаметром до 3,9 мкм, средние – от 4,0 до 6,9 мкм и крупные – от 7,0 мкм и более с помощью микрометрической сетки. Комплекс гистологических исследований осуществлялся на микроскопе «Olympus-BX-41» с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1) и Microsoft Excel. Компьютерно-графический и цифровой анализ полученных результатов осуществлялся на компьютере типа «Intel Pentium-4». Получено положительное заключение локального комитета по биоэтике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Данные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Различия между непрерывными переменными определяли при помощи критерия Манна – Уитни. Для оценки связи между переменными был применен метод ранговой корреляции Спирмена. Для статистического анализа использовали Statistica 10. P -value < 0,05 считалось статистически значимым. На основании полученных вариационно-статистических данных составлялись таблицы, диаграммы. Все данные, полученные в результате исследований, заносились в протоколы.

Результаты исследований

Результаты макромикроскопических исследований показали, что количество, положение, ход и распределение внеорганных периаfterиальных нервов яичников у плодов 32–40 недель гестации и новорожденных подвержены выраженной индивидуальной анатомической изменчивости. На всех изученных поперечных срезах сосудисто-нервных комплексов яичников преобладают немиелинизированные волокна ($p = 0,68$) – древнейший тип нервных волокон. Единичные миелинизированные волокна в нервах яичника впервые появляются у плодов 37 недель гестации. В спектре миелинизированных волокон нервов яичников у плодов 37–40 недель гестации и новорожденных основную массу составляют волокна малого диаметра 98–99%, остальные имеют средний диаметр – 1–2%.

У плодов 37–40 недель и новорожденных периаfterиальные нервы представлены преимущественно немиелинизированными волокнами с включением небольшого количества миелинизированных проводников. Суммарное количество миелинизированных волокон всех диаметров в нервах яичников у новорожденных в 1,4 раза больше ($p = 0,023$) по сравнению с плодами 37–40 недель. У новорожденных количество миелинизированных волокон среднего диаметра составляют 2,13% от общего числа волокон, у плодов – 0,85%. Волокна большого диаметра в периаfterиальных нервах яичников у плодов 32–40 недель и новорожденных отсутствуют. Увеличение численности миелинизированных волокон и изменение их качественного состава определяется у плодов, начиная с 38-й недели гестации, и у новорожденных. Суммарное количество миелинизированных волокон всех диаметров в данный период онтогенеза увеличивается в 1,8–2,2 раза ($p = 0,001$) по сравнению с плодами

37 недель и у новорожденных в 1,2–1,4 раза ($p = 0,001$) по сравнению с плодами 37–40 недель.

Проведенный корреляционный анализ показал, что суммарное количество миелинизированных волокон в нервах периаfterиальных сплетений находится в прямой умеренной зависимости от диаметра артерий ($r = 0,6251$, $p = 0,0335$). Анализ данных содержания миелинизированных волокон в нервах периаfterиальных сплетений яичниковой артерий выявил, что общее количество миелинизированных волокон на проксимальном уровне больше, чем на дистальном ($p = 0,01$). У плодов 37–40 недель общее количество миелинизированных волокон на проксимальном уровне яичниковой артерии составляет 40,22, на дистальном уровне яичниковой артерии – 16,55, у новорожденных – в среднем составляет 53,20 и 31,56 соответственно ($p = 0,001$) (рис. 1, 2).

На препаратах комплексов женщин зрелого возраста общее количество миелинизированных волокон периаfterиальных нервов яичниковых артерий составляет в среднем 151,6 волокон (41,8% от общего количества нервных волокон во всех периаfterиальных нервах яичниковых артерий). Среди миелинизированных проводников 94–95% имеют малый диаметр, средний диаметр – 3,5–4%, большой – 1,5–2%. Анализируя данные миелоархитектоники нервов периаfterиальных сплетений яичниковых артерий у женщин I и II периодов зрелого возраста, определено, что во II периоде отмечается незначительное уменьшение как общего количества миелинизированных волокон в среднем на 2,5%, так и уменьшение количества миелинизированных волокон всех категорий (рис. 3, 4).

Прослеживается фазность в тенденции количественного содержания миелинизированных волокон: первый этап характеризуется интенсивной продукцией миелинизированных нервных волокон, заключительный этап – не менее интенсивной убылью их

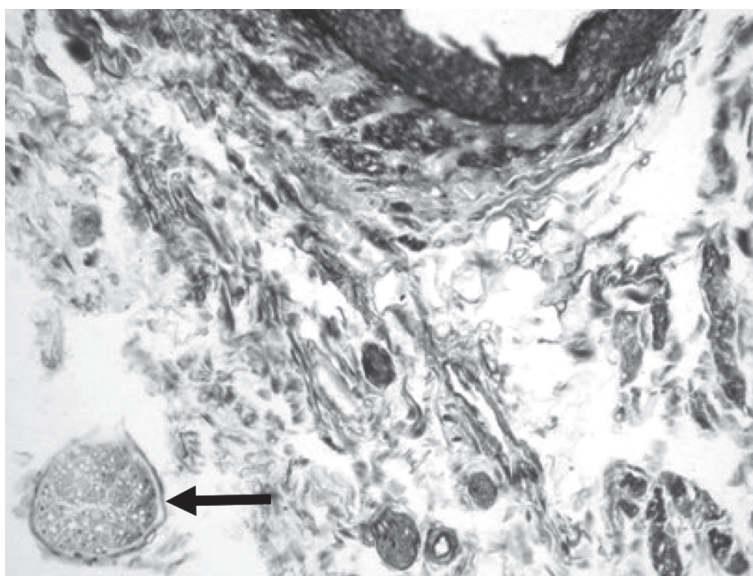


Рис. 1. Миелинизированные нервные волокна в яичниковых нервах левой яичниковой артерии. Плод 37 недель. Окраска по Кругсау. Ув. 200 (стрелкой указан периаfterиальный нерв яичника с миелинизированными нервными волокнами).

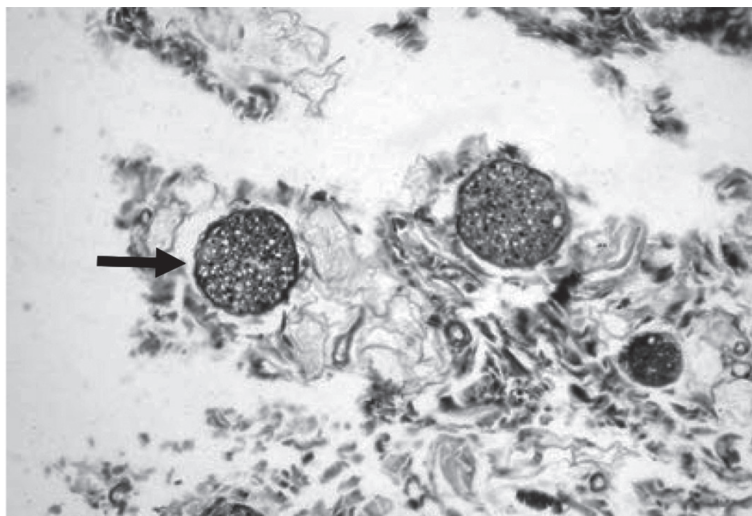


Рис. 2. Миелинизированные нервные волокна в нервах правой яичниковой артерии. Новорожденный 5 суток. Окраска по Кругсау. Ув. 200 (стрелкой указан периаартериальный нерв яичника с миелинизированными нервными волокнами).

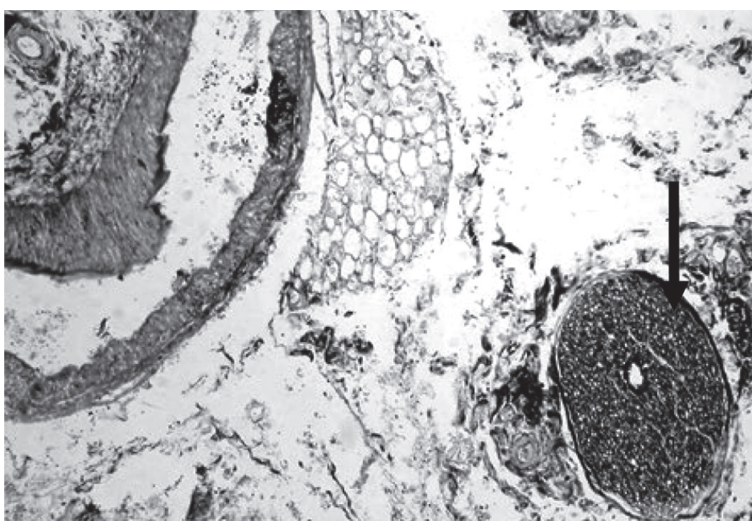


Рис. 3. Миелинизированные нервные волокна в яичниковых нервах левой яичниковой артерии. Женщина 36 лет. Окраска по Кругсау. Ув. 400 (стрелкой указан периаартериальный нерв яичника с миелинизированными нервными волокнами).

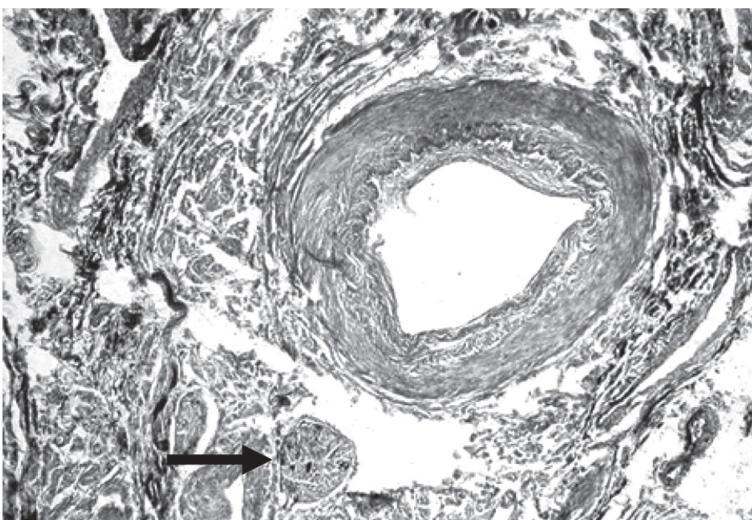


Рис. 4. Миелинизированные нервные волокна в яичниковых нервах левой яичниковой артерии. Женщина 28 лет. Окраска по Кругсау. Ув. 400 (стрелкой указан периаартериальный нерв яичника с миелинизированными нервными волокнами).

Таблица 1

Обобщенные показатели миелинизированных волокон в нервах периаартериальных сплетений яичниковой артерии

Возраст	Общее число миелинизированных волокон	Тонкие	Средние	Толстые
Плоды 37–40 недель	38,27 (36,72–39,83)	38,19 (36,66–39,72)	0,08 (0,06–0,11)	–
Новорожденные	55,01 (52,89–57,11)	54,84 (52,78–56,89)	0,17 (0,11–0,22)	–
I период зрелого возраста	148,96 (146,31–151,61)	141,65 (139,20–144,10)	5,67 (5,47–5,88)	1,64 (1,63–1,64)
II период зрелого возраста	145,85 (144,39–147,32)	139,01 (137,40–140,60)	5,17 (5,01–5,35)	1,67 (1,64–1,71)
Пожилой возраст	112,24 (111,61–112,88)	106,32 (106,11–106,53)	4,77 (4,32–5,23)	1,15 (1,12–1,18)
Старческий возраст	93,15 (91,94–94,37)	87,73 (86,82–88,64)	4,46 (4,15–4,78)	0,96 (0,95–0,97)

количества (табл. 1). Убыль числа миелинизированных волокон связана с дегенерацией трофических центров данных проводников.

У женщин пожилого и старческого возрастов инволютивные изменения миелинового компонента в нервах яичников выражается в уменьшении численности миелинизированных волокон всех групп. Общее число миелинизированных волокон в нервах уменьшается по сравнению с предыдущей возрастной группой уменьшается почти на 25%. В пожилом и старческом возрастах отмечается достоверное снижение общей численности миелинизированных волокон в нервах. В старческом возрасте снова возрастает мера упорядоченности системы. Этот процесс происходит за счет сокращения в периаартериальных нервах яичниковых артерий суммарного количества миелинизированных волокон и изменения по отдельным группам волокон. Доля толстых и средних волокон резко снижается, то есть за счет увеличения относительного содержания тонких волокон система становится столь же однородной, как и у новорожденных. Естественная денервация, происходящая за счет убыли в первую очередь высокодифференцированных проводников, придает системе связей яичниковых артерий черты деградации (рис. 5).

Обсуждение полученных данных

В период постнатального онтогенеза заметно увеличивается абсолютное число волокон среднего диаметра, а в большей степени – волокон толстого диаметра. У женщин зрелого возраста общее число миелинизированных волокон всех категорий в 3 раза больше, чем у новорожденных, и в 5 раз больше, чем у плодов. Миелинизированные волокна среднего диаметра служат переходным звеном для развития толстых миелинизированных проводников. Абсолютное количество миелинизированных волокон тонкого диаметра в периаартериальных нервах у женщин пожилого и старческого возрастов соответственно в 1,3 и 2 раза меньше, чем

у женщин зрелого возраста 2-го периода, при этом наиболее высокими темпами уменьшается количество толстых миелинизированных волокон – в 1,5 и 3 раза. Абсолютное количество миелинизированных волокон среднего диаметра в пожилом и старческом возрастах в 1,2 и 1,5 раза меньше, чем у женщин зрелого возраста. Как видно, эта категория волокон в период инволюции нервных связей яичников оказалась наиболее резистентной, если судить о ней по изменению показателей абсолютного и относительного количества содержания данных миелинизированных волокон.

В процессе постнатального развития периаартериальные нервы яичниковых артерий проходят ряд этапов, на протяжении которых меняется их интегральная сущность: от системы, обладающей большей надежностью, большими резервами и компенсаторными возможностями, – у плодов к системе меньшей организованности, с ограниченными пластическими резервами, с возросшей возможностью искажения информации – у женщин зрелого возраста. Этот этап характеризуется наличием высокодифференцированных волокон толстого и среднего диаметра. Общее количество миелинизированных волокон в нервах периаартериальных нервных сплетениях яичниковых артерий в I и II периодов зрелого возраста в среднем составляет соответственно 146,31–151,61 и 144,39–147,32 волокна при высоком коэффициенте вариации, что указывает на высокую индивидуальную вариабельность этого показателя за счет выраженной индивидуальной изменчивости. В спектре нервных волокон изученных нервов у женщин зрелого возраста преобладают немиелинизированные проводники. Среди миелинизированных проводников 94–95% имеют малый диаметр, средний диаметр – 3,5–4%, большой – 1,5–2%. В зрелом возрасте при рассмотрении суммарных показателей для I и II периодов (различия между ними статистически недостоверны) в нервах яичников отмечается снижение общего количества миелинизированных проводников всех размерных групп.

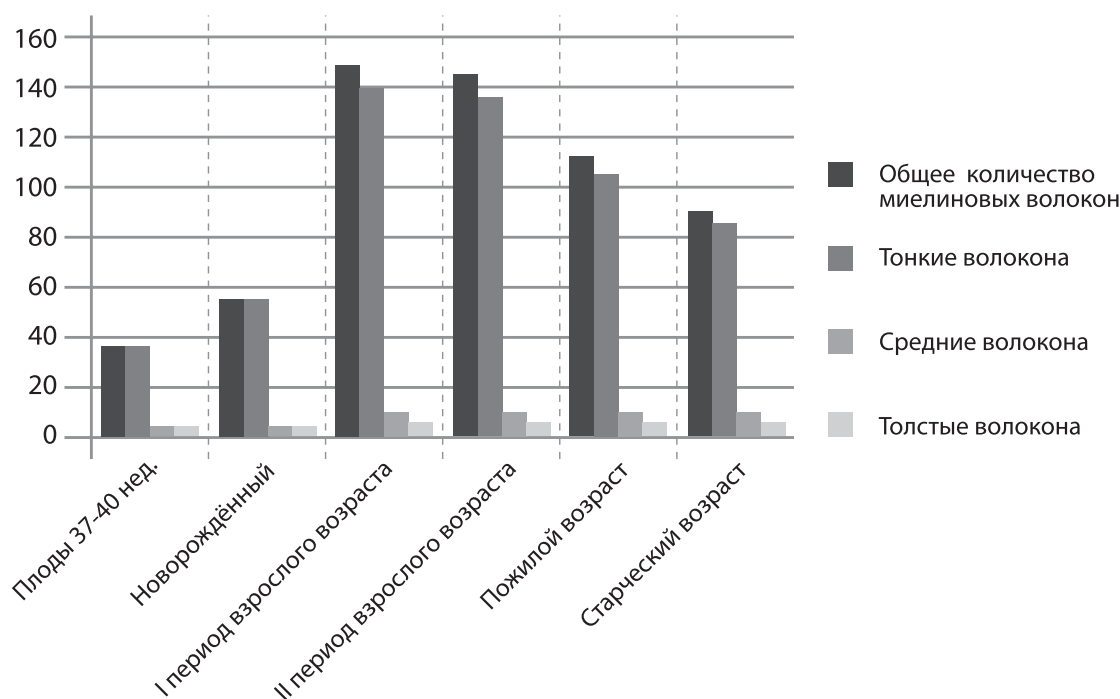


Рис. 5. Динамика инволютивных изменений миелинового компонента в нервах яичников среди всех возрастных групп (абсолютное количество миелинизированных волокон приведено по оси Y (вертикальная), возрастные периоды приведены по оси X (горизонтальная)), ($p = 0,001$).

У женщин пожилого возраста общее количество миелинизированных волокон уменьшается и на фоне снижения количества миелинизированных волокон различных диаметров процентное содержание тонких волокон повышается до 95,7%, а средних и толстых снижается до 3,1 и 1,2% соответственно. Происходит значительное уменьшение количества миелинизированных волокон в нервах и составляет 82% от общего количества миелиновых волокон в зрелом возрасте.

У женщин старческого возраста общее количество миелинизированных волокон, а также число тонких, средних и толстых значительно уменьшается: общее количество миелинизированных волокон уменьшается до 93,15. Число тонких миелинизированных волокон уменьшается до 87,73, средних волокон – до 4,46, толстых – до 0,96.

Следовательно, можно предположить, что процессы продуктивного миелогенеза, начавшись у плодов 37 недель, завершаются в юношеском возрасте. Этап стабилизации миелинового компонента периартериальных нервов яичниковых артерий охватывает промежуток времени, начиная с конца юношеского возраста до зрелого возраста. Явления физиологической дегенерации миелинового компонента сегментарных нервов, выражающиеся как в снижении общей численности миелинизированных волокон, так и уменьшении количественных показателей миелинизированных волокон различной модальности, начинают отчетливо проявляться в конце зрелого возраста (II период).

Выводы

Результаты исследования показывают, что нервные связи яичников с возрастом претерпевают количественные и качественные изменения. Начало миелинизации нервов яичников определяется у плодов 37 недель гестации с появления миелинизированных волокон малого диаметра. У новорожденных отмечается увеличение общего количества волокон и появление волокон среднего диаметра. У женщин зрелого возраста отмечается увеличение общего количества миелинизированных волокон еще и за счет появления миелинизированных волокон большого диаметра. Общее количество миелинизированных волокон во всех возрастных группах больше справа, чем слева, на проксимальном уровне миелинизированных волокон больше, чем на дистальном уровне яичниковой артерии. У женщин пожилого и старческого возраста отмечается снижение общего количества миелинизированных волокон.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна – НВЖ, ГАС

Сбор и обработка материала – НВЖ, НАЖ, ФБ, ЮОЖ

Статистическая обработка – ЮОЖ, ТСЖ, МАО, ДАА
Написание текста – НВЖ, ФБ, ТСЖ
Редактирование – НВЖ, ТСЖ

Литература / References

1. Bigambo FM, Wang D, Zhang Y, Mzava SM, Dai R, Wang X. Current situation of menstruation and gynecological diseases prevalence among Chinese women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):270. doi: 10.1186/s12905-022-01860-5
2. Безнощенко Г.Б. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / Г.Б. Безнощенко. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 392 с. [Beznoshchenko GB. Non-operative gynecology: a guide for doctors / G.B. Beznoshchenko, Moscow: Meditsinskaya Kniga; N. Novgorod: Publishing house NGMA, 2001. – 392 p. (In Russ.)].
3. Leone T, Brown L, Gemmill A. Secular trends in premature and early menopause in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2023; 8(6):e012312. doi: 10.1136/bmjgh-2023-012312
4. Копьева В.М., Вишневская К.А., Ермакова Н.И. Возрастные изменения морфометрических показателей миелиновых нервных волокон бедренно-полового нерва. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 2018;17:2:61–67. [Kopyeva VM, Vishnevskaya KA, Ermakova NI. Age-related changes in morphometric parameters of myelinated nerve fibers of the genitofemoral nerve. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17:2:61–67 (In Russ.)].
5. Buyanova IS, Arsalidou M. Cerebral white matter myelination and relations to age, gender, and cognition: a selective review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021;6:15:662031. doi: 10.3389/fnhum.2021.662031

УДК 616-006.6-018.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-66-69



Оценка цитотоксичности биостекол, допированных бором или висмутом и полученных разными способами

И.Н. Черненко¹, О.В. Шевченко¹, Д.Н. Грищенко², М.А. Медков², Е.В. Маркелова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

Цель: оценка цитотоксических свойств полученных Bioglass 45S5, допированных 40 масс.% Bi_2O_3 или 15 масс.% B_2O_3 . **Материалы и методы.** На культуре клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха методом калориметрического МТТ-теста оценена метаболическая активность клеток в ячейках 96-луночного планшета при трехкратном повторении. **Результаты.** Подтверждено влияние способа получения материала на его токсические свойства. Метод пиролиза органических растворов определен оптимальным способом синтеза биоактивных стекол. Установлено, что целесообразной для дальнейших исследований является концентрация образцов 12,5 мг/мл. **Заключение.** На основании данных МТТ-теста показано повышение параметра цитотоксичности при добавлении ионов бора в состав биостекла. В то же время введение висмута демонстрирует высокие показатели жизнеспособности, что является основой для дальнейшей разработки биосовместимых материалов.

