



Кв. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXXII · № 1 · 2025

SAINT PETERSBURG
2025

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXXII · № 1 · 2025

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2025

«УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»
научно-практический рецензируемый журнал

Журнал публикует статьи, посвященные биомедицинской науке и практике, описывающие передовые достижения отечественной и зарубежной биомедицинской науки; результаты собственных научных исследований ученых в области биомедицины и медицинской психологии; результаты исследований в области организации здравоохранения; обзоры и лекции ученых нашего Университета и других отечественных и зарубежных медицинских университетов по разным направлениям биомедицины.

Статьи, изданные в журнале, представляют интерес для специалистов в различных областях медицины, преподавателей и студентов медицинских вузов.

Том XXXII, № 1, 2025

Основан в 1943 г.

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.

Периодичность — 4 раза в год

Тираж — 1000 экз.

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Научный редактор К. Н. Семенов

Секретарь редакции Д. А. Точилина

Корректор В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»; E-mail: nauka@spb-gmu.ru; тел.: +7 (812) 338-70-07.

Подписан в печать 02.06.2025. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,25. Заказ № 125/25.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»: индекс 29248.

Тел.: +7 (812) 338-70-07.

Цена свободная

Для публикации в журнале статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала: <http://www.sci-notes.ru/jour>

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.



«The Scientific Notes of Pavlov University»
scientific and practical peer-reviewed journal

The journal publishes articles on biomedical science and practice describing the advanced achievements of domestic and foreign biomedical science; the results of own scientific researches of scientists in the field of biomedical medicine and medical psychology; the results of researches in the field of healthcare organization; reviews and lectures by scientists of our University and other domestic and foreign medical universities in various areas of biomedical medicine.

The articles published in the journal are of interest to specialists in various fields of medicine, teachers and students of medical universities.

Volume XXXII, no. 1, 2025

Founded in 1943

The magazine is registered

The State Committee of the Russian Federation for the Press.

Certificate ПИ № ФС 77 - 83642 of July 26 2022.

Publication frequency — 4 issues per year

Run: 1000 copies.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Scientific Editor Konstantin N. Semenov

Editorial Secretary Daria A. Tochilina

Corректор Victoria V. Butakova

Layout and Computer Design Alla A. Chirkova

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University»; E-mail: nauka@spb-gmu.ru; phone: +7 (812) 338-70-07

Passed for printing 02.06.2025. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing. Conventional printed sheets 14,25. Order № 125/25.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 29248.

Phone: +7 (812) 338-70-07.

The price is free of control

For publication in the journal the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <http://www.sci-notes.ru/jour>.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF THE SCIENTIFIC NOTES OF PAVLOV UNIVERSITY JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь –

Хрусталева Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артёмьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель Научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-невролог КЗ Санкт-Петербурга, профессор кафедры неврологии, заместитель главного врача клиники по неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайнуллина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела неотложной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кочорова Лариса Валерьяновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Крупицкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддитологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии, директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника Научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лопатина Екатерина Валентиновна – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петухова Наталья Витальевна – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поталчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рябова Марина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семенов Михаил Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Константин Николаевич – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Симаходский Анатолий Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Тарас Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрореабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Соловьева Светлана Леонидовна – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Сперанская Александра Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Суханов Илья Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Теу Виктор Вениаминович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тишков Артем Валерьевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тотоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Улитин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Хоялин Андрей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цед Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черемилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелехова Ксения Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шулешова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Щелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Юрьев Вадим Кузьмич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Э. К. Айламазян – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

С. Х. Аль-Шукри – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (г. Томск, Россия)

С. Б. Середенин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия)

А. А. Скоромец – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

И. С. Фрейдлин – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Яицкий – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)
Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. С 07.06.2024 г. журналу присвоена категория К2.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Kvetnaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
L. V. Kochorova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)

A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)
O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)
S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. N. Semenov – Dr. Sci. (Chem.), prof.
A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)
S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.
A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)
V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Ulitin – Dr. Sci. (Med.)
Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)
A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.
V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. K. Yuryev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Tomsk, Russia)
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Moscow, Russia)
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
M. M. Soloujov – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
N. A. Yaitsky – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician,
(Saint Petersburg, Russia)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

Буг Д. С., Наркевич А. Н., Петухова Н. В.

ОБЗОР ПРОГРАММ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ11

Огородник Е. В., Голубев И. О., Калашникова М. Р.

ТЫЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ КИСТЕВОГО СУСТАВА. ЭТИОЛОГИЯ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ21

Палтышев И. А., Беляев М. А., Захаренко А. А.

АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОПАТОЛОГИЕЙ
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК31

Оригинальные работы

Лебедев В. М., Тотолян Н. А.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКОВ
С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ43

Емельянов А. К., Белецкая М. В., Сенкевич К. А., Лавринова А. О., Тюрин А. А.,
Милюхина И. В., Тимофеева, Амелин А. В., Пчелина С. Н.

МУТАЦИИ В ГЕНАХ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ
КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА52

Лебедев В. М., Кудрявцев И. В., Ирикова М. А., Серебрякова М. К., Тотолян Н. А.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА59

Князева Е. А., Дерюгина А. В., Ястребов П. В., Бояринов Г. А.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ
РЫБЬЕГО ЖИРА В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ69

Ишполитова М. Ф., Беженарь В. Ф., Потапчук А. А., Лунева Ю. С., Нестеров И. М.