Ключевые слова: биостекла Bioglass 45S5, оксид висмута, оксид бора, цитотоксичность, МТТ-тест, асцитная аденокарцинома Эрлиха

Поступила в редакцию: 25.12.2024. Получена после доработки: 15.01.2025. Принята к публикации: 31.01.2025

Для цитирования: Черненко И.Н., Шевченко О.В., Грищенко Д.Н., Медков М.А., Маркелова Е.В. Оценка цитотоксичности биостекол, допированных бором или висмутом и полученных разными способами. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:66–69. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-66-69

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Вячеславовна – научный сотрудник Междисциплинарного лабораторного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-3113-3995; тел.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgmu.ru

Cytotoxicity evaluation of bioglasses doped with boron or bismuth and synthesized by different methods

I.N. Chernenko¹, O.V. Shevchenko¹, D.N. Grishenko², M.A. Medkov², E.V. Markelova¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Institute of Chemistry, FEB, RAS, Vladivostok, Russia

Objective. To evaluate the cytotoxic properties of the obtained Bioglass 45S5 doped with 40 wt % Bi_2O_3 or 15 wt % B_2O_3 . **Materials and methods.** On cell culture of Ehrlich ascites adenocarcinoma, the metabolic activity of cells in a 96-well plate was evaluated by calorimetric MTT assay at threefold repetition. **Results.** The influence of the production methods of a material on its toxic properties is confirmed. The pyrolysis of organic solutions is considered the most effective method for the synthesis of bioactive glasses. The concentration of samples of 12.5 mg/mL is considered promising for further studies. **Conclusion.** The MTT assay shows an increase in the cytotoxicity parameter with the addition of boron ions to the composition of bioglass. At the same time, the introduction of bismuth demonstrates high viability parameters, which provides a basis for further development of biocompatible materials.

Keywords: bioglass 45S5, bismuth oxide, boron oxide, cytotoxicity, MTT assay, Ehrlich ascites adenocarcinoma

Received 25 December 2024; Revised 15 January 2025; Accepted 31 January 2025

For citation: Chernenko I.N., Shevchenko O.V., Grishenko D.N., Medkov M.A., Markelova E.V. Cytotoxicity evaluation of bioglasses doped with boron or bismuth and synthesized by different methods. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:66–69. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-66-69

Corresponding author: Olga V. Shevchenko, researcher at the Multidisciplinary laboratory center of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-3113-3995; tel.: +7 (924) 428-17-91; e-mail: shevchenko.ov@tgmu.ru

В последнее время перспективными становятся исследования остеогенных, остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов, одним из представителей которых являются биоактивные стекла (биостекла) [1]. Биостекла представляют собой универсальный,

совместимый с организмом материал, находящий активное применение в современной науке. Область их применения лежит в сфере костной трансплантологии, разработке способов замещения костной ткани и стимуляции остеогенеза, регенерации костной ткани,

а также в качестве систем доставки лекарств или противомикробных препаратов [2]. Наиболее известный состав был разработан Ларри Хенчем и получил название Bioglass 45S5 [3]. Образец проявил способность к связыванию с тканями организма и стимулированию остеогенеза путем высвобождения биоактивных ионов [4]. Исследователями разных научных групп предложены варианты модификации биостекла [5]. Показано, что допирование биостекла «терапевтическими» ионами влияет на изменение структуры биостекла и его свойств [5]. Добавление ионов металлов, таких как магний, стронций, марганец, железо, цинк, повышает биоактивные свойства стекла, что способствует заживлению и регенерации тканей [5].

В рамках настоящего исследования на базе лаборатории переработки минерального сырья Института химии ДВО РАН (зав. д-р хим. наук, профессор М.А. Медков) были получены Bioglass 45S5, допированные ионами бора и висмута. Введение бора обусловлено его влиянием на усиление остеогенных, антибактериальных и ангиогенных свойств [6–8]. Допирование висмутом, согласно литературным данным, придает биостеклу радиопротективные свойства, а также благотворно влияет на остеогенный потенциал [9, 10]. С целью первоначальной оценки безопасности применения полученных материалов на базе Междисциплинарного лабораторного центра ТГМУ (зав. д-р мед. наук, профессор Е.В. Маркелова) проведена оценка цитотоксичности на культуре клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха (АКЭ).

Материалы и методы

Для получения исходных образцов биостекла использовали методы твердофазного синтеза (далее Bioglass 45S5 (окс.)) и пиролиза органических растворов (далее Bioglass 45S5 (орг.)). Bioglass 45S5 (окс.) получен из компонентов SiO_2 , NaCO_3 , CaCO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ путем изготовления гомогенной шихты и плавления массы при температуре 1300 °С. Стекло Bioglass 45S5 (орг.) получено из прекурсоров $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Na}$, $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{Ca}$, $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$, $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{P}$, растворенных в толуоле. Растворитель удаляли при 150 °С, массу подвергали пиролизу при температуре 1300 °С. Квалификация использованных реактивов – не ниже ХЧ. Допирование предварительно измельченного стекла проведено твердофазным методом при температуре спекания 1300 °С. Получены образцы, допированные 40 масс.% Bi_2O_3 и 15 масс.% B_2O_3 .

Для исследований цитотоксичности использовали следующие образцы стекла: Bioglass 45S5 (окс.), Bioglass 45S5 (орг.), Bioglass 45S5 (орг.) + 40% Bi_2O_3 , Bioglass 45S5 (орг.) + 15% B_2O_3 . А также образец стеклокерамики Bioglass 45S5 (окс.) + 40% Bi_2O_3 , в котором присутствуют кристаллы $\text{Na}_2\text{CaSi}_3\text{O}_8$ и Bi_2O_3 . Bioglass 45S5 (окс.) и Bioglass 45S5 (орг.) рассматривали как образцы сравнения. Образцы были подготовлены для исследований в виде порошков и внесены отдельными

навесками по 100; 50; 25; 12,5 мг и простерилизованы в сухожаровом шкафу Thermo Scientific Heratherm (Thermo Fisher, США) при 160 °С в течение 2 часов. В качестве модели для проведения теста на цитотоксичность выбрана культура асцитной аденокарциномы Эрлиха. Клетки АКЭ вносили в 12-луночные планшеты по 1000 мкл в концентрации 2×10^6 кл/мл питательной среды Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM, Lonza, Verviers, Бельгия), с 10% фетальной бычьей сыворотки (Life Technologies Inc., США) и 0,05% гентамицина (Sigma Aldrich, США). Подготовленные культуральные планшеты оставляли в инкубаторе Thermo Scientific 8000WJ (Thermo Fisher, США) при поддержании условий 5% CO_2 , 37 °С. Через 24 часа осуществляли замену питательной среды до конечного объема 1000 мкл в ячейке. Еще через 1 сутки вносили навески исследуемых веществ. Изучение цитотоксичности материалов проводили через 2 сут контакта методом теста с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромидом (МТТ, ПанЭко, Россия) на метаболическую активность клеток. Интенсивность оптической плотности после восстановления формазна определяли спектрофотометрически при $\lambda = 570$ нм на планшетном ридере FlexA-200 HT (Allsheng, Китай), референсная $\lambda = 800$ нм. Измерения проводили в трехкратной повторности. В качестве положительного контроля (K^+) выбраны клетки с добавлением 20% диметилсульфоксида (ПанЭко, Россия), отрицательного контроля (K^-) – интактные клетки.

Статистическую обработку выполняли в программном комплексе MS Excell 365. Для оценки характера распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данных значимость полученных различий оценивали с применением критерия Стьюдента, уровень значимости принимали за $p < 0,05$. В случае распределения, отличного от нормального, значимость наблюдаемых различий оценивали с применением критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

Результаты МТТ-теста свидетельствуют о том, что после 2-суточного контакта с 12,5–100 мг/мл образца стеклокерамики Bioglass 45S5 (окс.) + 40% Bi_2O_3 жизнеспособность клеток АКЭ составляет от $16,41 \pm 0,82$ до $93,64 \pm 4,68\%$. Для образца стекла Bioglass 45S5 (орг.) + 40% Bi_2O_3 во всем диапазоне количество метаболически активных клеток составляет от $92,36 \pm 4,62$ до $93,93 \pm 4,70\%$. При этом для образца сравнения Bioglass 45S5 (окс.) определен больший токсический эффект, чем для материалов, полученных органическим способом, что полностью соотносится с вышеуказанными результатами (рис. 1).

Для образца Bioglass 45S5 (орг.), допированного 15% B_2O_3 , по данным МТТ-теста нетоксичной является только концентрация 12,5 мг/мл, в то время как для 12,5–100 мг/мл варьирует от $95,11 \pm 4,76$ до $11,52 \pm 0,58\%$ (рис. 2).

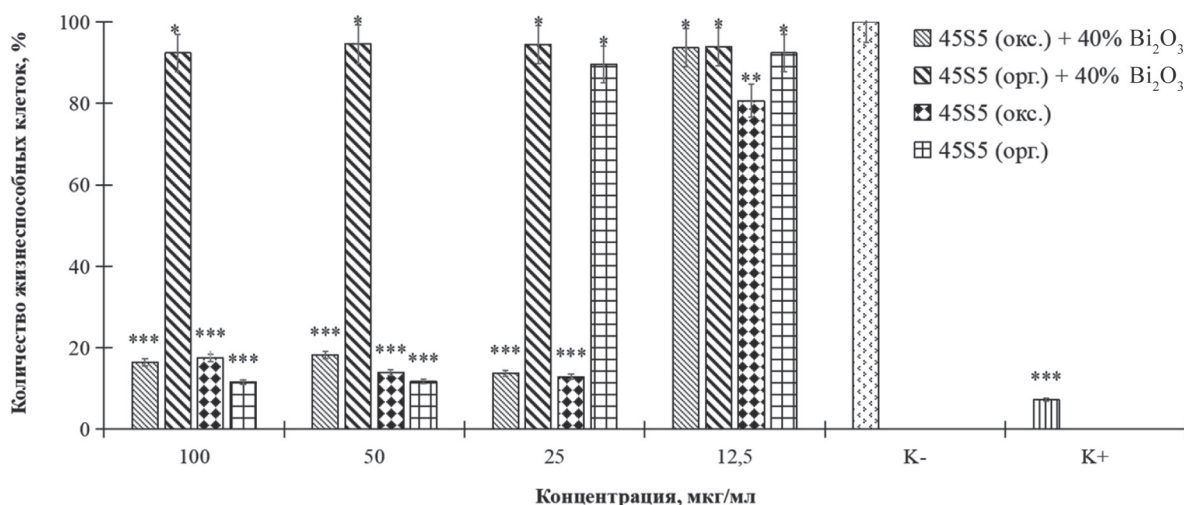


Рис. 1. Количество метаболически активных клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха через 2 сут контакта с контрольными образцами биостекла и допированными оксидом висмута, по данным МТТ-теста ($p < 0,05$).

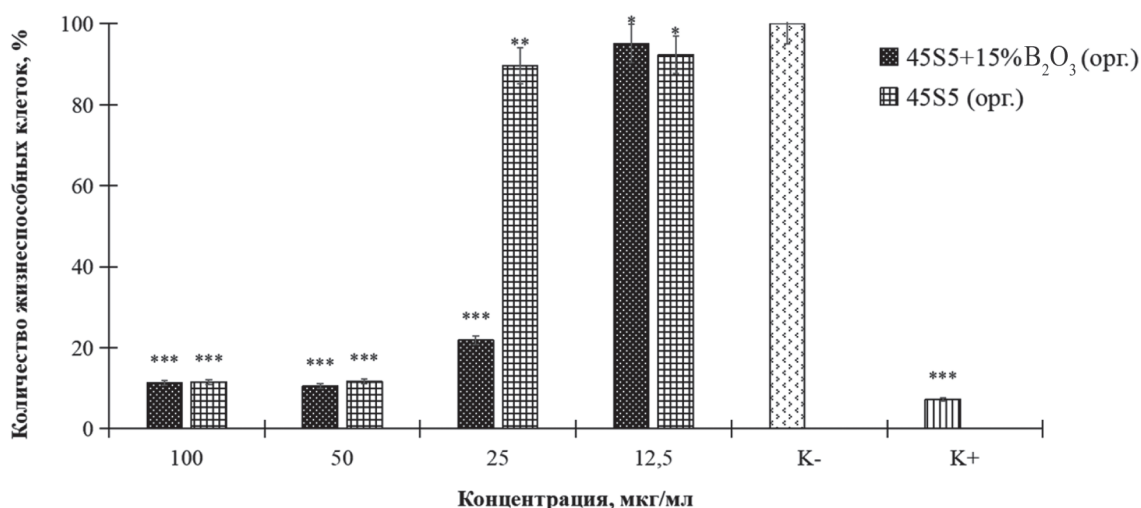


Рис. 2. Количество метаболически активных клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха через 2 сут контакта с 45S5 + 15% B₂O₃ (орг.) по данным МТТ-теста ($p < 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Основываясь на полученных данных, следует отметить, что материалы, полученные методом пиролиза органических растворов, являются наиболее перспективными для дальнейших исследований в концентрациях 12,5 и 25 мкг/мл. Применение стекла, допированного 15% B₂O₃, в концентрации 12,5 мкг/мл также представляет интерес, поскольку, согласно литературным данным, боросиликатные стекла обладают более высокой скоростью образования гидроксиапатита и формирования новой костной ткани в сравнении с недопированным Bioglass 45S5 [10, 11]. Такой материал более термостабилен, что необходимо нам в дальнейшем с целью создания 3D-каркасов для замещения и регенерации костных эффектов [12].

Известно, что висмут-содержащие биостекла могут применяться для регенерации костей [9, 10], а также

в терапии онкологических патологий костной ткани [13], дополнительно обладая антибактериальным эффектом [14]. Согласно данным МТТ-теста, потенциалом для будущего применения в большей степени обладают стекла с добавлением 40% Bi₂O₃ методом пиролиза органических растворов.

Заключение

Методом калориметрического МТТ-теста проведена оценка цитотоксических свойств разрабатываемых образцов биостекла на модели культуры клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха. Показано, что добавление ионов бора в состав биостекла повышает параметр цитотоксичности, в то время как введение висмута в состав органического биостекла, в отличие от полученного оксидным способом, сохраняет клетки жизнеспособными. Согласно полученным данным, для дальнейших исследований будут применяться

материалы Bioglass 45S5 (окс.) + 40% Bi_2O_3 , Bioglass 45S5 (орг.) + 15% B_2O_3 , Bioglass 45S5 (орг.) + 40% Bi_2O_3 в концентрации 12,5 мг/мл.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России) и государственного задания ФГБУН «Институт химии ДВО РАН», тема «Направленный синтез и исследование строения и свойств новых веществ, материалов и покрытий (включая наноразмерные) для морских технологий и техники и различного функционального назначения» (FWFN(0205)-2022-0003).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЧИН, ШОВ, ГДН, ММА, МЕВ

Сбор и обработка материала – ЧИН, ШОВ

Статистическая обработка – ЧИН

Написание текста – ШОВ, ЧИН

Редактирование – ГДН, ММА, МЕВ

Литература / References

1. Костив РЕ., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Биоактивные покрытия на металлических сплавах и стимуляция восстановления кости после перелома. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(2):31–36. [Kostiv RYe, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. Bioactive coatings on metallic alloys and stimulation of bone repair after fracture. *Pacific Medical Journal*. 2021;(2):31–36. (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36
2. Khalid MD, Khurshid Z, Zafar MS, Farooq I, Khan RS, Najmi A Bioactive Glasses and their Applications in Dentistry. *J. Pak. Dent. Assoc.* 2017;26:32–38. doi: 10.25301/JPDA.261.32
3. Hench LL, Hench J., Greenspan DC Bioglass: A short history and bibliography. *J. Aust. Ceram. Soc.* 2004;40:1–42;2. doi: 10.1007/978-94-011-0541-5_1
4. Bairo F, Hamzehlou S, Kargozar S Bioactive Glasses: Where Are We and Where Are We Going? *J. Funct. Biomater.* 2018;9:25. doi: 10.3390/jfb9010025
5. Nandi SK, Mahato A, Kundu B, Mukherjee P Doped Bioactive Glass Materials in Bone Regeneration. In: Zorzi A.R., de Miranda J.B., editors. *Advanced Techniques in Bone Regeneration*. IntechOpen; London, UK: 2016. doi: 10.5772/63266
6. Houaoui A, Lyyra I, Agniel R, Pauthe E, Massera J, Boissière M. Dissolution, bioactivity and osteogenic properties of composites based on polymer and silicate or borosilicate bioactive glass. *Mater Sci Eng C*. 2020;107:110340. doi: 10.1016/j.msec.2019.110340
7. Xia L, Ma W, Zhou Y, Gui Z, Yao A, Wang D, Takemura A, Uemura M, Lin K, Xu Y. Stimulatory effects of boron containing bioactive glass on osteogenesis and angiogenesis of polycaprolactone: in vitro study. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8961409. doi: 10.1155/2019/8961409
8. Chen S, Michálek M, Galusková D, Michálková M, Švancárek P, Talimian A, Kaňková H, Kraxner J, Zheng K, Liverani L, Galusek D, R. Boccaccini A. Multi-targeted B and Co co-doped 45S5 bioactive glasses with angiogenic potential for bone regeneration. *Mater Sci Eng C*. 2020;112:110909. doi: 10.1016/j.msec.2020.110909
9. Divina R, Naseer KA, Marimuthu K, Alajerami YSM, Al-Buriah MS. Effect of different modifier oxides on the synthesis, structural, optical, and gamma/beta shielding properties of bismuth lead borate glasses doped with europium. *J Mater Sci Mater Electron*. 2020;31:21486–501. doi: 10.1007/s10854-020-04662-3
10. Tekin HO, Abouhaswa AS, Kilicoglu O, Issa SAM, Akkurt I, Rammah YS. Fabrication, physical characteristic, and gamma-photon attenuation parameters of newly developed molybdenum reinforced bismuth borate glasses. *Phys Scr*. 2020;95:115703. doi: 10.1088/1402-4896/abbf6e
11. Huang W, Day DE, Kittiratanapiboon K, Rahaman MN. Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (45S5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solutions. *J Mater Sci: Mater Med*. 2006;17:583–96. doi: 10.1007/s10856-006-9220-z
12. Fabert M, Ojha N, Erasmus EP, Hannula M, Hokka M, Hyttinen J, Rocherullé J, Sigalasc I, Massera J. Crystallization and sintering of borosilicate bioactive glasses for application in tissue engineering. *J Mater Chem B*. 2017;5:4514–25. doi: 10.1039/c7tb00106a
13. Wang L, Long NJ, Li L, Lu Y, Li M, Cao J, Zhang Y, Xu S, Yang Z, Mao C, Peng M. Multi-functional bismuth-doped bioglasses: combining bioactivity and photothermal response for bone tumor treatment and tissue repair. *Light Sci Appl*. 2018;7:1. doi: 10.1038/s41377-018-0007-z
14. Prasad SS, Ratha I, Adarsh T, Anand A, Sinha PK, Diwan P, Annapurna K, Biswas K. In vitro bioactivity and antibacterial properties of bismuth oxide modified bioactive glasses. *J Mater Res*. 2018;33:178–90. doi: 10.1557/jmr.2017.442

УДК 616-036.12-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-70-75



Результаты изучения уровня готовности к участию в профилактических программах работников различных профессиональных групп

И.А. Рыбаков¹, А.Н. Мельникова², О.Ю. Александрова¹¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель: провести оценку корпоративных программ по профилактике хронических неинфекционных заболеваний в рамках национального проекта. Исследование направлено на выявление факторов риска и уровня готовности работников участвовать в профилактических программах. **Материалы и методы.** В 2022–2023 гг. обследовано 4653 сотрудника энергетической отрасли. Анкетирование касалось вредных привычек, физической активности, питания и стресса. Данные анализировались с использованием статистики и транстеоретической модели изменения поведения. Программы проводились в формате «дней здоровья». **Результаты.** Установлены связи между стадиями готовности к изменению привычек и условиями труда. Работники с вредными условиями труда находились на стадии предосознания по вопросам гиподинамии, питания, курения и алкоголя. Повышение осведомленности увеличивало долю участников на стадиях поддержания и активных действий. Управленческий персонал проявлял наибольшую активность. **Заключение.** Программы на основе транстеоретической модели эффективны для управления факторами риска. Требуется расширение выборки и дополнительные исследования случая завозной тропической малярии с благополучным исходом.