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ МОЛОДЕЖИ О ПОНЯТИИ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ»
И ОТНОШЕНИЕ К НЕМУ79

Баркова А. В., Трофимов В. И.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ВОСПАЛЕНИЕ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ,
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ89

Наблюдения из практики

Коконина Ю. А., Коршунов М. Ю., Чупрун У. М., Чуракова С. Д.

РОДЫ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ ПОСЛЕ ПЯТИ ОПЕРАЦИЙ
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ98

Яременко А. И., Разумова А. Я., Лайпанова М. А., Кутукова С. И., Петров Н. Л., Зубарева А. А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭХО-КОНТРАСТИРОВАНИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ
ПАТОЛОГИЙ ПРОТОВОКОВОЙ СИСТЕМЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ102

Правила для авторов.....107

CONTENTS

Reviews and lectures

Bug D. S., Narkevich A. N., Petukhova N. V.

REVIEW OF PROGRAMS FOR ASSESSING THE PATHOGENICITY OF GENETIC VARIANTS11

Ogorodnik E. V., Golubev I. O., Kalashnikova M. R.

DORSAL WRIST GANGLIA. ETIOLOGY. CLINIC. TREATMENT21

Paltyshev I. A., Belyaev M. A., Zakharenko A. A.

ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ABDOMINAL ONCOPATHOLOGY
AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC KIDNEY DISEASE31

Original papers

Lebedev V. M., Totolyan N. A.

FEATURES OF ENDOCRINE STATUS IN ADOLESCENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS43

Emelianov A. K., Beletskaya M. V., Senkevich K. A., Lavrinova A. O., Tyurin A. A.,
Miliukhina I. V., Timofeeva A. A., Amelin A. V., Pchelina S. N.

MUTATIONS IN THE GENES OF LYSOSOMAL STORAGE DISEASES
AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF PARKINSON'S DISEASE52

Lebedev V. M., Kudryavtsev I. V., Irikova M. A., Serebriakova M. K., Totolyan N. A.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS59

Knyazeva E. A., Deryugina A. V., Yastrebov P. V., Boyarinov G. A.

BIOCHEMICAL BLOOD COUNTS IN THE APPLICATION OF FISH OIL PREPARATIONS
IN CONDITIONS OF INTENSE PHYSICAL ACTIVITY69

Ippolitova M. F., Bezhenar V. F., Potapchuk A. A., Luneva Yu. S., Nesterov I. M.

YOUTH AWARENESS ABOUT THE CONCEPT OF «REPRODUCTIVE HEALTH»
AND ATTITUDES TO IT79

Barkova A. V., Trofimov V. I.

HORMONAL STATUS AND INFLAMMATION IN MENOPAUSAL WOMEN
WITH BRONCHIAL ASTHMA89

Observation from practice

Coconina J. A., Korshunov M. Yu., Chuprun U. M., Churakova S. D.

VAGINAL DELIVERING AFTER FIVE CAESAREAN SECTIONS98

Yaremenko A. I., Razumova A. Ya., Laipanova M. A., Kutukova S. I., Petrov N. L., Zubareva A. A.

THE USE OF ECHOCONTRASTY AS A DIAGNOSTIC METHOD FOR PATHOLOGIES
OF THE DUCTAL SYSTEM OF THE SALIVARY GLANDS102

Regulations for authors.....107



© Д. С. Буг, А. Н. Наркевич, Н. В. Петухова, 2025
УДК 616-092 :575-004.4.019.941
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-11-20>

Д. С. Буг^{1*}, А. Н. Наркевич², Н. В. Петухова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Южно-Уральский государственный медицинский университет
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

ОБЗОР ПРОГРАММ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ

Поступила в редакцию 04.09.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

В настоящее время молекулярно-генетические методы играют важную роль в диагностике ряда патологий. Внедрение массового параллельного секвенирования значительно увеличило объем данных, описывающих варианты ДНК пациентов с различными заболеваниями, но клиническое значение многих из этих результатов остается неизвестным. Для оценки эффекта генетических вариантов широко используется автоматическое определение клинической значимости вариантов при помощи программ-предикторов. Отечественные и международные руководства по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования, рекомендуют использовать программы-предикторы для определения клинического значения генетических вариантов. Однако принципы работы и характеристики этих программ в научной литературе описаны недостаточно. В данном обзоре на примере наиболее популярных программ-предикторов представлены основные принципы их работы, которые используются для оценки патогенности вариантов.

Ключевые слова: оценка патогенности, вариант, мутация, определение клинического эффекта

Для цитирования: Буг Д. С., Наркевич А. Н., Петухова Н. В. Обзор программ для оценки патогенности генетических вариантов. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):11–20. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-11-20>.

* **Автор для связи:** Дмитрий Сергеевич Буг, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

Dmitrii S. Bug^{1*}, Artem N. Narkevich², Natalia V. Petukhova¹

¹ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² South-Ural State Medical University
64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454092

REVIEW OF PROGRAMS FOR ASSESSING THE PATHOGENICITY OF GENETIC VARIANTS

Received 04.09.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Currently, molecular genetic methods play an essential role in the diagnostic process for diverse pathologies. The introduction of mass parallel sequencing has significantly increased the amount of data on DNA variants in patients with various diseases, but the clinical significance of many of these findings remains unknown. Widely used methods of variant effect evaluation include the automatic determination of the pathogenicity of variants using specialized predictors. Domestic and international guidelines for the interpretation of data obtained through mass parallel sequencing recommend the use of predictive programs to determine the clinical significance of genetic variants. However, there is a lack of detailed information about the principles and characteristics of these programs in the scientific literature. In this review, we present the basic principles that are used to evaluate the pathogenicity of variations using the example of some of the most widely used predictive programs.