Ключевые слова: профилактика хронических неинфекционных заболеваний, модельные корпоративные программы, шкала готовности, профилактические программы, транстеоретическая модель изменения поведения, вредные условия труда

Поступила в редакцию: 27.01.2025. Получена после доработки: 03.02.2025. Принята к публикации: 04.03.2025

Для цитирования: Рыбаков И.А., Мельникова А.Н., Александрова О.Ю. Результаты изучения уровня готовности к участию в профилактических программах работников различных профессиональных групп. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:70–75. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-70-75

Для корреспонденции: Рыбаков Иван Александрович – врач отдела, руководитель всероссийского проекта «Корпоративное благополучие», ведущий специалист направления политики управления здоровьем и экспертизы АНО «РТ-Медицина» (127473, г. Москва, 1-й Волконский переулок, 13с2); ORCID: 0000-0003-2212-1420; тел.: +7 (495) 139-89-96; e-mail: ir@healthbalance.ru

Results of studying the willingness of employees from different professional groups to participate in prevention programs

I.A. Rybakov¹, A.N. Melnikova², O.Y. Aleksandrova¹¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia² Russian Medical Academy for Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective. To assess corporate programs to prevent chronic non-communicable diseases (CNCDs) within the national project. The study aims to identify risk factors and the rate of employees' willingness to participate in prevention programs. **Materials and methods.** In 2022–2023, 4653 employees in the energy industry were surveyed. The surveys covered bad habits, physical activity, nutrition, and stress. Data were analyzed using statistics and a transtheoretical model of behavior change. The programs were conducted in the format of health days. **Results.** Connections between the stages of willingness to change habits and working conditions were revealed. Workers with harmful working conditions were at the stage of preconsciousness regarding hypodynamia, nutrition, smoking, and alcohol. Raising awareness increased the share of participants in the maintenance and action stages. Management personnel performed the highest level of activity. **Conclusion.** Programs based on the transtheoretical model are effective in managing risk factors. Expansion of the sample and additional research are needed.

Keywords: prevention of chronic non-communicable diseases, model corporate programs, willingness rate, prevention programs, transtheoretical model of behavior change, harmful working conditions

Received 27 January 2025; Revised 3 March 2025; Accepted 4 March 2025

For citation: Rybakov I.A., Melnikova A.N., Aleksandrova O.Y. Results of studying the willingness of employees from different professional groups to participate in prevention programs. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:70–75. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-70-75

Corresponding author: Ivan A. Rybakov, Head of the Russian Project "Corporate Well-being," Leading Specialist in Health Management Policy and Expertise at ANO "RT-Medicine" (13b2 1st Volkonsky Lane, Moscow, 127473, Russia); ORCID: 0000-0003-2212-1420; phone: +7 (495) 139-89-96; e-mail: 8149928@gmail.com

В рамках национального проекта по развитию технологий здоровья реализуются мероприятия по переходу к персонализированной медицине [1]. Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) ведут к высокой смертности и инвалидности пациентов, являются причиной 74% всех смертных исходов [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди ХНИЗ лидируют сердечно-сосудистые заболевания, в результате которых в 2021 году умерло 17,9 млн человек, затем следует онкологическая патология (9,3 млн смертей), заболевания дыхательных путей (4,1 млн) и сахарный диабет (2 млн) [2]. Эффективная профилактика ХНИЗ возможна при наличии системных мер [3].

В 2019 году были разработаны корпоративные программы «Укрепление здоровья работающих» для формирования здорового образа жизни на предприятиях [4]. Однако недостаточно исследований, учитывающих профессиональные факторы риска и готовность работников, занятых во вредных условиях, участвовать в профилактических программах. Цель настоящей работы состояла в оценке корпоративных программ по профилактике хронических неинфекционных заболеваний в рамках национального проекта.

Материалы и методы

С руководством энергетического предприятия Уральского федерального округа было согласовано проведение исследования в динамике. Участники отбирались на добровольной основе из групп вредных и допустимых условий труда.

В 2022 году обследование охватило 2468 человек ($41,2 \pm 11,1$ года, стаж $11,8 \pm 9,8$ года): 71,4% мужчины ($n = 1762$), 28,6% женщины ($n = 706$). В 2023 году обследованы 2185 человек ($41,7 \pm 10,9$ года, стаж $12,1 \pm 9,7$ года): 74,1% мужчины ($n = 1618$), 25,9% женщины ($n = 567$). Выделены профессиональные группы с учетом факторов риска (вредные вещества, физическая активность и др.) (табл. 1). Проводились анонимные профилактические «дни здоровья» («Здоровое сердце», «Здоровое питание», «Здоровая спина»), что повысило вовлеченность пациентов в комплекс профилактических мероприятий.

Административная деятельность включает работу юристов и экономистов, а управленческая – обеспечивает работу подразделений. Оперативная деятельность связана с обслуживанием энергоустановок, техническая – с ремонтом электроустановок.

До проведения исследования было взято добровольное информированное согласие каждого участника. Опросник для выявления факторов риска ХНИЗ оценивал мотивацию и готовность участвовать в программах управления здоровьем. Анкетирование проводилось анонимно или открыто с согласия респондентов и включало вопросы о привычках, питании, стрессе, физической активности и заболеваниях. Готовность изменений оценивали по 5-балльной шкале на основе транстеоретической модели Прочаски и Ди Клементе [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью IBM SPSS Statistics 24 с использованием t -критерия Стьюдента для количественных и χ^2 -критерия Пирсона для качественных переменных. Применялись R 3.5.3 и пакеты MASS, likert, vcd, DescTools. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана (1-й и 3-й квартили) и проценты. Различия проверялись тестами Вилкоксона – Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, значимыми считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты исследования показывают, что соотношение стадий предосознания и поддержания варьируется в зависимости от факторов риска: минимально для гиподинамии, максимально – для курения и алкоголя (табл. 2). Установлена связь между готовностью решать проблемы физической активности, видами трудовой деятельности ($\chi^2 = 125,49$, $df = 8$, $p < 0,0001$), условиями труда ($\chi^2 = 229,15$, $df = 32$, $p < 0,0001$) и рационального питания ($\chi^2 = 94,52$, $df = 8$, $p < 0,0001$; $\chi^2 = 177,24$, $df = 32$, $p < 0,0001$). Работники с вредными условиями труда чаще находятся на стадии предосознания. Аналогичные тенденции наблюдаются для курения и алкоголя ($\chi^2 = 43,86$, $df = 8$, $p < 0,0001$ и $\chi^2 = 27,95$, $df = 8$, $p < 0,0001$). Отмечается рост доли сотрудников на стадии предосознания в условиях

Таблица 1

Распределение обследуемых по профессиональным группам

Профессиональная группа	1-й год (N)	2-й год (N)
Административная деятельность	227	306
Оперативная деятельность	1797	1164
Техническая работа	242	450
Управленческая деятельность	103	180
Другие группы	89	73

Таблица 2

Результаты сопоставления респондентами проблем и степень готовности принять участие в их решении в зависимости от условий труда

Вариант ответа	Условия труда	2022	2023
Недостаточная физическая активность			
Поддержание	Допустимые	751 (30,55%)	610 (28,09%)
	Вредные	583 (23,72%)	459 (21,10%)
Активная стадия	Допустимые	450 (18,29%)	400 (18,42%)
	Вредные	425 (17,31%)	234 (10,78%)
Подготовка	Допустимые	315 (12,81%)	370 (17,04%)
	Вредные	236 (9,62%)	209 (9,63%)
Осознание	Допустимые	347 (14,12%)	352 (16,18%)
	Вредные	373 (15,17%)	344 (15,83%)
Предосознание	Допустимые	595 (24,22%)	440 (20,26%)
	Вредные	840 (34,19%)	927 (42,66%)
Неправильное питание			
Поддержание	Допустимые	593 (24,12%)	515 (23,72%)
	Вредные	441 (17,95%)	304 (13,99%)
Активная стадия	Допустимые	474 (19,30%)	385 (17,73%)
	Вредные	320 (13,03%)	209 (9,63%)
Подготовка	Допустимые	247 (10,05%)	290 (13,36%)
	Вредные	236 (9,62%)	219 (10,09%)
Осознание	Допустимые	232 (9,45%)	226 (10,42%)
	Вредные	284 (11,54%)	264 (12,16%)
Предосознание	Допустимые	912 (37,09%)	756 (34,77%)
	Вредные	1176 (47,86%)	1176 (54,13%)
Профилактика хронических заболеваний			
Поддержание	Допустимые	457 (18,59%)	427 (19,63%)
	Вредные	431 (17,52%)	269 (12,39%)
Активная стадия	Допустимые	203 (8,24%)	190 (8,75%)
	Вредные	152 (6,20%)	155 (7,11%)
Подготовка	Допустимые	246 (10,00%)	246 (11,34%)
	Вредные	184 (7,48%)	155 (7,11%)
Осознание	Допустимые	233 (9,50%)	230 (10,59%)
	Вредные	221 (8,97%)	189 (8,72%)
Предосознание	Допустимые	1319 (53,67%)	1080 (49,68%)
	Вредные	1471 (59,83%)	1405 (64,68%)
Стресс/депрессия			
Поддержание	Допустимые	319 (12,96%)	275 (12,67%)
	Вредные	278 (11,32%)	194 (8,94%)
Активная стадия	Допустимые	175 (7,14%)	159 (7,31%)
	Вредные	126 (5,13%)	100 (4,59%)
Подготовка	Допустимые	157 (6,38%)	171 (7,89%)
	Вредные	110 (4,49%)	125 (5,73%)
Осознание	Допустимые	159 (6,48%)	210 (9,67%)
	Вредные	179 (7,26%)	145 (6,65%)
Предосознание	Допустимые	1648 (67,04%)	1357 (62,46%)
	Вредные	1765 (71,79%)	1610 (74,08%)
Избыточная масса тела			
Поддержание	Допустимые	471 (19,15%)	418 (19,23%)
	Вредные	404 (16,45%)	294 (13,53%)
Активная стадия	Допустимые	341 (13,87%)	273 (12,55%)
	Вредные	252 (10,26%)	150 (6,88%)
Подготовка	Допустимые	211 (8,59%)	270 (12,44%)
	Вредные	168 (6,84%)	169 (7,80%)

Окончание таблицы 2

Результаты сопоставления респондентами проблем и степень готовности принять участие в их решении в зависимости от условий труда

Осознание	Допустимые	163 (6,63%)	169 (7,77%)
	Вредные	247 (10,04%)	184 (8,49%)
Предосознание	Допустимые	1272 (51,76%)	1043 (48,01%)
	Вредные	1387 (56,41%)	1376 (63,30%)
Курение			
Поддержание	Допустимые	247 (10,05%)	211 (9,73%)
	Вредные	273 (11,11%)	219 (10,09%)
Активная стадия	Допустимые	91 (3,72%)	88 (4,03%)
	Вредные	152 (6,20%)	194 (8,94%)
Подготовка	Допустимые	100 (4,07%)	106 (4,89%)
	Вредные	110 (4,49%)	110 (5,05%)
Осознание	Допустимые	111 (4,52%)	120 (5,53%)
	Вредные	205 (8,33%)	179 (8,26%)
Предосознание	Допустимые	1908 (77,64%)	1648 (75,82%)
	Вредные	1717 (69,87%)	1470 (67,66%)
Употребление алкоголя			
Поддержание	Допустимые	221 (8,99%)	189 (8,69%)
	Вредные	215 (8,76%)	179 (8,26%)
Активная стадия	Допустимые	61 (2,46%)	64 (2,94%)
	Вредные	68 (2,78%)	90 (4,13%)
Подготовка	Допустимые	63 (2,56%)	76 (3,51%)
	Вредные	63 (2,56%)	75 (3,44%)
Осознание	Допустимые	65 (2,66%)	78 (3,57%)
	Вредные	158 (6,41%)	150 (6,88%)
Предосознание	Допустимые	2048 (83,32%)	1766 (81,29%)
	Вредные	1954 (79,49%)	1680 (77,29%)

вредного труда для гиподинамии и профилактики хронических заболеваний, тогда как стадии активных действий и поддержания сокращаются, особенно для гиподинамии, алкоголя, курения и нерационального питания (табл. 2).

Согласно опросу 2023 года, снизилась доля респондентов на стадии предосознания проблем со здоровьем, связанных с трудовыми условиями, что свидетельствует о росте осведомленности. Увеличилась доля сотрудников на стадиях поддержания и активных действий в категориях «гиподинамия», «питание», «профилактика хронических заболеваний», «избыточный вес» и «употребление алкоголя». Наибольшая динамика отмечена в категориях «стресс/депрессия» и «профилактика хронических заболеваний». За 2022–2023 годы снизилась готовность работников энергетической отрасли к решению проблем гиподинамии, нерационального питания, профилактики хронических заболеваний и стресса/депрессии на стадиях поддержания и активных действий. Однако на стадиях подготовки и предосознания отмечен рост готовности для гиподинамии, профилактики хронических заболеваний и стресса/депрессии. Управленцы показывают рост активности и поддержки по всем категориям, административная группа переходит от осознания к действиям, технический персонал снижает предосознание и наращивает активность, а оперативная группа остается на стадии

предосознания, особенно по физической активности, стрессу и курению.

Обсуждение полученных результатов

Связь между готовностью изменять привычки и условиями труда подтверждает необходимость программ для осознания рисков среди работников с вредными условиями труда. Отношение к профилактике зависит от вида работы и уровня здоровья, что подтверждается ВОЗ [6]. Выявлены следующие корреляции: курение и избыточный вес ($\tau_B = 0,69$), хронические заболевания и стресс ($\tau_B = 0,6$), нерациональное питание ($\tau_B = 0,6$); умеренные между физической активностью и питанием ($\tau_B = 0,51$), слабые между курением и физической активностью ($\tau_B = 0,16$). В 2022 году 87,23%, а в 2023 году 87,62% сотрудников готовы к профилактике, предпочтительное время – выходные (31,43%), после работы (24,34%) и обеденный перерыв (17,85%).

Оценка готовности участвовать в профилактических программах проводилась В.Ф. Левшиным и соавт. [7], А.М. Акимовым и соавт. [8]. Эффективность корпоративных программ изучалась нами ранее [9–14]. В.Ф. Левшиным и соавт. в ходе медико-социологического исследования изучалась информированность москвичей о целях диспансеризации и просмотров,

о методах профилактики онкологических заболеваний и готовность пройти диспансеризацию [7]. А.М. Акимов и соавт. в рамках одномоментного эпидемиологического исследования среди тюменцев мужского пола проанализировали взаимосвязь между профессиональным стрессом и самооценкой здоровья [8]. Что касается наших ранних работ, они были посвящены компонентам эффективности корпоративной программы здоровья и оценке эффективности – как с медицинской точки зрения (оценка заболеваемости, больничных листов, презентеизма, абсентеизма в динамике), так и с экономической точки зрения (с помощью показателя ROI) [9–14].

Таким образом, настоящее исследование продолжает наши исследования по оценке эффективности корпоративных программ, но с применением новой методологии – транстеоретической модели на большой выборке.

Заключение

Программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), основанные на транстеоретической модели изменения поведения, продемонстрировали свою эффективность в управлении ключевыми факторами риска (гиподинамия, нерациональное питание, курение, употребление алкоголя). Это подтверждается динамикой перехода работников с этапа предосознания к активным действиям, особенно после повышения осведомленности через «дни здоровья».

Работники, занятые во вредных условиях труда, чаще находились на стадии предосознания, что указывает на необходимость целенаправленных мероприятий для этой группы. Корреляция между условиями труда и готовностью к изменениям подчеркивает важность учета профессиональных рисков при разработке профилактических программ.

Для повышения достоверности результатов необходимы расширение выборки (включая другие отрасли) и долгосрочные исследования. Также важно интегрировать оценку экономической эффективности программ и изучить влияние цифровых инструментов (например, фитнес-трекеров) на вовлеченность.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Путин поручил в новом нацпроекте обеспечить переход к персонализированной медицине. 23.04.2023. Электронный ресурс. — Режим доступа: <https://digital.gov.ru/ru/events/50644/> (дата обращения: 14.11.2024). [Putin instructed to ensure the transition to personalized medicine in the new national project. 23.04.2023. Electronic resource. — Access mode: <https://digital.gov.ru/ru/events/50644/> (accessed: 14.11.2024) (In Russ.)].
2. Неинфекционные заболевания. Основные факты. ВОЗ. 16.09.2023. Электронный ресурс. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения: 14.11.2024). [Noncommunicable diseases. Key facts. WHO. 16.09.2023. Electronic resource. — Access mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed: 14.11.2024) (In Russ.)].
3. ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Методические рекомендации по оценке эффективности комплексных программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний. М.: ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России; 2012. [Evaluating the effectiveness of comprehensive prevention programmes for chronic noncommunicable diseases. Guidelines. M.: FGBU GNICPM Ministry of Health of Russia; 2012. (In Russ.)].
4. Корпоративные программы укрепления здоровья работающих. НМИЦ ТПМ. Электронный ресурс. — Режим доступа: https://gnicpm.ru/public_health/korporativnye-programmy-ukrepleniya-zdorovya-rabotayushhih.html (дата обращения: 14.11.2024). [Corporate programs for strengthening the health of workers. NMIC PM. Electronic resource. — Access mode: https://gnicpm.ru/public_health/korporativnye-programmy-ukrepleniya-zdorovya-rabotayushhih.html (accessed: 14.11.2024) (In Russ.)].
5. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. Am J Health Promot. 1997 Sep-Oct;12(1):38–48. doi: 10.4278/0890-1171-12.1.38. PMID: 10170434.
6. WHO. Health literacy. Электронный ресурс. — Режим доступа: <https://www.who.int/teams/health-promotion/enhanced-wellbeing/ninth-global-conference/health-literacy> (дата обращения: 14.11.2024) [WHO. Health literacy. Electronic resource. — Access mode: <https://www.who.int/teams/health-promotion/enhanced-wellbeing/ninth-global-conference/health-literacy> (accessed: 14.11.2024)].
7. Левшин В.Ф., Слепченко Н.И., Рыжова Н.И., Савлущинская Л.А., Соленова Л.Г. Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения. ЛВ. 2022;(10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-otnosheniya-i-uchastiya-naseleniya-v-dispanserizatsii-i-vypolnenie-programmy-dispanserizatsii-v-sisteme> (дата обращения: 16.12.2024). [Levshin VF, Slepchenko NI, Ryzhova NI, Savluchinskaya LA, Solenova LG. Study of the attitude and participation of the population in medical examination and the implementation of the medical examination program in the healthcare system. LV. 2022;(10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-otnosheniya-i-uchastiya-naseleniya-v-dispanserizatsii-i-vypolnenie-programmy-dispanserizatsii-v-sisteme> (accessed: 16.12.2024) (In Russ.)].
8. Акимов А.М., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В. Некоторые параметры стресса на работе и отношения к своему здоровью у мужчин открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2019;(24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-parametry-stressa-na-rabote-i-otnosheniya-k-svoemu-zdorovyu-u-muzhchin-otkrytoy-gorodskoy-populyatsii-rasprostranennost> (дата обращения: 16.12.2024). [Akimov AM, Gakova EI, Kayumova MM, Gafarov VV. Some parameters of work-related stress and attitudes towards one's health among men in an open urban population: prevalence, relationships. International Heart and Vascular Disease Journal. 2019;(24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-parametry-stressa-na-rabote-i-otnosheniya-k-svoemu-zdorovyu-u-muzhchin-otkrytoy-gorodskoy-populyatsii-rasprostranennost> (accessed: 16.12.2024) (In Russ.)].
9. Рыбаков И.А. Health & Wellbeing self-management: эффективность образовательной программы управления здоровьем и благополучием. Управление развитием персонала. 2021;(1):2–10. [Rybakov IA. Health & Wellbeing self-management: the effectiveness of an educational program on health

- and wellbeing management. *Upravlenie Razvitiem Personala*. 2021;(1):2–10. (In Russ.).
10. Рыбаков И.А. Возможно ли построить эффективную программу укрепления здоровья и повышения благополучия персонала на рабочем месте в России. *Главврач*. 2021;(8):46–57. [Rybakov IA. Is it possible to build an effective program for strengthening health and improving the wellbeing of employees in the workplace in Russia. *Chief Medical Officer*. 2021;(8):46–57. (In Russ.).]
11. Рыбаков И.А. Укрепление здоровья работающих: оценка эффективности корпоративных модельных программ. *Мотивация и оплата труда*. 2020;(2):116–21. [Rybakov IA. Strengthening the health of workers: evaluation of the effectiveness of corporate model programs. *Motivacija i Oplata Truda*. 2020;(2):116–21. (In Russ.).]
12. Рыбаков И.А. Эффективность корпоративных программ по профилактике алкоголизма. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;(2):222. [Rybakov IA. The effectiveness of corporate programs for the prevention of alcoholism. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(2):222. (In Russ.).]
13. Фесенко М.А., Геворкян Э.В., Рыбаков И.А. Оценка эффективности программ профилактики низкой физической активности с использованием фитнестрекеров у офисных работников. *ЗНиСО*. 2017;(9):294. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-programm-profilaktiki-nizkoy-fizicheskoy-aktivnosti-s-ispolzovaniem-fitnestrekerov-u-ofisnyh-rabotnikov> (дата обращения: 19.12.2024). [Fesenko MA, Gevorkyan EV, Rybakov IA. Evaluation of the effectiveness of programs for the prevention of low physical activity using fitness trackers among office workers. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2017;(9):294. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-programm-profilaktiki-nizkoy-fizicheskoy-aktivnosti-s-ispolzovaniem-fitnestrekerov-u-ofisnyh-rabotnikov> (accessed: 19.12.2024) (In Russ.).]
14. Рыбаков И.А. Экономическая эффективность внедрения профилактических программ с высоким уровнем вовлеченности. *Нормирование и оплата труда в промышленности*. 2016;(8):45–50. [Rybakov IA. Economic efficiency of implementing preventive programs with a high level of engagement. *Normirovanie i Oplata Truda v Promyshlennosti*. 2016;(8):45–50 (In Russ.).]