Keywords: pathogenicity assessment, variant, mutation, clinical effect evaluation

For citation: Bug D. S., Narkevich A. N., Petukhova N. V. Review of programs for assessing the pathogenicity of genetic variants. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):11–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-4-11-20>. * **Corresponding author:** Dmitrii S. Bug, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие методов молекулярной биологии и интенсификация геномных исследований позволили раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушений, возникающих в клетке при возникновении генетических заболеваний. Благодаря этому удастся определять новые биомаркеры, обнаружение которых у пациентов может помочь определить прогноз заболевания или назначить целевую терапию.

Однако большие объемы данных, полученные с помощью методов современной молекулярной биологии, требуют большого опыта и вычислительных мощностей для обработки, идентификации и классификации генетических вариантов, которые могут дать значимую информацию. Следует отметить, что под генетическим вариантом подразумевается любое изменение гена относительно референсной последовательности, которое может быть патогенным или доброкачественным. Таким образом, с внедрением современных технологий значительно увеличилось число генетических вариантов, обнаруживаемых у пациентов, значимость которых не может быть определена [1, 2].

В настоящее время проводятся различные исследования для оценки клинической значимости того или иного варианта. Широко используемый подход *in silico* предполагает автоматическое определение клинической значимости вариантов с помощью так называемых программ-предикторов. Эти программы, основанные на эволюционной консервативности и структурных характеристиках белков, рекомендованы для использования при диагностике заболеваний, вызванных герминальными и соматическими мутациями.

В частности, «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)» рекомендует использовать программы-предикторы в случае, если вариант нуклеотидной последовательности не был описан ранее и не представлен ни в одной из баз данных или сведения о нем недостаточны [3]. Также в работе «Интерпретация соматических генетических вариантов, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК, на примере онкологических заболеваний детского возраста» программы-предикторы предполагается использовать для оценки патогенности соматических мутаций [4].

В настоящее время программы для определения клинической значимости генетических вариантов основаны на выравнивании нуклеотидных последовательностей сходных генов [5, 6, 7, 8] или аминокислотных последовательностей их белковых продуктов [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Под выравниванием подразумевается сравнение всего множества генов, продуцирующих нормальный, полностью функционирующий белок, включая референсную последовательность гена человека и

других организмов, и гена обследуемого пациента с вариантом. Родственные гены, которые способны производить функциональный продукт и выполняют одинаковую функцию, называют гомологами, или гомологичными генами.

Сопоставление последовательностей исследуемого гена и его гомологов позволяет определить, существуют ли какие-либо различия в генетических вариантах между гомологичными генами. Наличие варианта среди гомологичных последовательностей указывает на то, что он может быть безвредным и не нарушать функцию гена. Таким образом, основой для оценки клинической значимости того или иного варианта является поиск гомологичных генов, который включает в себя изучение эволюции генов. Следует отметить, что изучение эволюции может производиться в ходе исследования или аминокислотных, или нуклеотидных последовательностей, однако результаты оказываются более информативными при сравнении белков [16].

ИСХОДНЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Основой любого метода оценки патогенности вариантов с неопределенной значимостью является база данных нуклеотидных или аминокислотных последовательностей, которые будут сравниваться в процессе определения того, является ли тот или иной генетический вариант допустимым. Существует четыре основных источника данных о последовательностях белков: GenPept, RefSeq, TrEMBL и SWISS-PROT, каждый из которых связан с соответствующими базами данных о нуклеотидных последовательностях.

GenPept является частью GenBank, который представляет собой базу данных, содержащую генетические последовательности из Национального института здравоохранения США. GenBank также содержит информацию о длине каждой последовательности, типе молекулы, которую она представляет (белок, ген, транскрипт и др.), координатах транскрибуемых областей, источнике биоматериала и названии организма, к которому относится последовательность. База данных GenBank поддерживается самими исследователями и снабжается информацией из других баз данных, таких как Европейская лаборатория молекулярной биологии (EMBL) и Японский банк данных ДНК. Это взаимодействие координируется Международной организацией по сотрудничеству в области базы данных нуклеотидных последовательностей.

Структура базы данных нуклеотидных последовательностей EMBL, Европейского архива нуклеотидов (ENA), во многом схожа с GenBank. Однако она отличается тем, что не содержит аминокислотных последовательностей. Для систематизации белковых структур в Европейской лаборатории молекулярной биологии была создана специальная база данных UniProtKB/TrEMBL. Объекты в базах

данных ENA и UniProtKB/TrEMBL описывают длину последовательности, ее функцию, источник биоматериала и таксономическую классификацию исходного организма. Как и GenBank, база данных ENA обновляется самими исследователями. Кроме того, система EMBL обеспечивает проверку контаминации векторами в материалах, предоставляемых исследователями.

Кроме того, существует проект RefSeq, который поддерживается Национальным центром биотехнологической информации (NCBI). Объекты базы данных RefSeq создаются по-разному, в зависимости от типа изучаемого организма, при этом некоторые свойства последовательностей предсказываются автоматически при депонировании. Специалисты NCBI контролируют относительно небольшую часть бактериальных и эукариотических геномов, содержащихся в RefSeq.

Существует множество ресурсов, которые используют информацию из других баз данных. Примером этого является избыточная база данных белковых последовательностей NCBI NR, которая включает последовательности из GenPept, UniProtKB/Swiss-Prot, RefSeq и ряда других источников, таких как PIR, PDF и PDB.