УДК 616.248-085

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-76-81



Вопросы использования генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме по данным клиники Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова

А.В. Данилов¹, В.А. Невзорова², А.Н. Аргунова¹, Ю.А. Соловьева¹¹ Северо-восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский институт, Владивосток, Россия

Цель исследования: изучить особенности течения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и эффективность генно-инженерных биологических препаратов в якутской популяции. **Материалы и методы.** В исследование вошло 18 пациентов Клиники СВФУ якутской национальности с тяжелой бронхиальной астмой. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) (препараты анти IL-5 – Меполизумаб, анти IL-5Rα Бенрализумаб, анти IL-4Rα – Дупилумаб и анти IgE – Омализумаб) проводилась с учетом фенотипа астмы и сопутствующих заболеваний. Наблюдение велось в трех временных точках: на момент инициации, через 6 и 12 месяцев. Использованы методы спирометрии, лабораторные исследования и анкетирование ACQ-5. Статистическая обработка проведена с использованием критериев Вилкоксона (SPSS IBM Statistics). **Результаты.** Через 12 месяцев ГИБТ было отмечено улучшение контроля над астмой: показатель ACQ-5 снизился с $2,73 \pm 0,66$ до $0,48 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Средний уровень эозинофилов в крови уменьшился, но не достиг значений ниже 150 кл/мкл. Функция внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1, МИТ, ПОС) показала положительную динамику: показатели улучшились на 23,25, 25,05, 8,93 и 26,7% соответственно. **Заключение.** ГИБТ продемонстрировали высокую эффективность в улучшении контроля ТБА и снижении потребности в противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, Т2-воспаление, генно-инженерные биологические препараты, якутская популяция, лечение астмы

Поступила в редакцию: 27.01.2025. Получена после доработки: 16.02.2025. Принята к публикации: 04.03.25

Для цитирования: Данилов А.В., Невзорова В.А., Аргунова А.Н., Соловьева Ю.А. Вопросы использования генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме по данным клиники Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:76–81. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-76-81

Для корреспонденции: Данилов Алексей Владимирович – ассистент кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27); тел.: +7 (984) 104-77-28; ORCID: 0009-0007-2180-6707; e-mail: ALVLDAN@mail.ru

Issues of genetically engineered biologic drugs for severe bronchial asthma: data from the Clinic of North-Eastern Federal University

A.V. Danilov¹, V.A. Nevzorova², A.N. Argunova¹, Yu.A. Soloveva¹¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University", Yakutsk, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective. To study the course of severe bronchial asthma and the effectiveness of genetically engineered biological drugs in the Yakut population. **Materials and methods.** The study included 18 Yakut patients with severe bronchial asthma being treated in the Clinic of the North-Eastern Federal University. Genetically engineered biological therapy (anti-IL-5 Mepolizumab, anti-IL-5Rα Benralizumab, anti-IL-4Rα Dupiluma, and anti-IgE Omalizumab) was carried out taking into account asthma phenotypes and comorbidities. Observation was carried out in three different periods: at initiation time, after 6, and after 12 months. Spirometric methods, laboratory tests, and ACQ-5 were used. Statistical processing was performed using the Wilcoxon test (SPSS IBM Statistics). **Results.** After 12 months of genetically engineered biological therapy, improved asthma control was observed: the ACQ-5 score decreased from 2.73 ± 0.66 to 0.48 ± 0.19 ($p < 0.001$). The mean blood eosinophil count decreased but stayed above 150 cells/ μ L. External respiratory function showed positive dynamics: FVC, FEV1, modified Tiffeneau index, and PEF are improved by 23.25, 25.05, 8.93, and 26.7%, respectively. **Conclusion.** Genetically engineered biological therapy has demonstrated high effectiveness in improving control of severe bronchial asthma and reducing the need for anti-inflammatory therapy.

Keywords: S. severe bronchial asthma, type 2 inflammation, genetically engineered biological drugs, Yakut population, asthma treatment

Received 27 January 2025; Revised 16 February 2025; Accepted 4 March 2025

For citation: Danilov A.V., Nevzorova V.A., Argunova A.N., Soloveva Yu.A. Issues in the use of genetically engineered biologic agents for severe bronchial asthma: data from the Clinic of Northeastern Federal University. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:76–81. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-76-81

Corresponding author: Aleksey V. Danilov, Assistant Professor of the Department of Hospital therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of NEFU (Yakutsk 677000, 27 Oyunsogo st.); ORCID: 0009-0007-2180-6707; Tel.: +7 (984) 104-77-28; e-mail: ALVLDAN@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) является распространенной патологией, относящейся к категории хронических неинфекционных заболеваний и вносящей значительный вклад в утрату трудоспособности и снижение качества жизни пациентов [1, 2]. По оценкам, в мире насчитывается около 348 млн пациентов с БА [2]. В России распространенность заболевания среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков достигает 10% [1]. В Республике Саха (Якутия) за период с 2001 по 2020 г. отмечен рост заболеваемости БА с 4,1 до 12,5 на 1000 населения, который может быть связан как с улучшением диагностики заболевания на этапе первичного звена здравоохранения, так и с увеличением числа факторов внешней среды, участвующих в патогенезе заболевания [2, 3]. Значительную роль играют особенности экстремального климата Якутии с колебаниями от крайне низких отрицательных в зимнее время года и высоких положительных в летний период, рост урбанизации с увеличением доли населения, проживающего в городе с изменением образа жизни, характера питания, снижения физической активности и пр. [4]. Существенное значение имеют и генетические особенности: у якутской популяции выявлена ассоциация повышенного уровня Т2-воспаления со специфическими полиморфизмами генов *IL4* и *IL4RA* [5], тогда как в мировой популяции ассоциация Т2-воспаления наблюдается с полиморфизмами генов *IL2*, *IL6*, *IL17A*, *IL10* [6].

Несмотря на все существующие подходы к терапии БА, как и во всей Российской Федерации, в Республике Саха (Якутия) наблюдается сохранение когорты пациентов с недостаточным контролем заболевания, среди которых наиболее заметна группа с тяжелой астмой [3, 7].

В настоящей работе изучались особенности течения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в якутской популяции.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ЦСМП Клиники Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (СВФУ). В него вошли 18 пациентов якутской национальности с подтвержденным диагнозом ТБА (средний возраст $60,61 \pm 8,66$ года; 13 женщин и 5 мужчин). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Клиники СВФУ (Протокол № 5 от 27.04.2021 г.), все участники подписали информированное согласие. Исследование отвечает стандартам CONSORT и Хельсинкской декларации GCP.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ТБА с Т2-воспалением и стабильное состояние пациента на момент инициации терапии. Критерии исключения: наличие тяжелых

сопутствующих заболеваний, активные инфекционные заболевания, неисчерпанные возможности терапии 5-й степени БА. Из 18 пациентов 3 находилось на терапии Анти IL-5 препарате Меполизумаб, 4 на Анти IL-5Ra Бенрализумаб, 7 на Анти IL-4Ra Дупилумаб, 4 на Анти IgE препарате Омализумаб.

Наблюдение проводилось в трех временных точках: «точка 1» – при инициации, «точка 2» – через 6 месяцев и «точка 3» – через 12 месяцев с момента инициации. Пациенты проходили полный осмотр с анкетированием по валидированному опроснику ACQ-5, исследованием клинического анализа крови с подсчетом количества эозинофилов в 1 мкл, общего IgE в сыворотке крови и показателей спирометрии с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), модифицированного индекса Тиффно (MIT) до и после использования бронходилататора.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS IBM Statistics. Нормальность распределения проверяли с использованием теста Шапиро – Уилка. Сравнение парных количественных значений (значения, зафиксированные до и на фоне лечения ГИБП) в группах выполняли с помощью критериев Вилкоксона.

Результаты исследования

С 2021 по 2022 г. в Клинику СВФУ обратились 30 пациентов с неконтролируемой БА для решения вопроса об инициации ГИБТ. Из них 15 человек получили направление из других медицинских организаций, 3 пациента находились на лечении в пульмонологическом отделении ГАУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», 7 пациентов обратились по рекомендациям терапевтов через регистратуру, 5 пациентов состояли в Клинике СВФУ на диспансерном наблюдении. У 12 пациентов не были исчерпаны возможности терапии БА 5-й степени. Для инициации ГИБТ отобраны 18 пациентов, проживающих в Республике Саха (Якутия).

У пациентов с ТБА, включенных в исследование, были установлены признаки Т2-воспаления: эозинофилия крови (среднее значение $502,2 \pm 305,5$ кл/мл) и повышение уровня общего IgE ($330,04 \pm 242,71$ МЕ/мл). Для исключения иных причин эозинофилии все пациенты обследованы на предмет глистной и паразитарной инвазии, которые были исключены. Перед назначением ГИБТ пациенты были проконсультированы врачом-фтизиатром для исключения активной туберкулезной инфекции. Различные проявления атопии присутствовали в виде аллергического ринита у 12 пациентов, атопического дерматита – у 3 пациентов, поллиноза – у 3 пациентов, у 5 пациентов установлен хронический полипозный риносинусит.

Выбор препарата для ГИБТ производился на основании дерева решений терапии Т2-зависимой тяжелой БА. Анти IL-5 препарат Меполизумаб был назначен 3 пациентам: с выраженной эозинофилией крови. Анти IL-5Ra препарат Бенрализумаб назначен 4 пациентам с эозинофилией крови, кроме того, двум пациентам препарат был выбран в связи с удобным режимом введения (1 раз в 8 недель) в связи с отдаленностью проживания. Анти IL-4Ra препарат Дупилумаб назначен 7 пациентам: пять из них страдали тяжелым полипозным риносинуситом, один имел атопический дерматит, одному терапия была инициирована ранее. Анти IgE препарат Омализумаб назначен 4 пациентам с атопической БА, подходящим по весу тела и при уровне общего IgE выше 300 МЕ/мл.

Учитывая малую численность пациентов в каждой подгруппе, статистический анализ эффективности ГИБТ проведен в общей когорте пациентов с ТБА (табл. 1).

В ходе исследования было отмечено значительное улучшение контроля над астмой. Средний показатель по шкале АСQ-5 в начале исследования составлял $2,73 \pm 0,66$ балла, спустя 6 месяцев снизился до $1,02 \pm 0,40$ балла ($p < 0,001$), но не достиг оптимального результата. Через 12 месяцев показатель АСQ-5 снизился до $0,48 \pm 0,19$ балла ($p < 0,001$), свидетельствуя о достижении контроля над заболеванием.

Показатель абсолютного количества эозинофилов как маркера активности Т2-воспаления, также продемонстрировал положительную статистически значимую динамику во всех точках обследования. Так, при инициации терапии среднее значение эозинофилов составляло $502,2 \pm 305,5$ клеток/мкл, через 6 месяцев – $291,60 \pm 261,20$ клеток/мкл ($p = 0,028$), через 12 месяцев – $341,48 \pm 235,13$ клеток/мкл ($p = 0,03$). Тем не менее показатель количества эозинофилов не достиг

значения ниже 150 клеток/мкл. Уровень общего IgE как маркера атопии показал статистически незначимые изменения во всех точках обследования по сравнению с исходными данными ($p = 0,638$). Исходя из особенностей показаний для назначения препаратов ГИБТ, нами отдельно проведен анализ динамики уровня общего IgE в когорте лиц, получивших анти IgE препарат Омализумаб ($n = 4$). Как в общей когорте, уровень общего IgE за 12 месяцев снизился статистически незначимо с $362,37 \pm 53,13$ до $235,85 \pm 26,79$ МЕ/мл ($p = 0,068$).

Средние значения показателей ФВД, связанные с обструктивными изменениями дыхательных путей, достигли рекомендованных параметров. Показатели ОФВ1 несколько отставали от динамики ФЖЕЛ, а значения мИТ достигли рекомендованных значений у 12 пациентов с ТБА уже через полгода ГИБТ. Через 12 месяцев терапии показатели ФЖЕЛ возросли на 23,25% ($p = 0,004$), ОФВ1 – на 25,05% ($p = 0,001$), мИТ – на 8,93%, ПОС – на 26,7% ($p = 0,01$) по сравнению с исходными. Вследствие более значимого прироста показателей ФЖЕЛ значения мИТ умеренно снизились до $84,09 \pm 10,46\%$ без достижения статистической значимости различий по сравнению с предыдущими значениями ($p = 0,177$). Таким образом, динамика ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС и мИТ подчеркивает особенности патофизиологических процессов обструктивных нарушений в дыхательных путях при ТБА, что требует регулярного мониторинга их состояния при продолжении ГИБТ.

Проведенный анализ показал, что на фоне ГИБТ у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА через 12 месяцев установлено отсутствие обострений заболевания, требующих госпитализации и отказ от использования системных глюкокортикостероидов (СГКС) парентерально (табл. 2). Определено уменьшение дозы ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС), снижение

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с ТБА на ГИБТ

Показатель	Инициация	6 мес.	<i>p</i>	12 мес.	<i>p</i>
АСQ-5	$2,73 \pm 0,66$ (1,50–3,80)	$1,02 \pm 0,40$ (0,25–1,6)	$< 0,001$	$0,48 \pm 0,19$ (0,20–0,75)	$< 0,001$
Эозинофилы, абс.	$502,2 \pm 305,5$ (49–1088)	$291,60 \pm 261,20$ (38–814)	0,028	$341,48 \pm 235,13$ (56–759)	0,03
IgE, общ.	$330,04 \pm 242,71$ (58,7–1060,43)	$374,75 \pm 318,17$ (19,2–1067,62)	0,557	$327,95 \pm 315,95$ (4,48–1033,07)	0,638
ФЖЕЛ %	$69,36 \pm 20,11$ (33–97)	$89,42 \pm 19,39$ (49–120)	$< 0,001$	$92,61 \pm 14,33$ (67–115,25)	0,004
ОФВ1 %	$62,42 \pm 18,17$ (21–90)	$81,64 \pm 21,45$ (45–121,94)	$< 0,001$	$87,47 \pm 13,38$ (67–110)	0,001
мИТ %	$75,16 \pm 19,95$ (42–116,38)	$88,71 \pm 16,23$ (60–121,1)	0,031	$84,09 \pm 10,46$ (60,9–102,86)	0,177
ПОС %	$73,53 \pm 32,3$ (13–129)	$86,56 \pm 26,24$ (24–128)	0,011	$100,23 \pm 17,46$ (68–129)	0,01

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ПОС – пиковая объемная скорость выдоха, мИТ – модифицированный индекс Тиффно.

Таблица 2

Обострения и данные фармакотерапии ТБА при использовании ГИБТ

Признак	При инициации	Через 12 мес.
Обострения БА, потребовавшие госпитализации, за предшествующие 12 мес., <i>n</i> (%)	9 (50)	0
ДДБА/ИГКС, <i>n</i> (%)	18 (100)	18 (100)
ИГКС (по Будесониду), мкг/сут $M \pm m$ (min – max)	551,1 $\pm$ 147,48 (320–640)	284,44 $\pm$ 68,45 (160–320)*
ДДАХ (Тиотропия бромид), <i>n</i> (%)	18 (100)	2 (11,1)
АЛТП, <i>n</i> (%)	12 (66,6)	2 (11,1)
СГКС парентерально > 2 раз в год, <i>n</i> (%)	12 (66,6)	0
СГКС внутрь ежедневно, <i>n</i> (%)	3 (16,6)	1 (5,5)

* $p < 0,001$

Примечание: БА – бронхиальная астма, СГКС – системные глюкокортикостероиды, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат, АЛТП – антилейкотриеновый препарат.

потребности в использовании длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ) и антилейкотриенового препарата (АЛТП). Продemonстрирована возможность снижения дозы и даже полного отказа от применения СГКС внутрь у пациентов со стероидзависимой ТБА при соблюдении рекомендованного алгоритма под контролем содержания кортизола (табл. 2).

Обсуждение полученных результатов

Достижение контроля над течением БА является одной из приоритетных задач терапии заболевания. Более того, современные согласительные документы по ведению пациентов с ТБА провозглашают возможности достижения ремиссии, которая может сочетать в себе клинические и патофизиологические аспекты [1, 8]. Согласно полученным нами результатам, при отборе пациентов с ТБА для проведения ГИБТ из направленных 30 пациентов у 12 не были исчерпаны иные возможности 5-й ступени терапии. В результате проведения соответствующих корректирующих мероприятий астма достигла контроля, что еще раз подчеркивает различие понятий трудноконтролируемая и тяжелая БА [8–11]. Согласно нашим данным, у всех 18 пациентов была диагностирована ТБА с признаками Т2-воспаления в виде увеличения содержания эозинофилов в 1 мкл крови и повышения уровня общего IgE. Выбор препаратов ГИБТ осуществлялся согласно дереву решений [8].

Согласно полученным результатам, через 12 месяцев терапии был достигнут контроль над течением заболевания, что подтверждается полным отсутствием обострений болезни с исчезновением необходимости применения СГКС парентерально. Иными словами, использованный нами дифференцированный подход к назначению ГИБТ при ТБА позволил достичь клинической ремиссии заболевания у всех пациентов якутской популяции через 12 месяцев терапии.

Наши результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований, показывающих возможность достижения клинической ремиссии ТБА в реальной клинической практике [12, 13]. Кроме того, нам удалось получить и иные признаки ремиссии ТБА в виде достижения целевых показателей ФВД, связанных с состоянием проходимости дыхательных путей.

Наиболее устойчивыми маркерами отсутствия полной ремиссии ТБА оказались лабораторные показатели, связанные с Т2-воспалением [14]. Согласно нашим данным, зарегистрирована положительная динамика в содержании эозинофилов крови. Однако их среднее значение не достигло содержания ниже 150 кл в 1 мкл. Нам не удалось получить статистически значимого снижения уровня IgE даже в группе пациентов, получавших анти-IgE препарат Омализумаб. Достижение патофизиологической ремиссии ТБА является более долгосрочной задачей при проведении ГИБТ [11].

Особенностью полученных нами результатов является более замедленная динамика содержания общего IgE, значительно отстающая от содержания эозинофилов. Очевидно, это связано с многообразием причин повышения IgE как маркера аллергии в целом [9]. Полученный нами результат является особенностью якутской популяции пациентов с ТБА. Соответственно достижение полной ремиссии в течении ТБА у наших пациентов требует более длительного использования ГИБТ и мониторинга маркеров, связанных с Т2-воспалением.

Одновременно с достижением клинической ремиссии ТБА в нашем исследовании установлено снижение объема базисной терапии для пациентов с ТБА в виде сокращения доз ИГКС эквивалентной будесониду. Согласно дереву решений в терапии ТБА рекомендовано снижение объема комбинированной терапии ДДБА/ИГКС вплоть до перехода при возможности на монотерапию ИГКС или использования MART-терапии. Для наших пациентов еще предстоят шаги

по отказу в использовании ДДАХ и АЛТП в процессе проведения дальнейшей терапии ГИБП.

Значимым результатом исследования, на наш взгляд, является установленная возможность снижения дозы и даже полного отказа от применения СГКС внутрь у пациентов со стероидзависимой ТБА при соблюдении рекомендованного алгоритма под контролем содержания кортизола в течение 12 месяцев проведения ГИБТ.

Заключение

В рамках клинической практики клиники СВФУ использование ГИБП у пациентов с ТБА показало возможность достижения клинической ремиссии заболевания через 12 месяцев терапии. Все 18 пациентов достигли контроля над течением заболевания и продемонстрировали отсутствие обострений болезни с использованием СГКС парентерально. У всех пациентов получено улучшение показателей ФВД, не отличающиеся от должных значений. Уменьшен объем базисной противовоспалительной терапии БА в виде достоверного снижения дозы ИГКС, уменьшения потребности в применении ДДАХ и АЛТП.

Из маркеров Т2-воспаления наиболее значимые изменения получены в снижении количества эозинофилов крови, не достигшем рекомендованных значений. Уровень IgE статистически значимо не изменился. Соответственно, для достижения полной ремиссии в течении ТБА необходима более длительная ГИБТ. Продemonстрирована возможность снижения дозы и даже полного отказа от применения СГКС внутрь у пациентов со стероидзависимой ТБА при соблюдении рекомендованного алгоритма под контролем содержания кортизола.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДАВ, НВА, ААН, СЮА

Экспериментальные работы – ЕМГ, ДАГ, ЕНТ, АРК

Сбор и обработка материала – ДАВ, НВА, ААН

Статистическая обработка – ДАВ, НВА, СЮА

Написание текста – ДАВ, НВА, ААН, СЮА

Редактирование – НВА, ААН

Литература / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненасева Н.М., Фас-сахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Vasilyeva OS, Geppe NA, Ignatova GL, Knyazheskaya NP, Malakhov AB, Meshcheryakova NN, Nenasheva NM, Fassakhov RS, Khaitov RM, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Astafieva NG, Demko IV, Fomina DS, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Vishneva EA, Novik GA. Bronchial asthma: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
2. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–60. [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651–60 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., Мишарин В.М. Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения России по причине болезней органов дыхания и COVID-19 в период 2016–2021 гг. *Пульмонология*. 2024;34(6):801–9. [Bystritskaya EV, Bilichenko TN, Misharin V. Russian population due to respiratory diseases and COVID-19 in the period 2016–2021. *Pulmonologiya*. 2024;34(6):801–9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-801-809
4. Назарова А.А., Тимофеев Л.Ф. Оценка связи заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) с состоянием окружающей среды. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2020;1(18):69–74. [Nazarova AA, Timofeev LF. Assessment of the relationship between morbidity among the population of the Republic of Sakha (Yakutia) and the state of the environment. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2020;1(18):69–74 (In Russ.)]. doi: 10.25587/SVFU.2020.18.61533
5. Соловьева Н.А., Николаева Л.Е., Огородова Л.М. Полиморфизм генов интерлейкинов при бронхиальной астме в якутской популяции. *Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России*. 2009;6(6):108–12. [Solovyova NA, Nikolaeva LE, Ogorodova LM. Polymorphism of Interleukin Genes in Bronchial Asthma in the Yakut Population. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(6):108–12 (In Russ.)].
6. Шуматов В.Б., Просекова Е.В., Долгополов М.С., Турянская А.И., Ковальчук В.К., Сабыныч В.А. Сравнительная характеристика генотипов интерлейкинов и риски реализации фенотипов бронхиальной астмы у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:5–10. [Shumatov VB, Prosekova EV, Dolgoplov MS, Turyanskaya AI, Kovalchuk VK, Sabynych VA. Comparative characterization of interleukin genotypes and risks of bronchial asthma phenotypes in children. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:5–10 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-5-10
7. Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Болдина М.В., Ванькова Е.И., Зайкова-Хелимская И.В., Игнатова Г.Л., Костина Н.Э., Кострова И.В., Кочегарова Е.Ю., Кулбаисов А.М., Лещенко И.В., Скальский С.В., Тиханов Д.А. Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется. *Пульмонология*. 2022;32(5):661–9. [Avdeev SN, Voznesensky NA, Boldina MV, Van'kova EI, Zaykova-Khelimskaya IV, Ignatova GL, Kostina NE, Kostrova IV, Kochegarova EYu, Kulbaisov AM, Leshchenko IV, Skal'skiy SV, Tikhonov DA. Overuse of short-acting β_2 -agonists in the Russian population with asthma: the persisting threat. *Pulmonologiya*. 2022; 32(5): 661–9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-661-669
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. URL: www.ginasthma.org (Accessed November 5, 2024).
9. Елисеева Т.И., Туш Е.В., Красильникова С.В., Кузнецова С.В., Ларин Р.А., Кубышева Н.И., Халецкая О.В., Потемина Т.Е., Рязанцев С.В., Игнатов С.К. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2018;10(4):220–7. [Eliseeva TI, Tush EV,

- Krasilnikova SV, Kuznetsova SV, Larin RA, Kubysheva NI, Khaletskaya OV, Potemina TE, Ryazantsev SV, Ignatov SK. Metabolism of the Extracellular Matrix in Bronchial Asthma (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2018;10(4):220–7 (In Russ.)). doi: 10.17691/stm2018.10.4.25
10. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Трудная для лечения астма: наиболее значимые факторы, препятствующие достижению контроля. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024;91:23–33. [Kraposhina AY, Sobko EA, Demko IV, Katser AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI. Difficult-to-treat asthma: the most significant factors impeding control. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2024;91:23–33 (In Russ.)). doi: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33
11. Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А., Казмерчук О.В., Кацер А.Б., Абрамов Ю.И., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С. Возможности таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы. М., 2024; 64. [Kraposhina AY, Demko IV, Sobko EA, Katser AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI, Kravchenko NY, Belevskij AS. Possibilities of targeted therapy for severe asthma. Moscow; 2024;64 (In Russ.)).
12. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лещенко И.В., Шульженко Л.В. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования best в условиях реальной клинической практики в россии. *Пульмонология*. 2024;34(3):441–53. [Fomina DS, Ignatova GL, Kabanova TG, Kameleva AA, Kozyreva LS, Kosyakova NI, Kudelya LM, Kuzubova NA, Leshchenko IV, Shulzhenko LV. Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):441–53 (In Russ.)). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385
13. Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В. Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии. *Пульмонология*. 2024;34(4):586–91. [Kazmerchuk OV, Sobko EA, Demko IV. Achieving control of severe asthma with targeted therapy. *Pulmonologiya*. 2024;34(4):586–91 (In Russ.)). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-586-591
14. Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Тейхман Л., Макарова Я.Ю., Федосенко С.В., Альфонсо Р., Эльфишави Т. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в россии: результаты международного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):212–7. [Aisanov ZR, Kurbacheva OM, Emelyanov AV, Ignatova GL, Teichman L, Makarova JY, Fedosenko SV, Alfonso R, Elfishawy T. Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):212–7 (In Russ.)). doi: 10.26442/00403660.2024.03.202625

УДК 616.61-089.819.843

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-82-85



Случай нестандартного течения трансплантации почки

И.В. Шульга¹, Т.С. Ежова¹, М.В. Антонов¹, С.А. Белов²¹ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия;² Медицинский комплекс Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Подбор функционального донорского органа остается ключевой проблемой пересадки почки. Детальное обследование реципиента и тщательный подбор донорского органа остается залогом хорошей результативности пересадки, однако рост количества пациентов, ожидающих пересадку почки, отсутствие перспектив в достаточном количестве и качестве донорского материала неизбежно ведут к расширению критериев отбора органов для трансплантации. Одним из рациональных способов увеличения количества трансплантаций почек является забор органов у доноров с расширенными критериями. В связи с этим трансплантация почек с пороком удвоения, а также разработка алгоритма ведения таких пациентов приобретает актуальное значение. Представлен клинический случай нестандартной пересадки удвоенной почки, демонстрируются этапы исправления аномалии и результативность трансплантации. Порок удвоения почек и мочеточников не является противопоказанием для трансплантации органа, нуждается в коррекции отклонения во время или после пересадки и разработки индивидуального плана ведения пациента.

Ключевые слова: трансплантация, хроническая болезнь почек, пересадка почек, аномалия удвоения

Поступила в редакцию: 30.10.2024. Получена после доработки: 24.11.2024. Принята к публикации: 20.02.2025

Для цитирования: Шульга И.В., Ежова Т.С., Антонов М.В., Белов С.А. Случай нестандартного течения трансплантации почки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:82–85. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-82-85

Для корреспонденции: Белов Сергей Анатольевич – д.м.н., торакальный хирург Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета, (690950, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, кор. № 25); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

Case of abnormal course of kidney transplantation

I.V. Shul'ga¹, T.S. Ezhova¹, M.V. Antonov¹, S.A. Belov²¹ Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia;² Medical Complex of the Federal University, Vladivostok, Russia

The selection of a functional donor organ remains a key problem in kidney transplantation. Detailed observation of a recipient and careful selection of a donor organ still provide a basis for a good transplant outcome. However, the increase in patients awaiting kidney transplantation and the lack of prospects for sufficient quantity and quality of donor material inevitably lead to a broadening of the criteria for selection of organs for transplantation. One of the rational ways to increase the number of kidney transplantations is organ harvesting from donors with expanded criteria. In this regard, double kidney transplantation as well as the development of effective management of such patients are of crucial importance. A clinical case of non-standard double kidney transplantation is presented; the stages of the anomaly correction and the transplantation effectiveness are demonstrated. Double kidney and ureter are not a contraindication for organ transplantation and require correction during or after transplantation and the development of an individualized management plan for each patient.

Keywords: transplantation, chronic kidney disease, kidney transplantation, duplication anomaly

Received 30 October 2024; Revised 24 November 2024; Accepted 20 February 2025

For citation: Shul'ga I.V., Ezhova T.S., Antonov M.V., Belov S.A. Case of abnormal course of kidney transplantation. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:82–85. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-82-85

Corresponding author: Sergey A. Belov, Dr. Sci. (Med.), thoracic surgeon of the Medical Complex Far Eastern Federal University (10, build. No 25 Ajax settlement, Russkiy Island, Vladivostok, 690950, Russia); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

Пересадка почки и подбор функционального донорского органа остаются ключевой проблемой трансплантологии [1–3]. С учетом всех клинических требований к донору круг потенциальных возможностей пересадки значительно сужается. Удвоение почки как аномалии развития увеличивает риски осложнений со стороны донорских мочеточников, поэтому многие трансплантологи считают такие почки относительным противопоказанием к пересадке [4, 5].

Пороки удвоения почек и мочеточников достигают 10% среди врожденных патологий мочевыделительной

системы. При полном удвоении образуются две лоханки с общим кровоснабжением и отдельно отходящие мочеточники. Последние встречаются у 7% пациентов с пороками удвоения. Примерно в половине случаев каждый сегмент удвоенной почки имеет изолированное кровообращение из аорты [6–8]. При полном удвоении с двойной чашечно-лоханочной системы и раздвоенным мочеточником симптоматика обычно отсутствует до момента развития патологий смежных органов или болезней почек. Поэтому дополнительные методы исследований не позволяют четко выявить вид

аномалии, а лишь хирургическое вмешательство может определить характер удвоения.

Число пациентов с пятой стадией хронической болезни почек, которые нуждаются в трансплантации, неуклонно растет, вследствие чего увеличиваются сроки ожидания [9, 10]. Поэтому возникает необходимость расширения показаний для изъятия донорских органов. Трансплантация почек с пороком удвоения, а также разработка алгоритма ведения таких пациентов приобретает актуальное значение.

Клинический случай

Пациенту К. 54 лет в 2006 г. установлено поликистозное поражение почек. Прогрессирование заболевания привело к хронической почечной недостаточности, а в 2016 г. установлена ее терминальная стадия. Хроническая болезнь почек перешла в 5Д-стадию со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м². Поэтому пациенту с марта 2016 г. начали проводить заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Открытие службы трансплантации Приморского края в 2020 году позволило включить пациента в лист ожидания на пересадку почки. Для профилактики рецидивирующей инфекции и urgentных состояний в ноябре 2021 г. пациенту провели превентивную предтрансплантационную двустороннюю (билатеральную) нефрэктомия. Морфологическое исследование препарата подтвердило клинический диагноз: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь с преимущественным поражением почек.

Забор донорской почки выполнили 06.10.2022 г. При проверке почечного трансплантата от посмертного донора на столе (back-table preparation) оценили состояние сосудов и паренхимы, выявили два мочеточника, две почечные артерии, одну почечную вену. Пациенту 07.10.2022 г. провели аллотрансплантацию трупной почки слева (правая почка). Во время операции наложили сосудистые анастомозы с подвздошными сосудами и неоуретероцистоанастомоз на стенке. Одновременно выполнили начальную профилактику отторжения трансплантата стероидами (метилпреднизолон) с последующей комбинированной терапией ингибитором кальциневрина (такролимус) в сочетании с ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы (микофенолата мофетил).

К третьим суткам лабораторное исследование определило гемоглобин на цифрах 88 г/л (120–160), эритроциты – $2,8 \times 10^{12}/л$ (3,9–5), лейкоциты – $10,5 \times 10^9/л$ (3,9–9), креатинин – 213 ммоль/л (62–115), мочевину – 15 ммоль/л (1,7–8,3). При анализе мочи удельный вес составил 1,03 (1,01–1,025), белок – 3,27 г/л (0–0,1), эритроциты – до 9168 в поле зрения, лейкоциты – 23 в поле зрения. У пациента сохранялась полиурия с суточным диурезом до пяти литров. При традиционном послеоперационном течении следующим этапом 19.10.2022 г. выполнили удаление стента. Кроме того, пациенту провели пластику вентральной грыжи, возникшей

в проекции послеоперационного рубца после оперативного вмешательства.

Спустя две недели гладкого течения лабораторные анализы установились на цифрах: гемоглобин – 99 г/л, эритроциты – $3,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $9,4 \times 10^9/л$, креатинин – 130 ммоль/л, мочевина – 10,4 ммоль/л. В общем анализе мочи определили удельный вес – 1,03 (1,01–1,025), белок на цифрах 0,166 г/л (0–0,1), эритроциты – 13 в поле зрения, лейкоциты – 27 в поле зрения. Количество выделяемой мочи приблизилось к нормурии (2,2 литра/сутки). Ультразвуковым исследованием (УЗИ) с дуплексным сканированием левой подвздошной области оценили трансплантат размерами 110 × 50 × 55 мм, объемом до 155 см³ с четким ровным контуром. Кортикальное вещество почки имело однородную структуру, обычной экзогенности. Толщина почечной паренхимы составила 15 мм, размер чашечно-лоханочной системы до 10 мм. Сосудистые анастомозы проходимы. Кровоток общей почечной артерии на уровне устья Vs – 100 см/сек, RI – 0,76 у. е.; сегментарных артерий Vs – 53 см/сек, RI – 0,67 у. е. Кровоток в режиме венозного окрашивания полный, фазный. Структура и кровоток трансплантата были оценены как в пределах допустимых значений.

Спустя месяц клинические анализы составили: гемоглобин – 106 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $9,7 \times 10^9/л$, креатинин – 93 ммоль/л, мочевина – 6,7 ммоль/л. В общем анализе мочи удельный вес составил 1,02 (1,01–1,025), белок на цифрах – 0,099 г/л (0–0,1), лейкоциты – 6 в поле зрения. Диурез адекватный. Продолжали проводить многокомпонентную иммуносупрессивную терапию с индивидуальным подбором Такролимуса, Метилпреднизолона и Микрофенлата мефетила, которую пациент переносил хорошо. Контрольная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастом определила функционирующую трупную почку с удовлетворительным кровотоком (рис. 1), подтвержденным УЗИ-исследованием, поэтому больного выписали в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение.

Спустя два месяца после пересадки трупной почки у пациента появилась распирающая боль в области имплантата, повысилась температура, снизился диурез, появилась стойкая лейкоцитурия. Проведенное клиническое, лабораторное обследование, УЗИ-диагностика, МСКТ-сканирование с контрастным веществом установили нарушение проходимости мочеточника трансплантата (рис. 2).

Пациенту выполнили оперативное вмешательство с ревизией структур имплантата и установили причину (перегиб мочеточника вследствие избыточной длины) провели реконструкцию пузырно-мочеточникового анастомоза и сформировали новое устье по типу «двустволки». В раннем послеоперационном периоде отмечено длительное подтекание мочи по дренажам с формированием затеков в ретровезикальное пространство. Мочевые затеки устранены пункционным методом под

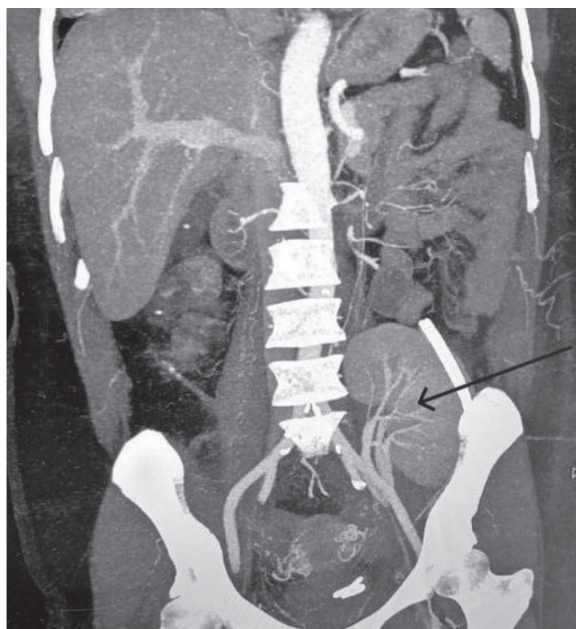


Рис. 1. МСКТ-изображение живота пациента в фронтальной проекции с контрастированием (артериальная фаза): почечный трансплантат определяется на наружной подвздошной артерии, равномерное накопление контрастного вещества в почке плотностью до 107 HU, паренхима однородной структуры (стрелка).

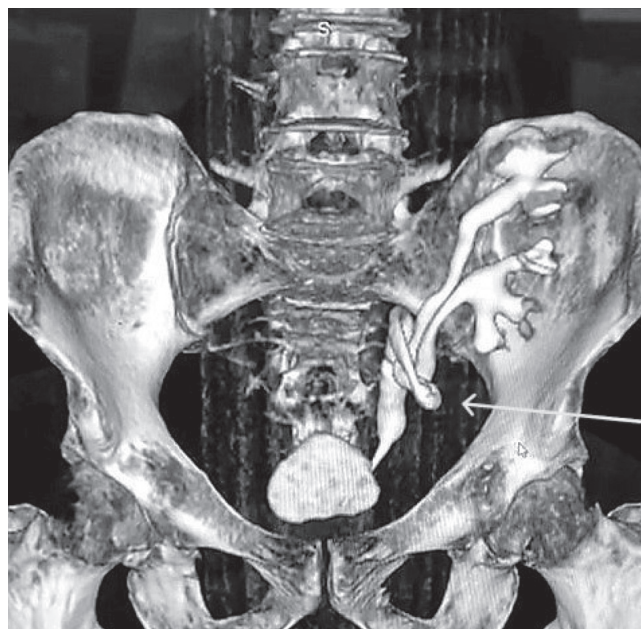


Рис. 2. МСКТ-изображение (реконструкция) малого таза пациента в фронтальной проекции с контрастированием (нефрографическая фаза): заполнение чашечно-лоханочной системы, мочеточника, мочевого пузыря; перегиб в области слияния удвоенного мочеточника (стрелка).

контролем УЗИ. Через две недели у больного удалили стент мочеточника. Клинико-лабораторные показатели пришли в норму. Структура и кровоток трансплантата в допустимых пределах, поэтому стационарное лечение закончено с хорошим эффектом.

Спустя 4 месяца пациент вновь обратился с затруднением оттока мочи. Кроме того, появились распирающие боли в области пересаженной почки, субфебрильная температура. Ультразвуковое исследование подтвердило наличие гидронефроза, а рентген-диагностика с контрастным веществом выявила облитерацию пузырно-мочеточникового соустья. Пациенту в стационаре наладили адекватный отток мочи пункционной нефростомой под контролем УЗИ (рис. 3).

Формирование стриктуры анастомоза потребовало повторной коррекции и устранения стеноза, что достигнуто путем иссечения культи мочеточника и формированием нового антирефлюксного соустья на единой площадке из двух мочеточников трансплантата. Пройдемость мочеточников восстановлена, клинические анализы вернулись к удовлетворительным цифрам. Параллельно у пациента установлен сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсация, который потребовал дополнительной коррекции терапии.

Обследование пациента через год установило наличие у трансплантата удовлетворительного кровотока и адекватного диуреза (до 1,5 литра/сутки), отсутствие клиники почечной недостаточности и признаков имплантационного конфликта. Иммуносупрессивная терапия сбалансирована.

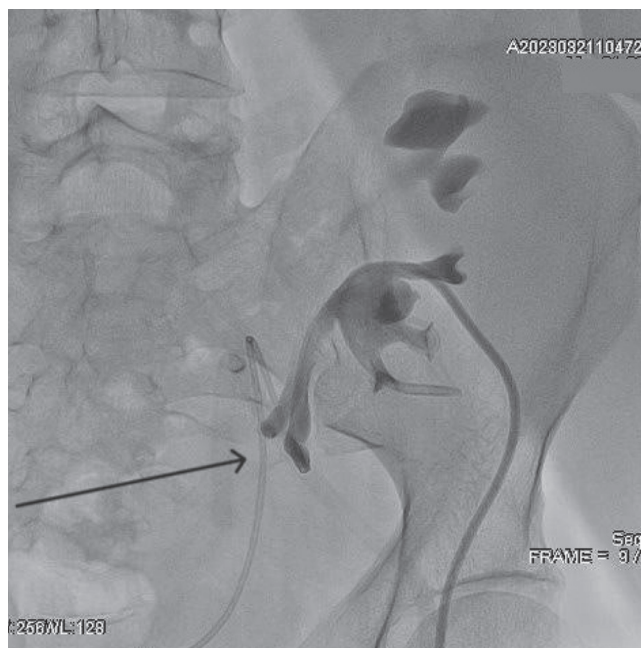


Рис. 3. Рентгенограмма чашечно-лоханочной системы при антеградной пиелоуретерографии. Мочеточники расширены и деформированы, нарушение проходимости пузырно-мочеточникового соустья (стрелка).