В актуальных программах-предикторах в качестве источника последовательностей обычно используется UniProtKB или ее вариации, объединяющие в кластеры белки, идентичные на 90 % (UniRef90) или на 100 % (UniRef100). В частности, сравнительно более ранние программы, такие как MutationAssessor, SIFT, MutPred и MAPP, используют UniProtKB в качестве источника, в то время как более современные EVE и AlphaMissense основаны на UniRef100 и UniRef90 соответственно.

Другие программы используют Ensembl (MutationTaster, LRT), NCBI NR (PROVEAN) или собственные базы данных (PANTHER, Align-GVGD).

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ

Филогенетическая реконструкция — это процесс установления эволюционных взаимосвязей, основанный на изучении структурных признаков. Это важный шаг в оценке патогенности генетических вариантов, который позволяет нам исключить из набора данных для исследования белки, функционально отличающиеся от продукта изучаемого гена [17].

В настоящее время программы, применяемые для оценки клинических эффектов генетических вариантов, используют автоматизированные инструменты для поиска гомологов. Эти инструменты направлены на поиск наиболее схожих белков или генов из баз данных последовательностей [9]. Этот поиск основан на исходном предположении о тесной взаимосвязи между структурой и функцией белка, из чего следует, что гомологи выполняют сходные функции. Таким образом, если в одной из гомологичных последовательностей обнаруживается некоторый вариант, то его наличие не

свидетельствует о значимом изменении функции. И наоборот, если таких изменений не удастся обнаружить ни в одном из большого числа гомологов, то можно предположить, что наличие данного варианта влияет на функцию белка и выживаемость организма в целом [9, 12, 17].

Поиск гомологичных последовательностей обычно проводится с помощью программы базового инструмента поиска локального выравнивания BLAST или ее модификаций. Этот первоначальный отбор последовательностей производится по принципу максимального сходства с целевым белком. В качестве меры сходства выступает E-значение, определяемое как количество последовательностей в базе данных, которые случайно оказываются более похожими на искомую последовательность, чем найденная.

Например, программы MutationAssessor, PolyPhen2, SNPs&GO, MutationTaster, PROVEAN и PANTHER используют метод BLAST. Однако в PROVEAN дополнительно применяется CD-HIT — алгоритм, осуществляющий кластеризацию последовательностей исходя из порогового уровня идентичности [18]. Например, при выборе порогового уровня идентичности в 80 % каждый кластер будет содержать последовательности, идентичные на 80 %. Также существуют усовершенствования BLAST, которые итеративно подстраивают систему поиска под уже обнаруженные последовательности. Они включают CS-BLAST и PSI-BLAST, применяемые в ConSurf, SIFT и Mutpred. Схожим итеративным механизмом поиска обладают программы JackHMMER и HHSearch, используемые в EVE и AlphaMissense, соответственно.

МНОЖЕСТВЕННОЕ ВЫРАВНИВАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Следующим этапом после определения перечня последовательностей, структурно схожих с искомой, является определение консервативности позиций в последовательности при помощи множественного выравнивания. Следует отметить, что на этапе филогенетической реконструкции также может осуществляться множественное выравнивание, результат которого используется для вычисления расстояний между последовательностями, формирования матрицы и последующего построения филогенетического дерева.

Суть данного этапа состоит в выравнивании позиций различных последовательностей таким образом, чтобы максимальное количество аминокислот (или нуклеотидов) в соответствующих позициях совпадало. Влияние миссенс-варианта можно определить, посмотрев, какие аминокислоты (или нуклеотиды) присутствуют в положении, на которое влияет этот вариант, и в соответствующих положениях в гомологичных последовательностях [19].

Наиболее часто используемым алгоритмом является прогрессивное выравнивание. В ходе этого

процесса сначала соединяются две ближайшие последовательности, а затем постепенно добавляются новые. Порядок, в котором добавляются эти новые последовательности, определяется филогенетическим деревом, в котором используются эволюционные расстояния, рассчитанные на основе парных последовательностей. Примеры программ, использующих этот подход, включают ClustalW [20], Clustal Omega [21] и MAFFT [22]. Также существует итеративное прогрессивное выравнивание, которое отличается от предыдущего метода тем, что все последовательности корректируются на каждом этапе [23]. Этот подход используется в программе MUSCLE [24]. Другие менее распространенные методы включают сегментное выравнивание (DIALIGN [25]) и генетический алгоритм (SAGA [26]). В ряде исследований оценивалась надежность результатов, полученных с помощью различных программ, и было установлено, что MAFFT наиболее точно воспроизводит стандартные выравнивания [27].

Следует отметить, что BLAST и другие программы для отбора гомологичных последовательностей также продуцируют выравнивания, которые могут сразу использоваться для сравнения белков. Однако некоторые программы все же осуществляют множественное выравнивание последовательностей отдельным этапом после обнаружения гомологов. В частности, MutationAssessor и LRT используют MUSCLE, в ConSurf применяет MAFFT.

Выравнивание нуклеотидных последовательностей используется в таких программах, как phastCons [8] и phyloP [7] для оценки эволюционной консервативности фрагментов генома. Выравнивания геномной ДНК создаются путем сопоставления геномов разных видов с основным изучаемым геномом (чаще всего это геном человека) с помощью программы LASTZ. Затем эти парные выравнивания совмещаются для формирования множественного выравнивания.

ПРЕДИКТОРЫ НА ОСНОВЕ ВЫРАВНИВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SIFT была первой программой, которая выявляла вредные мутации на основе информации об эволюции изучаемого гена [28]. Основным принципом SIFT заключается в выявлении законсервированных аминокислот (в данном случае — в значении наиболее распространенных аминокислот в определенном положении) и вычислении вероятности того, что замена на один из девятнадцати альтернативных остатков не приведет к значимому изменению функции белка. В частности, мутации консервативных аминокислот с большей вероятностью приведут к повреждению, в то время как изменения в переменных положениях с большей вероятностью не окажут значимое воздействие. Программы FATHMM [29] и PANTHER [30] используют схожий подход оценки консервативности для

определения патогенности вариантов. В дополнение к этому ConSurf использует информацию о скорости эволюции аминокислот для оценки уровня консервативности, что подразумевает построение филогенетического дерева и оценку взаимоотношений между гомологами на его основе [31].

Программа MutationAssessor использует более продвинутый подход, который также основан на оценке сохранности аминокислот человеческого белка [14]. В этом случае рассчитываются два показателя консервативности: внутри семейств и внутри подсемейств. В данном случае под подсемействами подразумеваются кластеры схожих последовательностей внутри семейства. В результате консервативность рассчитывается по шкалам соответствующего семейства и подсемейства последовательностей, что позволяет уточнить возможные функциональные последствия замены.

Предиктор PROVEAN способен оценивать патогенность не только миссенс-вариантов, но и коротких вставок и делеций без сдвига рамки считывания. В данном случае осуществляется серия парных выравниваний исходного и мутантного белка с гомологичными последовательностями, и вычисляется разница между числовой оценкой схожести последовательностей в одном и другом случае [12].

Программа LRT [32] также учитывает происходящие в той или иной позиции синонимичные замены и выполняет тест отношения правдоподобия для оценки вероятности того, что та или иная позиция подвергается негативному отбору, то есть частота синонимичных замен в ней значимо выше, чем частота миссенс-вариантов.

Другие программы используют дополнительные свойства белков для оценки консервативности. Например, физико-химические свойства аминокислот используются предикторами MAPP и Align-GVGD [33, 34]. Для того, чтобы учитывать эти дополнительные данные, MAPP применяет метод главных компонент для снижения размерности данных, после чего вычисляет расстояние между двумя точками, соответствующими исходной и мутантной последовательностям. Align-GVGD, в свою очередь, осуществляет вычисление расстояний Грэнтема, которые учитывают физико-химические различия между аминокислотами.

Для определения патогенных и нейтральных изменений PolyPhen2 применяет наивный байесовский классификатор, основанный на эволюции и функции рассматриваемой позиции, а также структуре молекулы белка [9]. Данные о пространственных характеристиках белка используются также программой AlphaMissense, в основе которой лежит нейросеть Evoformer. Предиктор EVE также, хотя и опосредованно, основан на структурных данных, и использует особую нейросетевую архитектуру, вариационный автоэнкодер [13].

Одним из главных недостатков программ-предикторов является игнорирование медико-био-

логического контекста гена: какие заболевания ассоциированы с мутациями в исследуемом гене, насколько генетические варианты в нем (в частности, миссенс-замены) распространены в человеческой популяции, входит ли позиция мутации в какой-либо домен белка-продукта и прочие аспекты игнорируются для упрощения и последующей автоматизации процесса. Разработчики программы SNPs&GO попытались нивелировать этот фактор, используя информацию ресурса Gene Ontology, в котором основные характеристики генов, включая наличие или отсутствие белковых продуктов, функцию и другие, закодированы в виде категориальных переменных, удобных для использования в машинном обучении [11]. Патогенность определяется при помощи метода опорных векторов, на вход подаются данные ресурса Gene Ontology и сведения о консервативности позиции варианта.

Метод случайного леса применяется сразу в двух программах-предикторах: MutationTaster и MutPred. В них, помимо консервативности последовательности, оцениваются структурные и функциональные характеристики белка (например, связь аминокислоты в той или иной позиции с определенной функцией).

ПРЕДИКТОРЫ НА ОСНОВЕ ВЫРАВНИВАНИЯ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Существует проблема определения клинического эффекта вариантов, которые не относятся к миссенс-заменам, но также способны играть значительную роль в развитии различных заболеваний, включая злокачественные новообразования [35]. Некоторые из этих вариантов локализуются в местах сплайсинга. Для оценки их клинической значимости могут быть использованы специализированные программы с относительно высокой чувствительностью и специфичностью. Эти программы могут анализировать варианты в донорском месте сплайсинга с точностью до 99 % [36]. Однако их нельзя использовать для оценки патогенности вариантов других типов.

Информация о консервативности участков генома может быть использована для определения клинического воздействия вариантов, не относящихся к миссенс-заменам [37]. Преимущество этого подхода заключается в том, что он позволяет анализировать не только аминокислотные замены, но и другие изменения в нуклеотидных последовательностях, такие как синонимичные замены и варианты интронов. Эти изменения невозможно исследовать, используя только анализ последовательности белка. Существует несколько доступных программ, которые могут помочь идентифицировать консервативные участки в выравнивании нуклеотидных последовательностей: PhyloP [7], PhastCons [8], GERP [5], SiPhy [6].

GERP основан на вычислении частоты замен в каждой позиции выравнивания в нуклеотидных

последовательностях и сравнении ее со средним числом замен во всех позициях выравнивания, исключая пробелы. Другими словами, эта программа сравнивает наблюдаемую и ожидаемую скорость эволюции.