Представленный клинический пример лечения пациента с пересаженной удвоенной почкой демонстрирует этапность ведения с периода подготовки трансплантата до нормализации работы органа. На разных

ступенях послеоперационного периода хирурги трансплантологи столкнулись с несколькими проблемами: возникновение послеоперационной вентральной грыжи, что согласно данным литературы может достигать 14% случаев; затем развитие стеноза мочеточникового соустья, которое встречается до 11% трансплантаций [5, 6]. Известно, что основной причиной раннего возникновения сужения мочеточникового анастомоза остаются технические погрешности, а в позднем периоде (более полугода) является поствоспалительный или ишемический фиброз. Представленный клинический случай демонстрирует сочетанную причину осложнения, которая обусловлена рисками выбора потенциально «скомпрометированного» органа – удвоенной почки. Детальное обследование реципиента и тщательный подбор донорского органа остается залогом хорошей результативности пересадки. Однако рост количества пациентов, ожидающих пересадку почки, отсутствие перспектив в достаточном количестве и качестве донорского материала неизбежно ведет к расширению критериев отбора органов для трансплантации. Алгоритм ведения пациентов от доноров с расширенными критериями нуждается в разработке и дальнейшем изучении.

Заключение

Пороки удвоения почек и мочеточников не являются противопоказанием для трансплантации органа, однако нуждаются в коррекции аномалии во время или после пересадки и разработки индивидуального плана дальнейшего ведения пациента.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ШИВ

Сбор и обработка материала – ЕТС, АМВ

Написание текста – БСА

Литература / References

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение

- регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):8–34. [Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(2):8–34 (In Russ.)]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):702–20. doi: 10.1093/ckj/sfz011
3. Mahillo B, Carmona M, Álvarez M, Noel L, Matesanz R. Global Database on Donation and Transplantation: goals, methods and critical issues (www.transplant-observatory.org). *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27(2):57–60. doi: 10.1016/j.trre.2013.01.001
4. Hevia V, Gómez V, Hevia M, Lorca J, Santiago M, Dominguez A, Álvarez S, Díez V, Gordaliza C, Burgos FJ. Troubleshooting Complex Vascular Cases in the Kidney Transplant Recipient: Vascular Anomalies, Challenging Vessel Diseases, and Procedural Disasters. *Curr Urol Rep*. 2020;21(1):7. doi: 10.1007/s11934-020-0958-5. PMID: 32020365
5. Wood-Trageser MA, Xu Q, Zeevi A, Randhawa P, Lesniak D, Demetris AJ. Precision transplant pathology. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(4):412–9. doi: 10.1097/MOT.0000000000000772
6. Готье С.В., О.Е. Гичкун, С.В. Головинский Трансплантология и искусственные органы: учебник. Москва: *Лаборатория знаний*, 2022. [Gautier SV, Gichkun O.E., Golovinskij S.V. Transplantology and artificial organs: A textbook. Moscow: *Laboratoriya Znaniy Publ.*; 2022 (In Russ.)].
7. Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербак Е.О., Кантария Р.О. Посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов ренального трансплантата: опыт одного центра. *Нефрология*. 2017;21(6):20–8. [Prokopenko EI, Vatazin AV, Shcherbakova EO, Kantariya RO. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: single center experience. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(6):20–8 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-20-28
8. Хаджибаев Ф.А., Шарипова В.Х., Султанов П.К. Анализ осложнений после родственной трансплантации почки: опыт одного центра. *Трансплантология*. 2021;13(1):63–73. [Khadjibaev FA, Sharipova VKh, Sultanov PK. Analysis of complications after living-related kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(1):63–73 (In Russ.)]. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-1-63-73
9. Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, Pascual M, Muller YD, Longchamp A, Bhati C, Buhler LH, Maluf DG, Meier RPH. Xenotransplantation: A New Era. *Front Immunol*. 2022;9:13:900594. doi: 10.3389/fimmu.2022.900594
10. Mahmud N, Serper M. Rethinking Transplant Quality: New Performance Measures and Wait-List Prioritization. *Liver Transpl*. 2020;26(12):1564–5. doi: 10.1002/lt.25914

УДК 616.936-08(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-86-89



Малярия в Приморском крае с описанием случая эффективной терапии

А.Ф. Попов^{1,2,6}, С.Л. Колпаков², Г.А. Захарова³, А.В. Ермоленко⁴, В.И. Верхотурова⁵,
М.В. Павлюк⁵, О.В. Гафарова⁵, О.Н. Лихонина⁵, Н.С. Туманова¹, О.С. Фрол¹

¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

³ Центр гигиены и эпидемиологии по Приморскому краю, Владивосток, Россия

⁴ ФНЦ биоразнообразия наземной биоты востока Азии, Владивосток, Россия

⁵ Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

⁶ Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ, Владивосток, Россия

На территории Приморского края с 1997 по 2024 г. отмечено 64 случая малярии, из них 2 закончились летальным исходом, причинами которого стали позднее обращение пациентов и несвоевременно начатая терапия. Тропическая малярия регистрировалась чаще ($51,5 \pm 12,2\%$), чем трехдневная ($45,3 \pm 12,2\%$). Территории риска по заражению малярией – Юго-Восточная Азия, Африка и ближнее зарубежье. Граждане России, посетившие эндемичные по малярии страны в качестве туристов или сотрудников отечественных и иностранных компаний, составили 86% заболевших. Малярия диагностирована преимущественно у мужчин ($92,2 \pm 6,6\%$). В статье приводится клиническое описание тяжелого случая завозной тропической малярии с благополучным исходом.

Ключевые слова: малярия, трехдневная, тропическая, завозная, клинический случай

Поступила в редакцию: 21.12.2024. Получена после доработки: 17.01.2025. Принята к публикации: 30.01.2025

Для цитирования: Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Захарова Г.А., Ермоленко А.В., Верхотурова В.И., Павлюк М.В., Гафарова О.В., Лихонина О.Н., Туманова Н.С., Фрол О.С. Малярия в Приморском крае с описанием случая эффективной терапии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:86–89. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-86-89

Для корреспонденции: Туманова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0002-5801-446X, тел.: +7 (904) 628-09-35, e-mail: tumanova.ns@dvfu.ru

Malaria in Primorsky Krai: A case of effective therapy

A.F. Popov^{1,2,6}, S.L. Kolpakov², G.A. Zakharova³, A.V. Ermolenko⁴, V.I. Verkhoturova⁵, M.V. Pavlyuk⁵,
O.V. Gafarova⁵, O.N. Likhonina⁵, N.S. Tumanova¹, O.S. Frol¹

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

³ Center for Hygiene and Epidemiology in the Primorsky Krai, Vladivostok, Russia

⁴ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

⁵ Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia

⁶ Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine MO RF, Vladivostok, Russia

In Primorsky Krai, 64 malaria cases were registered from 1997 to 2024. Two of them were with a fatal outcome, the reasons for which were delay by patients in seeking medical attention and untimely therapy. Tropical malaria was registered more frequently ($51.5 + 12.2\%$) than vivax malaria ($45.3 + 12.2\%$). The risk areas for malaria infection are Southeast Asia, Africa, and Russia's neighboring states. Russian citizens who visited malaria-endemic countries as tourists or employees of domestic and foreign companies constituted 86% of the cases. Malaria was diagnosed predominantly in men ($92.2 + 6.6\%$). This paper presents a clinical case of severe imported tropical malaria with a favorable outcome.

Keywords: malaria, vivax malaria, tropical malaria, imported malaria, clinical case

Received 12 December 2024; Revised 17 January 2025; Accepted 30 January 2025

For citation: Popov A.F., Kolpakov S.L., Zakharova G.A., Ermolenko A.V., Verkhoturova V.I., Pavlyuk M.V., Gafarova O.V., Likhonina O.N., Tumanova N.S., Frol O.S. Malaria in Primorsky Krai: A case of effective therapy. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:86–89. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-86-89

Corresponding author: Natalia S. Tumanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the School of Medicine and Life Sciences of the Far Eastern Federal University (10 Ajax, Russian Island, Primorsky Krai, Vladivostok, 690922, Russia); ORCID: 0000-0002-5801-446X, phone: +7 (904) 628-09-35, e-mail: tumanova.ns@dvfu.ru

В России с 60-х годов XX века местные случаи малярии встречаются очень редко, и страна носит статус «свободной от малярии». Однако при несоблюдении мер профилактики на территориях эндемичных стран во время туристических и рабочих поездок возможно заражение. За последние 5 лет в Российской Федерации зарегистрировано 511 завозных случаев малярии. Показатель летальности заболевших достиг 4,5% [1].

В Приморском крае с 1997 по 2024 год выявлено 64 больных малярией. В двух случаях позднего обращения за медицинской помощью при тяжелой клинике болезнь закончилась летальным исходом (3,1%) [2, 3]. Таким образом, в Приморском крае средний риск завоза составляет 2,4 случая в год со значимой вероятностью летального исхода при наличии отягчающих факторов.

В этиологической структуре диагностированных за 27 лет в Приморском крае больных выявлено 29 случаев трехдневной малярии ($45,3 \pm 12,2$; $q \leq 0,05$), 33 случая тропической малярии ($51,5 \pm 12,2$; $q \leq 0,05$), а в двух случаях вид плазмодия установить не удалось ($3,1 \pm 4,3$; $q \leq 0,05$).

Трехдневная малярия завозилась из Азербайджана, Таджикистана, Индии, КНДР и Индонезии (рис. 1а). Тропическая малярия ввозилась из Нигерии, Центральноафриканской Республики, Папуа – Новой Гвинеи и Индонезии (рис. 1б).

В целом наибольшее число случаев малярии «импортировано» из Нигерии ($26,6 \pm 10,8\%$), Центральноафриканской Республики ($18,8 \pm 9,6\%$) и Азербайджана ($12,5 \pm 8,1$) [4].

Из общего числа заболевших $85,9 \pm 8,5\%$ ($q \leq 0,05$) представляют российские граждане, посещавшие зарубежные страны в качестве туристов, а также работники отечественных и иностранных компаний. Остальные $14,1 \pm 8,5\%$ ($q \leq 0,05$) составляли студенты из стран Юго-Восточной Азии и Африки и трудовые мигранты

из стран ближнего зарубежья. Эпидемиологические исследования показали, что инфицирование возникало вследствие несоблюдения мер профилактики трудовыми мигрантами в период проживания или посещения страны-донора, либо из-за нарушения схемы химио-профилактики туристами и лицами, посещающими эндемичные территории.

Возраст больных малярией в Приморском крае колеблется от 20 до 52 лет. Среди заболевших мужчины составляют $92,2 \pm 6,6\%$, женщины – $7,8 \pm 6,6\%$ ($q \leq 0,05$). Малярия диагностируется круглогодично, что определяет необходимость осуществления дифференциальной диагностики с учетом сезонности эндемичных для Приморья лихорадочных заболеваний.

Цель настоящего исследования – актуализировать проблему малярии в условиях глобализации эпидемического процесса, установить риски завоза инфекции и на основании этого повысить эффективность клинико-диагностической и лечебной работы.

Клинический случай

Приводим выписку из истории болезни пациента М., 35 лет, который поступил в Краевую клиническую инфекционную больницу (ККИБ) 13 октября 2024 года. Предъявлял жалобы на озноб, высокую температуру, выраженную головную боль, рвоту 1–2 раза в сутки на высоте лихорадки. Больной указал дату заболевания – 7 октября 2024 года. Начальные симптомы – лихорадка, потливость, подъем температуры до $38,5^\circ\text{C}$. Принимал жаропонижающие препараты и отмечал кратковременные периоды снижения температуры. При обострении температура поднималась до $38\text{--}39,5^\circ\text{C}$, сопровождалась ознобом, потливостью, слабостью.

12 октября с жалобами на острое заболевание вызвал бригаду скорой помощи. Доставлен

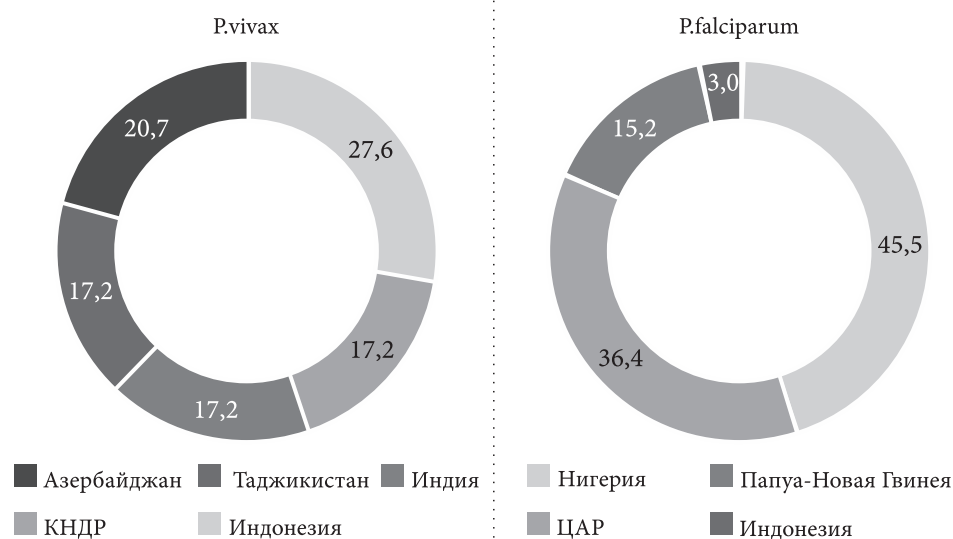


Рис. 1. Страны-доноры малярии для жителей Приморского края [2, 3].

во Владивостокскую клиническую больницу № 1. При рентгенологическом обследовании исключена пневмония. При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение печени и селезенки. Кожные покровы больного желтушные. Общее исследование крови показало анемию и тромбоцитопению. При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что пациент с 2022 года периодически по работе выезжал в заграничные командировки в Центральную Африку. Химиопрофилактику малярии проводил нерегулярно. В госпитале по месту работы в Африке лечился от малярии не менее трех раз. Последний – в июле 2024 года. Направлен в ККИБ с подозрением на малярию.

При поступлении: температура 38,9 °С, умеренная желтушность и бледность кожных покровов, иктеричность склер. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует дыхании, частота дыхания 20 в мин, SpO₂ – 99%. Дыхание в легких везикулярное, проводится равномерно. Артериальное давление – 105/65 мм рт. ст., тоны сердца ясные, пульс – 110 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень из-под реберной дуги выступает на 2,5–3,0 см, край безболезненный, слегка уплотнен. Пальпировался нижний полюс селезенки на 2,0 см ниже реберной дуги, уплотнен. Стул оформленный, 1 раз в сутки, без патологических примесей, диурез снижен.

В клиническом анализе крови: Нв – 91 г/л, эритроцитов – $3,04 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов – $3,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – 135×10^9 /л, СОЭ – 62 мм/час. Общий билирубин – 76,2 мкмоль/л, прямой – 46 мкмоль/л, АЛАТ – 42 ЕД/л, АСАТ – 69 ЕД/л, мочевины – 11,5 ммоль/л, креатинин – 130 мкмоль/л. В толстой капле и мазке крови обнаружены *P. falciparum* +++ (5000 кольцевидных трофозоитов в 1 мкл крови, единичные гаметоциты). В общем анализе мочи альбуминурия (3 г/л), гематурия (10–15 эритроцитов в поле зрения). На основе клиники, эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований установлен диагноз тропическая малярия.

В связи с тяжелым течением, наличием полиорганной недостаточности и высокой паразитемией больной помещен в палату интенсивной терапии. Проведено этиотропное лечение: в первый день гидроксихлорхин 800 мг, далее в течение 5 дней по 400 мг в сутки во время приема пищи. На третий день присоединяется лечение мефлохином 1,5 г в два приема. Антибактериальная (цефтриаксон 2,0 г), дезинтоксикационная и симптоматическая терапия дополняли схему лечения.

На фоне проводимых мероприятий температура снижалась и 18 октября 2024 года нормализовалась. Однако паразитемия сохранилась на низком уровне: до 20 трофозоитов в 1 мкл, единичные гаметоциты. Обнаружение *P. falciparum* через 5 дней от начала терапии свидетельствовало о его резистентности к противомалярийным препаратам. Поэтому в схему лечения

добавлена комбинация дигидроартезинина и пиперахина в течение 3 дней. Это привело к элиминации плазмодиев из крови. Нормализовались клинические и биохимические показатели, размеры печени и селезенки уменьшились. На 7-е сутки лечения был получен положительный результат иммуноблоттинга на ВИЧ-инфекцию.

Диагноз: тропическая малярия, тяжелое рецидивирующее течение, осложненная печеночно-почечной недостаточностью, анемией; с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Через 10 дней терапии с улучшением пациент выписан для дальнейшего обследования и лечения в СПИД-центре.

Заключение

Малярия – социально значимая инфекция, которую в России ликвидировали благодаря большому объему лечебных (на источники инфекции) и профилактических мероприятий. Однако при завозе с эндемичных территорий, несвоевременной диагностике она характеризуется тяжелой клиникой с летальными исходами. Возникает эпидемическая опасность формирования местных случаев. Отличить малярийную лихорадку и выбрать адекватную тактику лечения медицинским специалистам позволяет своевременная квалифицированная клиническая диагностика с учетом эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. В конечном счете она снижает тяжесть болезни, предотвращает смертельные исходы и устраняет возможность распространения.

Представленный клинический случай показал неадекватную химиопрофилактику в период пребывания в эндемичном очаге, позднее обращение за медицинской помощью, тяжелое течение малярии на отягощенном преморбидном фоне. Эффективность своевременной диагностики и адекватное лечение определили позитивную динамику лечения малярии у данного пациента.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПАФ, КСЛ
Сбор и обработка материала – ЗГА, ФОС, ЛОН, ГОВ, ПМА

Обработка источников литературы – ЗГА, ВВИ, ТНС

Написание текста – ПАФ, КСЛ, ЕСВ

Редактирование – ПАФ, КСЛ, ТНС

Литература / References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная

- служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024; 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2024; 364 (In Russ.)].
2. Полежаева Г.Ц., Скурихина Ю.Е., Дзюба Г.Т., Терещенко О.О., Решетняк Е.А. Малярия. Эпидемиологические особенности в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3;57–9. [Polezhaeva GTs, Skurikhina YuE, Dzyuba GT, Tereshchenko OO, Reshetnyak EA. Malaria. Epidemiological features in Primorsky Territory. *Pacific Medical Journal*. 2019;3:57–9. (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.57-59
3. Попов А.Ф. Малярия / А.К. Токмалаев; А.Ф. Попов – Владивосток : Медицина ДВ, 2014; 120 с. [Popov AF. Malaria / A. K. Tokmalaev; A.F. Popov – Vladivostok: Meditsina DV, 2014; 120 p. (In Russ.)].
4. Попов А.Ф., Баранова А.М., Токмалаев А.К., Коженикова Г.М. Малярия. Клиническая, лабораторная, эпидемиологическая диагностика и лечение. Под редакцией Сергиева В.П. М: Изд.МИА. 2018; 264 с. [Popov AF, Baranova AM, Tokmalaev AK, Kozhevnikova GM. Malaria. Clinical, laboratory, epidemiological diagnostics and treatment. Edited by Sergiev V.P. M: Izd. MIA. 2018; 264 p. (In Russ.)].