GERP, наряду с несколькими другими статистическими филогенетическими методами, используется в phyloP. Этот подход основан на выявлении положений в геноме, в которых наблюдаются какие-либо отклонения от нейтральной эволюции, такие как консервация или ускорение эволюции. Эти явления определяются с помощью методов LRT [38], Score test [39], распределения числа замен [40] и GERP [5].

PhastCons использует филогенетические скрытые марковские модели для отнесения каждого сегмента генома к одной из двух категорий: консервативные и вариабельные. Этот подход аналогичен подходу, используемому в SiPhy, который учитывает не только сохранение в определенном положении, но и закономерности замен, наблюдаемые в последовательностях, подвергающихся эволюционному отбору.

Существует множество других программ, которые анализируют влияние вариаций в некодирующих областях. Все эти программы используют ансамблевый подход, что означает, что они объединяют результаты нескольких методов. Они основаны на показателях консервативности, которые рассчитываются с использованием таких методов, как phyloP, GERP, PhastCons и fitCons, среди прочих.

АНСАМБЛЕВЫЙ ПОДХОД

Суть ансамблевого подхода заключается в оценке влияния различных вариантов на основе информации из различных источников, таких как филогенетический анализ, функциональные и структурные данные, консервативности генома и прочих. Этот подход использует методы машинного обучения для анализа этой информации и составления прогнозов о влиянии мутаций на гены и их функции.

Большинство программ, использующих ансамблевый подход, сосредоточены на методах анализа сохранения генома, таких как GERP и phastCons. Они также используют результаты программ, изучающих эволюцию генов, таких как SIFT и PolyPhen, а также данные о регуляторных элементах и транскриптах. Методы контролируемого обучения также используют базы данных о мутациях и полиморфизмах для составления прогнозов. Хотя конкретные источники информации, используемые в этих программах, могут незначительно отличаться, основное различие заключается в способах обработки и анализа данных.

CADD — это первая реализация ансамблевого метода, основанная на методе опорных векторов (SVM) с учителем [41]. Основным недостатком CADD является его неспособность учитывать нелинейные взаимосвязи между объектами. Эта проблема была решена в программе DANN, которая использует глубокие нейронные сети [42].

Первой программой, в которой было реализовано неконтролируемое машинное обучение, является Eigen: в ней использовались мутации и полиморфизмы, клинические последствия которых известны, однако были скрыты от алгоритма [43]. В FATHMM-MKL реализован подход, основанный на множественном обучении ядра. Он обладает преимуществами с точки зрения большей чувствительности и специфичности при определении патогенности вариантов в некодирующих областях [44]. Кроме того, широкое распространение получили программы, основанные на тесте отношения правдоподобия (MetaLR) [45], градиентном бустинге (M-CAP) [46] и алгоритме Random forest (REVEL) [47].

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно рекомендациям по интерпретации вариантов, полученных с помощью массового параллельного секвенирования, процесс классификации вариантов требует проверки различных критериев патогенности (и доброкачественности) на нескольких уровнях, от вспомогательных до очень сильных (убедительных). Чтобы удалить варианты, связь которых с некоторым заболеванием сомнительно, можно использовать различные фильтры данных. Они основаны на оценке качества секвенирования, информации о частоте встречаемости в человеческой популяции, биологических и клинических данных, таких как сегрегация и информация о функции белка, положении вариантов в белке (активные сайты или «горячие точки»), типе варианта (например, синонимичный, миссенс, со сдвигом рамки считывания и прочие), а также на результатах работы предикторов. В данном обзоре были рассмотрены основные особенности некоторых программ-предикторов, которые изложены в таблице.

Однако современные программы для определения клинического значения вариантов обладают рядом недостатков. В частности, в большинстве случаев они используют определенную базу данных последовательностей для определения консервативности, не позволяя исследователю воспользоваться более современным источником аминокислотных или нуклеотидных последовательностей. Актуальность данной проблемы подчеркивается тем, что многие программы-предикторы были созданы более 10 лет назад.

Одной из главных проблем программ-предикторов является игнорирование того факта, что гомологичные гены не являются однородной группой и делятся на ортологи и паралоги по отношению к искомой последовательности. Ортологи — это гены, которые возникли в результате дивергенции видов и существуют в разных организмах. Паралоги возникают в результате дубликации наследственного гена и существуют в пределах одного и того же организма. Если наследственный ген выполняет какую-то функцию, необходимую для выживания,

то эту функцию должны выполнять все ортологи. Однако функция паралогов может меняться. Это явление называется «ортологической гипотезой»: ортологи обычно выполняют одни и те же функции, в то время как паралоги — разные [48].

Наличие последовательностей паралогов в наборе данных, используемом для определения клинической значимости варианта с неясным эффектом, может привести к ошибкам. Эти ошибки возникают из-за того, что структурные особенности паралогов, которые функционально отличаются от изучаемой последовательности, воспринимаются как нейтральные вариации, не влияющие на функцию. Это может привести к ошибке в определении значимости конкретного варианта у пациента, поскольку он может быть неверно истолкован как генетическая вариация в рамках нормы. Поэтому важно учитывать возможное наличие паралогов при интерпретации данных и определении клинической значимости генетических вариантов [17].

Следующая проблема автоматизированных программ заключается в использовании исключительно полноразмерных белковых последовательностей в качестве эволюционно-функциональной единицы. Однако эволюцию мультидоменных генов следует рассматривать с точки зрения эволюции отдельных доменов [49].

Другая проблема, связанная с доступными в настоящее время программами для анализа эффектов вариантов, основанными на выравнивании нуклеотидной последовательности, заключается в том, что они базируются на количественном показателе консервативности в каждой позиции, не учитывая качества изменений в ортологичных генах.

Наконец, существенной проблемой является использование методов неинтерпретируемого машинного обучения для интерпретации результатов, которые используются в некоторых программах. Хотя использование этих методов может привести к очевидному улучшению результатов, их внутренняя работа может игнорировать важные аспекты биомедицинского контекста [17, 50].

Следует помнить, что анализ *in silico* является лишь одним из параметров для классификации вариантов в соответствии с отечественными и международными рекомендациями. Кроме него используются, например, анализ популяционных данных и функциональных характеристик белка, сведения о сегрегации генетического варианта и о возможном возникновении его *de novo* [3]. Применение программ-предикторов является необходимым, но не единственным этапом для проведения качественного анализа патогенности вариантов, который, в свою очередь, может выявить ряд значимых диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров, позволяющих улучшить качество медицинской помощи за счет индивидуализации тактики ведения пациентов.

Основные особенности рассмотренных предикторов

The main features of the reviewed predictors

Наименование	База данных	Методы отбора и выравнивания последовательностей	Метод оценки патогенности
MutationAssessor	UniProtKB	BLAST, MUSCLE	Оценка изменения энтропии в результате мутации
ConSurf	UniRef90	CS-BLAST, MAFFT	Оценка консервативности аминокислот на основе вычисления скорости эволюции позиции
SIFT	UniProtKB	PSI-BLAST	Оценка вероятности возникновения альтернативной аминокислоты в позиции
PolyPhen2	UniRef100	BLAST	Наивный байесовский классификатор
EVE	UniRef100	JackHMMER, EVcouplings	Вариационный автоэнкодер
PROVEAN	NCBI NR	BLAST, CD-HIT	Оценка изменения веса выравнивания с гомологами (alignment score) в результате мутации
SNPs&GO	UniRef90	BLAST	Метод опорных векторов
MutationTaster	Ensembl	BLAST	Random forest
MutPred	UniProtKB	PSI-BLAST	Random forest
FATHMM	UniRef90	JackHMMER	Оценка вероятности возникновения альтернативной аминокислоты в позиции
PANTHER	PANTHER database	BLAST	Оценка эволюционной сохранности аминокислот у предковых последовательностей
LRT	Ensembl	EnsemblCompara Genetrees, MUSCLE	Тест отношения правдоподобия
MAPP	UniProtKB	SEMPHY, ClustalW, ProbCons	Метод главных компонент
Align-GVGD	Собственная база данных	Собственные наборы последовательностей, 3DCoffee	Вычисление расстояний Грэнтема
AlphaMissense	UniRef90	HHSearch	Evoformer

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cook C. E., Bergman M. T., Finn R. D. et al. The European Bioinformatics Institute in 2016: Data growth and integration // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – Vol. 44, № D1. – P. D20–D26. <https://doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgkv1352>.
2. Gagan J., Van Allen E. M. Next-generation sequencing to guide cancer therapy // *Genome Med.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 80. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0203-x>.

3. Рыжкова О., Кардымон О., Прохорчук Е. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика.* – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>.

4. Снектор М., Ясько Л., Друй А. Интерпретация соматических генетических вариантов, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК, на примере онкологических заболеваний детского возраста // *Медицинская генетика.* – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 3–25. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.03.3-25>.

5. Cooper G. M., Stone E. A., Asimenos G. et al. Distribution and intensity of constraint in mammalian genomic sequence // *Genome Res.* – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 901–913. <https://doi.org/10.1101/gr.3577405>.

6. Garber M., Guttman M., Clamp M. et al. Identifying novel constrained elements by exploiting biased substitution patterns // *Bioinformatics.* – 2009. – Vol. 25, № 12. – P. i54–i62. <https://doi.org/10.1093%2Fbioinformatics%2Fbtp190>.

7. Pollard K. S., Hubisz M. J., Rosenbloom K. R. et al. Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 110–121. <https://doi.org/10.1101/gr.097857.109>.

8. Siepel A., Bejerano G., Pedersen J. S. et al. Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes // *Genome Res.* – 2005. – Vol. 15, № 8. – P. 1034–1050. <https://doi.org/10.1101/gr.3715005>.