УДК 616.99-002.954

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-90-93



Очаговая форма клещевого энцефалита на фоне острого нарушения мозгового кровообращения

П.П. Калинин^{1,2}, А.Ф. Попов^{1,3,4}, Д.П. Калинин², В.А. Иванис⁴, М.И. Егорова², А.Ю. Чернякова², Н.С. Туманова¹

¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

² Военно-морской клинический госпиталь 1477 Министерства обороны, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, Владивосток, Россия

⁴ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Актуальность проблемы клещевого энцефалита (КЭ) обусловлена обширной зоной географического распространения и большим разнообразием клинических вариантов заболевания: от стертых (лихорадочных) до тяжелых менингоэнцефалитических форм, приводящих к инвалидизации. На Дальнем Востоке России инфекционный процесс при КЭ с разной степенью тяжести вызывают штаммы только дальневосточного субтипа, которые вариabельны по параметрам как биологической, так и молекулярно-генетической характеристики, отличающиеся более тяжелым и выраженным поражением центральной нервной системы. Приведен необычный случай полиоэнцефаломиелитической формы КЭ: инициальный прогредиентный непрерывно прогрессирующий вариант с клиникой выраженного периферического тетрапареза, пареза мышц плечевого пояса и диафрагмы, поражения черепных нервов бульбарной группы (9, 10 и 12 пар). Особенности клиники обусловлены длительным вынужденным пребыванием пациента на искусственной вентиляции легких на фоне дебюта острого нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, полиоэнцефаломиелитическая форма, клинический случай

Поступила в редакцию: 25.11.2024. Получена после доработки: 02.12.2024. Принята к публикации: 10.02.2025

Для цитирования: Калинин П.П., Попов А.Ф., Калинин Д.П., Иванис В.А., Егорова М.И., Чернякова А.Ю., Туманова Н.С. Очаговая форма клещевого энцефалита на фоне острого нарушения мозгового кровообращения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:90–93. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-90-93

Для корреспонденции: Туманова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0002-5801-446X, тел./+7 (904) 628-09-35, e-mail: tumanova.ns@dvfu.ru

Focal form of tick-borne encephalitis affected by acute cerebrovascular disorders

P.P. Kalinskiy^{1,2}, A.F. Popov^{1,3,4}, D.P. Kalinskiy², V.A. Ivanis⁴, M.I. Egorova², A.Y. Chernyakova², N.S. Tumanova¹

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian

² Naval Clinical Hospital 1477 of the Ministry of Defense, Vladivostok, Russian

³ Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian

⁴ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian

The relevance of the problem of tick-borne encephalitis (TBE) is explained by its vast geographical distribution and a wide variety of its clinical diseases, from inapparent (febrile) infections to severe meningoencephalitic forms leading to disability. In the Russian Far East, the infectious process of TBE with varying degrees of severity is caused by strains of the Far Eastern subtype only, which are variable in parameters of both biological and molecular-genetic characteristics and characterized by more severe and pronounced damage to the central nervous system. We present a unique case of polioencephalomyelitic TBE form, i.e., an initial progredient continuously progressive variant with the clinic of pronounced peripheral tetraparesis, paresis of shoulder girdle and diaphragm muscles, and lesions of cranial bulbar nerves (9, 10 and 12 pairs). The features of the clinic are explained by the patient's prolonged forced stay on artificial ventilation at the onset of acute cerebral circulatory failure.

Keywords: tick-borne viral encephalitis, polioencephalomyelitis, clinical case

Received 25 November 2024; Revised 2 December 2024; Accepted 2 February 2025

For citation: Kalinskiy P.P., Popov A.F., Kalinskiy D.P., Ivanis V.A., Egorova M.I., Chernyakova A.Y., Tumanova N.S. Focal form of tick-borne encephalitis affected by acute cerebrovascular disorders. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:90–93. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-90-93

Corresponding author: Natalia S. Tumanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the School of Medicine and Life Sciences of the Far Eastern Federal University (10 Ajax, Russian Island, Vladivostok, 690922, Primorsky Krai, Russia); ORCID: 0000-0002-5801-446X; phone: +7 (904) 628-09-35; e-mail: tumanova.ns@dvfu.ru

В Приморском крае ежегодно по поводу присасывания клещей обращаются от 6 до 8 тысяч человек во всех 30 административных территориях [1, 2]. Экстренная иммунопрофилактика охватывает до 80% обратившихся и требует значительных материальных затрат [3]. Поэтому проблема профилактики и ранней диагностики клещевого энцефалита (КЭ) не теряет своей актуальности. В настоящей работе описан клинический случай редко регистрируемой формы КЭ, возникшей вследствие игнорирования вакцинации.

Клинический случай

У пациента П., 45 лет, 03.07.23 г. внезапно на фоне полного здоровья без видимой причины возник генерализованный судорожный приступ с кратковременной потерей сознания. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в КГБУЗ «Хасанская центральная районная больница». При осмотре врачом диагностировано снижение силы в левой верхней конечности до 3 баллов, нарушение речи. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, патологии не выявлено. Учитывая внезапно возникший эпизод пароксизмального расстройства сознания, очаговую неврологическую симптоматику, гипертоническую болезнь и атеросклероз брахиоцефальных артерий в анамнезе, выставлен диагноз – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Отсутствие рентгенологических изменений на КТ объяснено непродолжительным периодом заболевания (исследование выполнено через 90 минут с момента первых симптомов). По согласованию с региональным сосудистым центром проведена тромболитическая терапия, после проведения которой речь восстановилась, парез в левой руке уменьшился до 4 баллов. Пульс – 74 удара в минуту, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст., по органам и системам без особенностей. Через сутки с момента заболевания пациент предъявил жалобы на снижение силы в руках, общую слабость. При дополнительном сборе анамнеза установлено, что 26.06.2023 г. и 28.06.2023 г. находился в лесу, было присасывание двух клещей, которых удалил самостоятельно, за медицинской помощью не обращался. Ранее от КЭ не прививался, проживал на Камчатке.

С диагностической целью 04.07.23 г. выполнена люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, реакция Панди ++, белок 0,549 г/л, цитоз – 26 кл/мл, лимфоциты – 21%, нейтрофилы – 79%. 05.07.23 г. повысилась температура тела до 38,5 °С, усилился парез в руках до 3 баллов, появилось незначительное снижение силы в мышцах плечевого пояса, усилилась общая слабость. Состояние продолжало прогрессивно ухудшаться. Иммуноферментный анализ (ИФА) на клещевые инфекции выявил положительную IgM на КЭ, КП – 13,7, IgG отрицательные, ИФА на клещевой боррелиоз, моноцитарный эрлихиоз, анаплазмоз – отрицательные.

06.07.23 г. на фоне сохраняющейся гипертермии появилась многократная рвота, нарастал парез мышц плечевого пояса и верхних конечностей, появились

дыхательная недостаточность, снижение уровня сознания до оглушения. Проводилась комплексная терапия, включающая введение 16 мл противоклещевого иммуноглобулина в течение суток. Учитывая сроки заболевания, отсутствие вируса в ликворе и крови иммунотерапия прекращена 08.07.23 г.

07.07.2023 г. в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью и снижением уровня сознания до комы I, переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), для дальнейшего лечения реанимобилем на аппарате ИВЛ переведен в центральное лечебное учреждение ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ. При поступлении состояние тяжелое. Сознание на уровне комы 2. ИВЛ осуществлялась через интубационную трубку. Лицо симметричное. Зрачки округлой формы. D = S = 3 мм. Фотореакция не вызывается. Диффузная мышечная гипотония и арефлексия. Менингеальные знаки не определялись. Тоны сердца ясные. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., пульс 88 ударов в минуту. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижней доле правого легкого. Живот мягкий, безболезнен. Моча выводилась через уретральный катетер. Выполнено контрольное КТ головного мозга – выявлены ишемические изменения на уровне базальных ядер с обеих сторон.

Повторная спинномозговая пункция от 07.07.23, ликвор бесцветный, прозрачный, реакция Панди ++, белок – 0,33 г/л, цитоз – 78³ клеток/мл, лимфоциты – 82%, нейтрофилы – 18%, методом ПЦР РНК вируса клещевого энцефалита не определялась. В клиническом анализе крови Нв-136 г/л, эритроциты – 4,1*10¹²/л, гематокрит – 40%, тромбоциты – 187*10⁹/л, креатинин – 79 мкмоль/л, мочевины – 8,5 ммоль/л, общий билирубин – 16 мкмоль/л, АЛАТ – 16 ЕД/л, АСАТ – 17 ЕД/л, общий белок – 63 г/л, альбумин – 30,3 г/л, СРБ – 51 мг/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л, Na – 135 ммоль/л, хлор – 94 ммоль/л, АЧТВ – 68, прокальцитонин – менее 0,05 нг/мл. На КТ органов грудной клетки признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии, хронического трахеобронхита. УЗИ органов брюшной полости: минимальная гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, наличие небольшого количества свободной жидкости в плевральной полости справа. Эхокардиография: атеросклеротическое поражение стенок аорты, створок митрального клапана. Аортальная недостаточность 1-й степени. Митральная недостаточность 2-й степени. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Нарушение диастолической функции левого желудочка по гипертрофическому типу. Установлен диагноз клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма (укус клещей 26–28.06.23 г., ИФА на КЭ IgM положительная), тяжелое течение. ИФА на КЭ от 12.07.23: IgM положительные, КП – 12,8, IgG – слабоположительные. Осложнение: Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Сатурация (SpO₂) – 90%. Моча выводилась по уретральному катетеру. Продолжалась интенсивная терапия, антибактериальное лечение.

15.07.2023 г. гипертермия уменьшилась до субфебрильной, уровень сознания – сопор, проявления пневмонии купированы, нормализовалась сатурация, но дыхание оставалось ослабленным в нижних долях обоих легких, определялись проводные сухие хрипы. Из трахеобронхиального дерева выделялось большое количество густой слизистой мокроты, требующей необходимости регулярного проведения санации. Продолжалась респираторная поддержка через трахеостомическую трубку аппаратом Hamilton C1 в режиме Spont с параметрами: $\text{FiO}_2 = 0,35$; PEEP = 10 см H_2O , PS = 15 см, на этом фоне ЧД 14–20 в минуту, $\text{Vt} = 600\text{--}800$ мл, EtCO_2 mm Hg, $\text{SpO}_2 = 97\text{--}100\%$. При дальнейшем наблюдении наступило восстановление сознания до ясного, однако в неврологическом статусе сохранялись выраженные нарушения функции нервной системы в виде вялого тетрапареза до 2 баллов в руках и 3 баллов в ногах, вялого пареза, снижения силы мышц плечевого пояса, дыхательной мускулатуры и ослабления диафрагмального дыхания. С целью продолжения ИВЛ проведена трахеостомия. С 15.07.2023 г. до 08.10.2023 г. пациент находился на ИВЛ. Состояние расценивалось как тяжелое с незначительной, медленной положительной динамикой.

С 09.10.2023 г. состояние средней тяжести, пациент стал дышать самостоятельно в дневное время с подачей кислорода через импровизированный «искусственный нос» с теплообменником, сохраняя уровень сатурации $\text{SpO}_2 = 95\text{--}97\%$. В ночное время уровень сатурации снижался до 90–93% и возобновлялась респираторная поддержка аппаратом Hamilton C1. Энтеральное питание проводилось по назогастральному зонду.

31.10.2023 г. переведен на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку с теплообменником, питание самостоятельное с помощью медицинского персонала. Моча выводилась по уретральному катетеру. В крови сохранялись IgM, выросли IgG к вирусу клещевого энцефалита.

Проведено лечение: режим – 1. Диета – нутриэн, стол 15 протертый, противоклещевой иммуноглобулин, антибиотики (меропенем, моксифлоксацин, цефепарзон + сульбактам), антикоагулянты (эноксапарин), муколитики, нейрометаболиты (цитиколин, церебролизин), статины, гастропротекторы, глюкокортикостероиды, трансфузия эритроцитарной массы, симптоматическая терапия, санационная трахеобронхоскопия, лечебная физкультура.

При выписке сознание ясное. В пространстве, времени и собственной личности ориентирован правильно. Зрачки округлой формы. Фотореакции живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объеме. Реакция на конвергенцию с аккомодацией сохранена. Диплопии, нистагма нет. Речь сохранена, но полная, объективная оценка затруднена из-за наличия трахеостомы. Сглаженность левой носогубной складки, левая глазная щель шире справа из-за умеренного левостороннего прозопареза. При зажмуривании лагофthalm слева до 5 мм. Зрачки с живыми

симметричными фотореакциями. Движения глазных яблок в полном объеме. Глотание и фонация сохранены. Язык по средней линии. Гипотрофия грудных мышц, надостной, подостной с двух сторон, мышц шеи, $S > D$. Мышечный тонус в конечностях снижен, $D = S$. Мышечная сила в проксимальных отделах верхних конечностей – 1–2 балла, дистально – 2–3 балла. Мышечная сила в нижних конечностях: справа дистально и проксимально 4 балла, слева проксимально в сгибателях 2 балла, в разгибателях 3 балла. Глубокие рефлексы с рук не вызываются, $D = S$. Глубокие рефлексы с ног: слева выше, чем справа. Патологических пирамидных кистевых рефлексов нет. Патологический пирамидный стопный рефлекс Бабинского слева. Поверхностные брюшные рефлексы не вызываются. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не предъявляет. Симптомов натяжения нервов нет. Координаторные пробы с конечностями (пальценосовую, пальце-молоточковую, пяточно-коленную) оценить невозможно из-за выраженного пареза. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов: функционирующий мочевого катетер, дефекация в подгузник. Стационарное лечение составило 151 день.

Выписной диагноз: Хронический клещевой вирусный энцефалит, инициальный прогрессивный непрерывно прогрессирующий вариант, полиоэнцефаломиелитическая форма с развитием вялого, преимущественно верхнего, глубокого тетрапареза, левостороннего периферического прозопареза, бульбарного, псевдобульбарного синдромов, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, тяжелого течения, стадия прогрессирования. Сопутствующие заболевания: Цереброваскулярная болезнь. Ранний восстановительный период острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (атеротромботический подтип по TOAST) в бассейне правой средней мозговой артерии от 03.07.2023 г. с развитием незначительно выраженного левостороннего гемипареза. Правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Причины развития хронической формы КЭ составляют способность вируса КЭ к длительной персистенции, нейротропность и репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта, диффузность распространения вируса в нервной системе, измененная иммунная реактивность организма в целом [4–6]. Хронический КЭ – редкая и не в полной мере изученная патология, при которой организм не в состоянии полностью избавиться от вируса. Вирус остается в центральной нервной системе, преимущественно в моторных структурах, поддерживая в них дегенеративно-воспалительный процесс [6]. Клинический случай характеризовался ярким клиническим началом в виде общепаразитарной и неврологической симптоматики с последующим прогрессивно-ремиттирующим течением, приведшим к инвалидизации молодого мужчины. Аналогичных случаев последние годы в Приморском крае не регистрировалось.

Обременяющими факторами такого течения КЭ явились отягощенный преморбидный фон, повышенные физические и психоэмоциональные нагрузки, смена климатического пояса (прибыл в Приморье за месяц до заболевания), острое нарушение мозгового кровообращения, отсутствие вакцинации на догоспитальном этапе.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПАФ, КПП.

Сбор и обработка материала – КДП, ЕМИ, ЧАЮ.

Обработка источников литературы – ПАФ, КПП, ТНС.

Написание текста – ПАФ, КПП.

Редактирование – ПАФ, КПП, ТНС.

Литература / References

1. Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Е.В. Павленко, Беликов С.И., Кондратьев И.Г. Значение дальневосточных штаммов вируса клещевого энцефалита в инфекционной патологии. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017;1:4–6. [Leonova GN, Krylova NV, Pavlenko EV, Belikov SI, Kondratiev IG. The importance of Far Eastern strains of tick-borne encephalitis virus in infectious pathology. *Public Health and Life Environment*. 2017;1:4–6 (In Russ.)].
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024;364 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2024;364 p. (In Russ.)].
3. Чагина Е.А., Турмова Е.П., Михайленко А.Н., Хлебникова М.С. Заболеваемость клещевым энцефалитом на территории приморского края в период с 2005 по 2020 год. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2023;10–1(85):70–3. [Chagina EA, Turmova EP, Mikhaylenko AN, Khlebnikova MS. The incidence of tick-borne encephalitis in the Primorsky Territory in the period from 2005 to 2020. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2023; 10–1 (85):70–3 (In Russ.)]. doi:10.24412/2500-1000-2023-10-1-70-73
4. Волкова Л.И. Проблемные аспекты хронизации клещевого вирусного энцефалита. *Медицинские новости*. 2023;2(341):9–14. [Volkova LI. Problematic aspects of the chronization of tick-borne viral encephalitis. *Medicinskie Novosti*. 2023;2(341):9–14 (In Russ.)].
5. Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Ишмухаметов А.А., Погодина В.В. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19(3):78–88. [Kolyasnikova NM, Gerasimov SG, Ishmukhametov AA, Pogodina VV. Evolution of tick-borne encephalitis over an 80-year period: main manifestations, probable causes. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2020; 19(3):78–88 (In Russ.)]. doi:10.31631/2073-3046-2020-19-3-78-88
6. Иерусалимский А.П. Прогредентные формы клещевого энцефалита. -Новосибирск: Новосибирский гос. мед. ун-т, 2011. 76 с. [Ierusalimskij A.P. Progreddient forms of tick-borne encephalitis. Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University. Univ., 2011. 76 p. (In Russ.)].

УДК 616-073.75:355

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-94-97



Применение мультиспиральной компьютерной томографии на этапах медицинской эвакуации (клиническое наблюдение)

С.А. Белов¹, А.В. Пак¹, А.А. Григорюк²¹ Медицинский комплекс, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия² Медицинский центр «Асклепий», Владивосток, Россия

Своевременная диагностика и оказание медицинской помощи раненым на этапах эвакуации остается острым вопросом военно-полевой хирургии. В условиях ведения современных боевых действий этап квалифицированной (с элементами специализированной) хирургической помощи выполняет задачу по устранению жизнеугрожающих последствий, что достигается максимальным выдвиганием хирурга и методов диагностики к раненому. Изменения характера и структуры ранений, затруднения в лечебно-эвакуационном обеспечении вынуждают к работе на этапе квалифицированной медицинской помощи в сокращенном кадровом составе, защищенных помещениях, широко применяя тактику хирургического контроля повреждений, что, в свою очередь, нуждается в современном техническом оснащении соответствующей аппаратурой. Одним из специальных медицинских модулей, позволяющих оказывать в военно-полевых условиях комплекс хирургических мероприятий с применением передовых диагностических технологий, является аппарат мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Компьютерное рентгенологическое сканирование позволяет определить область максимального повреждения и критическую зону интереса для хирургического вмешательства. Представлены клинические примеры использования МСКТ в составе специализированной группы хирургического усиления. Продемонстрированы широкие возможности мобильного томографа в определении характера повреждения, выявлении ведущего участка поражения и выборе хирургической тактики.

Ключевые слова: диагностика ранений, повреждения множественных локализаций, компьютерная томография, тактика хирургического контроля, этап медицинской эвакуации

Поступила в редакцию: 08.09.2024. Получена после доработки: 05.11.2024. Принята к публикации: 19.12.24

Для цитирования: Белов С.А., Пак А.В., Григорюк А.А. Применение мультиспиральной компьютерной томографии на этапах медицинской эвакуации (клиническое наблюдение). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:94–97. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-94-97

Для корреспонденции: Белов Сергей Анатольевич – д.м.н., торакальный хирург Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета (690950, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, кор. № 25); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

Multispiral computed tomography during medical evacuation (clinical observation)

S.A. Belov¹, A.V. Pak¹, A.A. Grigoryuk²¹ Medical Complex, Federal University, Vladivostok, Russia² Medical Center "Asklepiy", Vladivostok, Russia

Timely diagnosis and medical care of the wounded during medical evacuation remain crucial issues of military surgery. In the conditions of modern combat operations, qualified surgical care (with elements of specialized medical care) eliminates life-threatening consequences by providing the wounded with the surgeon and most effective diagnostic methods. Changes in the nature and structure of wounds and difficulties in medical and evacuation support force to provide qualified medical care under reduced staffing, in protected premises, and widely applying the tactics of surgical control of injuries, which, in turn, requires modern technical equipment. One of the special medical modules allowing surgeons to provide a complex of surgical measures and use advanced diagnostic technologies in military field conditions is a multispiral computed tomography (MSCT). Computed X-ray scanning identifies the area of maximum damage and the critical area of interest for surgical intervention. Clinical examples of using MSCT by a specialized surgical reinforcement group are presented. The wide possibilities of mobile CT scanners in determining the nature of the injury, identifying the main lesion area, and selecting surgical tactics are demonstrated.

Keywords: wound diagnostics, injuries of multiple localizations, computed tomography, tactics of surgical control, medical evacuation

Received 8 September 2024; Revised 5 November 2024; Accepted 19 December 2024

For citation: Belov S.A., Pak A.V., Grigoryuk A.A. Multispiral computed tomography during medical evacuation (clinical observation). *Pacific Medical Journal*. 2025;1:94–97. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-94-97

Corresponding author: Sergey A. Belov, Dr. Sci. (Med), thoracic surgeon of the Medical Complex, Far Eastern Federal University (10, build. No 25, Ajax settlement, Russkiy Island, Vladivostok, 690950, Russia); ORCID: 0000-0001-5325-2891; e-mail: sur_belove@mail.ru

Организация хирургической помощи раненым является составной частью военно-медицинской концепции в условиях ведения боевых действий. При этом одним из основных практических вопросов остается оказание хирургической помощи на первых этапах медицинской эвакуации [1, 2, 3]. Раненым с множественными повреждениями различной локализации для выполнения оперативных вмешательств основным условием правильной диагностики остается комплексное обследование. Использование штатной портативной аппаратуры (аппараты ультразвуковой диагностики (УЗИ), рентгенологические мобильные комплексы, анализаторы и др.) позволяет значительно улучшить качество диагностики, своевременно заподозрить и установить характер поражения у раненых с высоким риском развития критических состояний и летального исхода [4, 5].

Квалифицированная хирургическая помощь на третьем этапе медицинской эвакуации в военное время представляет собой операции по устранению жизнеугрожающих последствий. На этом этапе специализированная хирургическая помощь может производиться в сокращенном объеме [1, 2]. В условиях современного военного конфликта раненые могут доставляться на этап через сутки и более, что требует раннего оказания квалифицированной хирургической помощи с элементами специализированной, а это достигается максимальным выдвижением хирурга и методов диагностики к раненому [2, 6].

Результативность военно-полевой хирургии неотрывно связана с своевременной и полноценной диагностикой [7, 8]. Характер ранений и трудности лечебно-эвакуационного обеспечения вынуждают к работе на этапе квалифицированной медицинской помощи в сокращенном кадровом составе, в исключительно защищенных помещениях, широко применяя тактику хирургического контроля повреждений [9, 10].

Одним из специальных медицинских модулей, позволяющих оказывать комплекс хирургических

мероприятий с применением передовых технологий, является аппарат мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Метод МСКТ характеризуется большой зоной анатомического покрытия и высокой скоростью сканирования. Получаемые изображения информативны и качественны [2, 4, 5]. Поэтому выведение подобного модуля в составе специализированной группы хирургического усиления приобретает важное значение.

Представлены клинические случаи, иллюстрирующие возможности применения МСКТ в лечении раненых с множественными повреждениями различной локализации и особенности оказания медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации.

Клинический случай 1

Раненый П., 34 года, доставлен в тяжелом состоянии из палаточного госпиталя передовой медицинской группы (ПМГ) на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с подозрением на проникающее ранение черепа. Ранение получил более суток назад при сбросе боеприпаса с дрона.

Общий осмотр пациента установил множественные повреждения кожных покровов головы, живота, туловища, конечностей различной формы и глубины проникновения с осаднением краев (осколочные ранения). Временная остановка кровотечения из обширной раны правой голени выполнена на ПМГ. Гемодинамика стабильная на минимальных дозах вазопрессора: пульс – 92 в минуту, артериальное давление – 110/90 мм рт. ст. В клинических анализах выявлено снижение гемоглобина до 98 г/л, умеренный лейкоцитоз до $11,3 \times 10^9/\text{л}$. При УЗИ брюшной полости выявлено минимальное количество жидкости в малом тазу.

На представленных рентгенограммах определяются осколочные ранения головы, грудной клетки без пневмоторакса, живота, без уточнения наличия проникновения в полости, поражения нижних конечностей – открытый осколочный перелом правой голени (шинирован).



Рис. 1. КТ-сканы раненого П., головы (фрагмент А) в аксиальной, груди и живота (фрагмент Б и В) во фронтальных проекциях при поступлении на этап квалифицированной медицинской помощи: импрессионный осколочный перелом теменной кости слева, пневмоцефалия; инородное тело (осколок) прикорневой зоны верхней доли левого легкого справа, без гемо-, пневмоторакса; проникающее ранение, инородное тело (осколок), брюшной полости справа, межтканевая эмфизема по ходу раневого канала (стрелка).

Пациенту с помощью специализированного медицинского модуля выполнена МСКТ головы, грудной и брюшной полостей. Томография выявила осколочные ранения головы с проникновением в полость черепа, груди, правую плевральную полость без пневмо- и гемоторакса, проникающее осколочное ранение брюшной полости (рис. 1).

Данные МСКТ позволили определить область максимального повреждения и критическую зону интереса для хирургического вмешательства. Пациенту первым этапом выполнили первичную хирургическую обработку (ПХО) ран туловища и конечностей, наложили аппарат внешней фиксации (АВФ) в области перелома правой голени, используя комплект стержневой военно-полевой (КСВП). Параллельно проводили противошоковые мероприятия, которые продолжили в условиях реанимационного отделения. Спустя 12 часов интенсивной терапии состояние раненого стабилизировалось. Контроль над проникающими ранениями брюшной и грудной полостей установил, что признаков осложнений, возникновения кровотечения или пневмоторакса нет. Показаний для торакотомии и лапаротомии нет. Следующим этапом провели трепанацию черепа ПХО проникающего ранения, удалили осколок. После выполненных порядков медицинской помощи, спустя 24 часа, пациента в стабильном состоянии эвакуировали на следующий этап медицинской помощи.

Клинический случай 2

Раненый С., 28 лет, доставлен транспортом из ПМГ. Минно-взрывная травма. Тяжесть состояния обусловлена поражением множественных локализаций, глубиной и обширностью повреждений, кровопотерей. Повреждение получил за 14 часов до поступления. Первичная обработка ран с остановкой кровотечения выполнена на передовой. На втором этапе медицинской

эвакуации провели дренирование правой плевральной полости, выполнили шунтирование правой плечевой артерии, наложили АВФ.

Раненому определена тяжелая сочетанная травма головы, груди, живота, конечностей. Закрытая травма правой половины груди с повреждением легкого, осложненная гемопневмотораксом. Множественные осколочные ранения головы, живота с повреждением внутренних органов. Взрывное поражение с разрушением правого локтевого сустава и повреждением магистральных сосудов. Острая кровопотеря. Травматический шок 2–3-й ст.

Общий осмотр пациента установил множественные повреждения кожных покровов головы, живота, туловища, конечностей различной формы и глубины проникновения с осаднением краев (осколочные ранения). Дренаж левой плевральной полости в 6-м межреберье по передней подмышечной линии по Бюлау, с выделением крови. Правая верхняя конечность с обширной раной локтевого сустава с шунтирующей операцией в условиях АВФ с критической ишемией до уровня $v/3$ плеча. Пульс – 112 уд. в минуту, АД – 90/60 мм рт. ст. Сатурация – (SpO_2) 94%. В клинических анализах выявлено снижение гемоглобина до 78 г/л, лейкоцитоз до 10×10^9 /л, метаболический ацидоз.

На представленных рентгенограммах определяются осколочные ранения головы, грудной клетки с признаками пневмоторакса, живота без уточнения наличия проникновения в брюшную полость, поражения верхних конечностей – многооскольчатый внутрисуставной перелом нижней трети правого плеча.

Медицинским модулем МСКТ выполнено исследование всех зон повреждения. Сканирование выявило осколочные ранения головы с проникновением в полость черепа, груди с проникновением в левую плевральную полость с пневмо- и гемотораксом (дренаж), проникающее осколочное ранение брюшной полости (рис. 2).

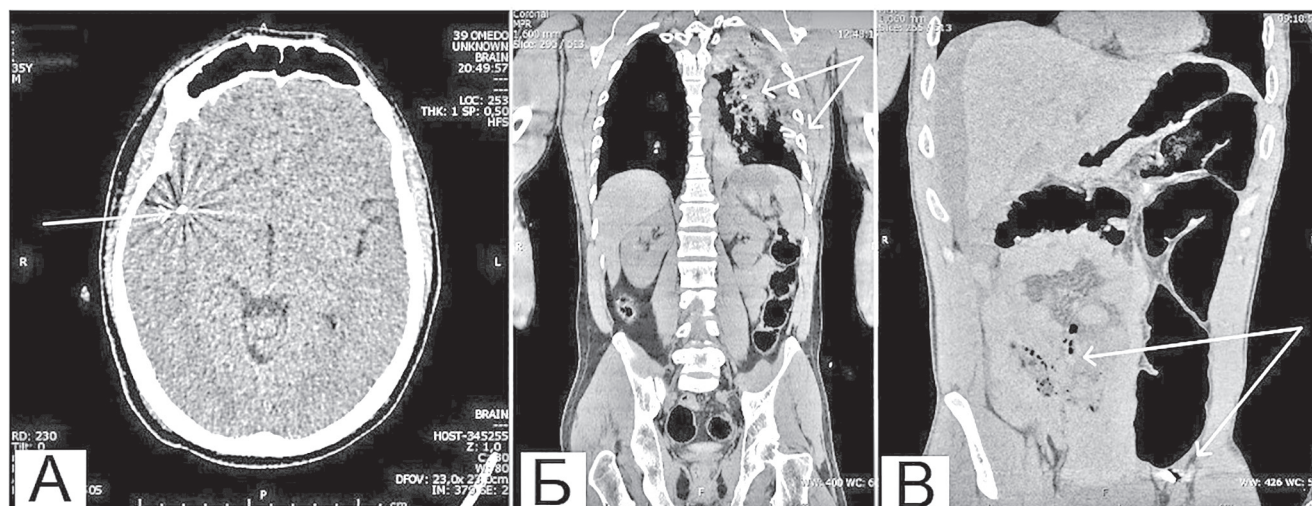


Рис. 2. КТ-сканы пациента С., головы в аксиальной (фрагмент А), груди и живота во фронтальной (фрагмент Б и В) проекциях при поступлении: инородное тело (осколок) лобно-височной области справа; инородное тело (осколок) прикорневой зоны верхней доли левого легкого, гемо-, пневмоторакс слева, дренаж левой плевральной полости; инородное тело (осколок) брюшной полости, свободный газ, жидкость (кровь) брюшной полости (стрелка).

Пациенту первым этапом провели ампутацию правой верхней конечности до уровня верхней трети плеча. Следующая за ампутацией лапаротомия выявила множественное повреждение тонкой кишки, поэтому операцию завершили обструктивной резекцией кишки, назоинтестинальной интубации и лапаростомой. Противошоковые мероприятия продолжали в условиях реанимационного отделения. После стабилизации состояния, спустя 12 часов, провели трепанацию черепа, ПХО проникающей раны свода черепа, осколок извлекли. Спустя 24 часа выполнили релапаротомию с ревизией органов брюшной полости. Дополнительных повреждений и воспалительного процесса в брюшной полости не выявили, поэтому восстановили проходимость кишечника наложением энтеро-энтероанастомоза. Через 18 часов пациента в стабильном состоянии эвакуировали на следующий этап медицинской помощи.

Таким образом, компьютерное рентгенологическое сканирование позволило выявить области повреждения с жизнеугрожающими последствиями и выработать индивидуальную хирургическую тактику. Представленные клинические наблюдения демонстрируют диагностические преимущества МСКТ в составе специализированной группы хирургической помощи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, написание текста – БСА

Сбор и обработка материала – ПАА

Редактирование – ГАА

Литература / References

1. Бойко В.С., Мартынюк А.В. Военно-полевая хирургия: вчера, сегодня, завтра. *Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии*. 2020;1(1):9–13. [Boyko VS, Martynyuk AV. Military field surgery: Yesterday, today, tomorrow. *Bulletin of Operative Surgery and Topographic Anatomy*. 2020;1(1):9–13 (In Russ.)].
2. Самохвалов И.М., Бадалов В.И., Крюков Е.В. и др. Военно-полевая хирургия: Учебник. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2023. [Samohvalov IM, Badalov VI, Kryukov E.V. et al. Military Surgery: A course manual. M.: GEOTAR-Media (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-8037-3-MFS-2023-1-568
3. Ditkofsky NG, Maresky H, Mathur S. Imaging Ballistic Injuries. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71(3):335–43. doi: 10.1177/0846537120902107
4. Махмадов Ф.И., Рахимов Н.О., Давлатов М.В., Назифов С.Т. Диагностика сочетанных абдоминальных травм. *Здравоохранение Таджикистана*. 2019;2:44–51. [Makhmadov FI, Rakhimov NO, Davlatov MV, Nasifov ST. Diagnostics of combined abdominal injuries. *Health Care of Tajikistan*. 2019;(2):44–51 (In Russ.)].
5. Alexander LF, Hanna TN, LeGout JD, Roda MS, Cernigliaro JG, Mittal PK, Harri PA. Multidetector CT Findings in the abdomen and pelvis after damage control surgery for acute traumatic injuries. *Radiographics*. 2019;39(4):1183–202. doi: 10.1148/rg.2019180153
6. Трухан А.П. Хирургия первого контакта при лечении пациентов с огнестрельными и взрывными ранениями конечностей. *Медицинский журнал*. 2023;2(84):120–3. [Trukhan AP. First contact surgery in the treatment of patients with gunshot and explosive wounds of limbs. *Medical Journal*. 2023;2(84):120–3 (In Russ.)]. doi: 10.51922/1818-426X.2023.2.120
7. Ramirez RM, Cureton EL, Ereso AQ, Kwan RO, Dozier KC, Sadjadi J, Bullard MK, Liu TH, Victorino GP. Single-contrast computed tomography for the triage of patients with penetrating torso trauma. *J Trauma*. 2009;67(3):583–8. doi: 10.1097/TA.0b013e3181a39330
8. Масляков В.В., Кирсанов В.Н., Барсуков В.Г., Куркин К.Г., Усков А.В. Особенности диагностики огнестрельных ранений груди в условиях массовых поступлений раненых. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2018;33(33):75–9. [Maslyakov VV, Kirsanov VN, Barsukov VG, Kurkin KG, Uskov AV. Peculiarities of diagnostics of gunshot wounds of the chest in conditions of mass arrivals of wounded people. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2018;33(3):75–9 (In Russ.)].
9. Durso AM, Paes FM, Caban K, Danton G, Braga TA, Sanchez A, Munera F. Evaluation of penetrating abdominal and pelvic trauma. *Eur J Radiol*. 2020;130:109187. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109187
10. Матюхин В.В., Александров В.В., Маскин С.С. Сочетанная огнестрельная травма бедренной артерии и непроникающего ранения живота. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(11):55–60. [Matyukhin VV, Aleksandrov VV, Maskin SS. Diagnostic difficulties in a patient with a combined gunshot injury involving non-penetrating abdominal wound and injury of superficial femoral artery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(11):55–60 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia202211155

16 февраля 2025 года
АЛЕКСАНДРУ ВАЛЕНТИНОВИЧУ КРОПОТОВУ,
доктору медицинских наук, профессору
кафедры общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного
медицинского университета, исполнилось 80 лет со дня рождения
и 50 лет преподавательской деятельности



А.В. Кропотов окончил лечебный факультет медицинского института в г. Благовещенске. После окончания в 1969 г. Благовещенского государственного медицинского института и двухлетней службы в СА в должности начальника медпункта поступил в 1971 году в аспирантуру при кафедре фармакологии ВГМИ. В 1975 г. на базе Владивостокского медицинского института под руководством профессора К.А. Мещерской защитил кандидатскую диссертацию, посвященную влиянию экстрактов из лекарственных растений Дальнего Востока – цимицифуги даурской и калужницы лесной – на обмен липидов и половую систему. Из корней и листьев были созданы таблетированные формы, названные цимицилен и цимицифол, которые в пилотных испытаниях проявляли антисклеротические свойства. В 1975 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию. А.В. Кропотов открыл оригинальный феномен калътозидов, выделенных из калужницы лесной, – способность избирательно уменьшать функцию и размеры предстательной железы.

А.В. Кропотовым были исследованы соединения с энтеросорбционными свойствами, установлены новые вещества, обладающие гепатопротективным эффектом при токсических гепатитах, созданы средства, обладающие профилактическим действием при экспериментальном остеопорозе, регуляции полового поведения. На основании многолетних исследований была создана пищевая добавка «Поликавин», вошедшая в Государственный реестр пищевых добавок РФ. Совместно с кафедрой

фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) А.В. Кропотов провел исследования новых классов химических соединений, названных антигипоксантами, применяемых при микроволновом облучении, токсическом и кардиогенном отеке легких. В 1997 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную изучению влияния адаптогенов на процессы дезадаптации моряков в сложных условиях морского плавания, для чего А.В. Кропотов совершил несколько экспедиционных рейсов.

Александр Валентинович возглавлял кафедру фармакологии Владивостокского государственного медицинского института с 1986 по 2007 год. В настоящий момент А.В. Кропотов – профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, где успешно продолжает педагогическую деятельность. Александр Валентинович выполняет на кафедре научно-исследовательскую работу, по результатам которой опубликовано более 200 научно-исследовательских работ, в том числе 65 научных статей и 5 монографий, оформлено 15 патентов. Под руководством Александра Валентиновича защищено 10 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Александр Валентинович Кропотов – крупнейший специалист в области фармакологии и биотехнологии создания БАДов из природных соединений флоры и фауны Дальнего Востока – награжден знаком «Отличник здравоохранения РФ», имеет почетное звание «Отличник гражданской обороны». Он является не только известным ученым, но и выдающимся педагогом, талантливым лектором, подающим будущим врачам пример высокого уровня культуры и образцовой академической речи. На лекциях Александра Валентиновича выросли тысячи врачей, большинство которых работают в Приморском крае.

Александр Валентинович заслуженно пользуется любовью, уважением и авторитетом среди студентов и коллег.

*Ректорат Тихоокеанского государственного
медицинского университета, коллектив кафедры
общей и клинической фармакологии,
Приморское отделение Межрегиональной обществен-
ной организации «Ассоциация клинических
фармакологов», коллеги и ученики.
Редакция «Тихоокеанского медицинского журнала»
присоединяется к поздравлениям в связи с юбилеем
Александра Валентиновича Кропотова*

18 февраля 2025 года
СУХАНОВОЙ ГАЛИНЕ ИВАНОВНЕ,
доктору медицинских наук, профессору Тихоокеанского государственного
медицинского университета, отличнику здравоохранения,
заслуженному врачу России, исполнилось 95 лет

Галина Ивановна Суханова начала свой путь в профессии в 1952 году, когда с отличием окончила Хабаровский государственный медицинский институт, а далее поступила в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии к профессору Б.А. Темпера, где несколько лет работала в должности ассистента.

С 1961 года профессиональная деятельность Г.И. Сухановой неразрывно связана с кафедрой госпитальной терапии (в настоящее время вошла в Институт терапии и инструментальной диагностики) Владивостокского государственного медицинского института (ныне Тихоокеанский государственный медицинский университет) и ее клинической базой – Приморской краевой клинической больницы № 1.

В 1977 году Галина Ивановна была избрана заведующей кафедрой госпитальной терапии и возглавляла ее до 2011 года. С 2011 года продолжала работу в должности профессора, а с 2014-го – советника при ректорате.

Научные интересы Г.И. Сухановой касались различных аспектов внутренних болезней. В 1967 году ею была успешно защищена кандидатская диссертация, а в 1985 году прошла блестящая защита докторской диссертации в Москве.

Самое большое дело жизни Галины Ивановны как ученого – открытие совместно с биологом Ю.В. Курочкиным ранее неизвестной в мире самостоятельной формы легочного трематодоза человека – ларвального (личиночного) парагонимоза. В этой работе, которая заняла 15 лет, впервые описана клиническая картина острой и хронической форм данного заболевания, методы диагностики и лечения. В 1998 году по материалам исследований в соавторстве с Ю.В. Каминским издана монография «Парагонимоз». Несмотря на это, за рубежом на тот момент оказались незнакомы с работой Галины Ивановны и в иностранной литературе продолжались описания парагонимоза без учета открытой самостоятельной ларвальной формы этой инвазии. В 2001 году монография была переведена на китайский язык в Харбинском университете. А ученик Галины Ивановны, Святослав Олегович Балякин, проживающий в США, взял на себя работу по издательству и распространению этой монографии на английском языке. Издание было выпущено тиражом 1000 экземпляров и поступило в 850 ведущих медицинских библиотек мира. Таким образом научная работа Г.И. Сухановой получила признание далеко за пределами России.

В российское руководство «Респираторная медицина» в 2007, 2017 гг. включена глава «Паразитарные



заболевания» в соавторстве с Г.И. Сухановой. В настоящее время сохраняется актуальность этой работы, продолжают выходить публикации в печати. В 2020 году в журнале «Медицинская паразитология и паразитарные болезни» опубликована статья «Парагонимоз в Приморском крае», в 2023 году в «Тихоокеанском медицинском журнале» вышла статья «Об эволюции паразитологической ситуации по *Paragonimus westermani ichunensis*», в 2024 году в переиздание монографии «Пульмонология» включены дополнительные данные по парагонимозу.

Имя Галины Ивановны неразрывно связано с развитием терапевтической науки в нашем крае. Более 30 лет она успешно осуществляла руководство кафедрой на базе Приморской краевой клинической больницы № 1, где были подготовлены сотни врачей – терапевтов, пульмонологов, ревматологов, гастроэнтерологов, кардиологов, являющихся основным кадровым составом медицины Приморского края. Ученики Г.И. Сухановой продолжают работать в практическом здравоохранении и ведут преподавательскую деятельность в ТГМУ.

Ею опубликовано более 300 научных работ, 10 учебно-методических пособий, под руководством Галины

Ивановны подготовлено 20 кандидатских диссертаций. Являлась руководителем Приморского отделения Российского научно-практического общества терапевтов, редактором нескольких сборников научных работ, членом редакционных советов журнала «Пульмонология» и «Тихоокеанского медицинского журнала». Имеет нагрудный знак «Отличник здравоохранения» и почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Галина Ивановна остается в курсе всех новейших событий в медицине, продолжает работу над научными публикациями, не желает терять ни мгновения, чтобы успеть сделать все намеченное.

Глубокоуважаемая Галина Ивановна! От всей души поздравляем Вас с юбилеем, желаем крепкого здоровья, успехов в работе и свершения всех намеченных планов!

Коллектив Тихоокеанского государственного медицинского университета, Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, медицинская общественность Приморского края, коллеги и ученики. Редакция «Тихоокеанского медицинского журнала» присоединяется к поздравлениям в связи с юбилеем Галины Ивановны Сухановой

ISSN 1609-1175