9. Adzhubei I. A., Schmidt S., Peshkin L. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat*

- Methods. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 248–249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>.
10. *Ashkenazy H., Abadi S., Martz E. et al.* ConSurf2016: an improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules // *Nucleic Acids Res.* – 2016. – Vol. 44, № W1. – P. W344–W350. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw408>.
 11. *Calabrese R., Capriotti E., Fariselli P. et al.* Functional annotations improve the predictive score of human disease-related mutations in proteins // *Hum. Mutat.* – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 1237–1244. <https://doi.org/10.1002/humu.21047>.
 12. *Choi Y., Sims G. E., Murphy S. et al.* Predicting the Functional Effect of Amino Acid Substitutions and Indels // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e46688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046688>.
 13. *Frazer J., Notin P., Dias M. et al.* Disease variant prediction with deep generative models of evolutionary data // *Nature.* – 2021. – Vol. 599, № 7883. – P. 91–95. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04043-8>.
 14. *Reva B., Antipin Y., Sander C.* Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics // *Nucleic Acids Research.* – 2011. – Vol. 39, № 17. – P. e118–e118. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>.
 15. *Sim N., Kumar P., Hu J. et al.* SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins // *Nucleic Acids Research.* – 2012. – Vol. 40, № W1. – P. W452–W457. <https://doi.org/10.1093/nar/gks539>.
 16. *Capriotti E., Fariselli P.* Evaluating the relevance of sequence conservation in the prediction of pathogenic missense variants // *Hum Genet.* – 2022. – Vol. 141, № 10. – P. 1649–1658. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02419-4>.
 17. *Adebalı O., Reznik A. O., Ory D. S. et al.* Establishing the precise evolutionary history of a gene improves prediction of disease-causing missense mutations // *Genetics in Medicine.* – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 1029–1036. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.208>.
 18. *Li W., Godzik A.* Cd-hit: a fast program for clustering and comparing large sets of protein or nucleotide sequences // *Bioinformatics.* – 2006. – Vol. 22, № 13. – P. 1658–1659. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl158>.
 19. *Ng P. C.* SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function // *Nucleic Acids Research.* – 2003. – Vol. 31, № 13. – P. 3812–3814. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>.
 20. *Thompson J. D., Higgins D. G., Gibson T. J.* CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice // *Nucl Acids Res.* – 2007. – Vol. 22, № 22. – P. 4673–4680. <https://doi.org/10.1093/nar/22.22.4673>.
 21. *Sievers F., Wilm A., Dineen D. et al.* Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega // *Molecular Systems Biology.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 539. <https://doi.org/10.1038/msb.2011.75>.
 22. *Katoh K.* MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform // *Nucleic Acids Research.* – 2002. – Vol. 30, № 14. – P. 3059–3066. <https://doi.org/10.1093/nar/gkf436>.
 23. *Mount D. W.* Using Iterative Methods for Global Multiple Sequence Alignment // *Cold Spring Harb Protoc.* – 2009. – Vol. 2009, № 7. – P. pdb.top44. <https://doi.org/10.1101/pdb.top44>.
 24. *Edgar R. C.* MUSCLE: a multiple sequence alignment method with reduced time and space complexity // *BMC Bioinformatics.* – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 113. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-5-113>.
 25. *Morgenstern B.* DIALIGN 2: improvement of the segment-to-segment approach to multiple sequence alignment // *Bioinformatics.* – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 211–218. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/15.3.211>.
 26. *Notredame C.* SAGA: sequence alignment by genetic algorithm // *Nucleic Acids Research.* – 2002. – Vol. 24, № 8. – P. 1515–1524. <https://doi.org/10.1093%2Fnar%2F24.8.1515>.
 27. *Sievers F., Higgins D. G.* QianTest2: benchmarking multiple sequence alignments using secondary structure prediction // *Bioinformatics.* – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 90–95. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz552>.
 28. *Ng P. C., Henikoff S.* Predicting Deleterious Amino Acid Substitutions // *Genome Res.* – 2002. – Vol. 11, № 5. – P. 863–874. <https://doi.org/10.1101/gr.176601>.
 29. *Shihab H. A., Gough J., Cooper D. N. et al.* Predicting the Functional, Molecular, and Phenotypic Consequences of Amino Acid Substitutions using Hidden Markov Models // *Human Mutation.* – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 57–65. <https://doi.org/10.1002/humu.22225>.
 30. *Tang H., Thomas P. D.* PANTHER-PSEP: predicting disease-causing genetic variants using position-specific evolutionary preservation // *Bioinformatics.* – 2016. – Vol. 32, № 14. – P. 2230–2232. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw222>.
 31. *Glaser F., Pupko T., Paz I. et al.* ConSurf: Identification of Functional Regions in Proteins by Surface-Mapping of Phylogenetic Information // *Bioinformatics.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 163–164. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/19.1.163>.
 32. *Chun S., Fay J. C.* Identification of deleterious mutations within three human genomes // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, № 9. – P. 1553–1561. <https://doi.org/10.1101/gr.092619.109>.
 33. *Stone E. A., Sidow A.* Physicochemical constraint violation by missense substitutions mediates impairment of protein function and disease severity // *Genome Res.* – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 978–986. <https://doi.org/10.1101/gr.3804205>.
 34. *Tavtigian S. V.* Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eight recurrent substitutions as neutral // *Journal of Medical Genetics.* – 2005. – Vol. 43, № 4. – P. 295–305. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033878>.
 35. *Frazer J., Notin P., Dias M. et al.* Disease variant prediction with deep generative models of evolutionary data // *Nature.* – 2021. – Vol. 599, № 7883. – P. 91–95. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04043-8>.
 36. *Moles-Fernández A., Duran-Lozano L., Montalban G. et al.* Computational Tools for Splicing Defect Prediction in Breast/Ovarian Cancer Genes: How Efficient Are They at Predicting RNA Alterations? // *Front. Genet.* – 2018. – Vol. 9. – P. 366. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00366>.
 37. *Mahmood K., Jung C., Philip G. et al.* Variant effect prediction tools assessed using independent, functional assay-based datasets: implications for discovery and diagnostics // *Hum Genomics.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 10. <https://doi.org/10.1186/s40246-017-0104-8>.
 38. *Pollard K. S., Salama S. R., Lambert N. et al.* An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans // *Nature.* – 2006. – Vol. 443, № 7108. – P. 167–172. <https://doi.org/10.1038/nature05113>.
 39. *Rao C. R.* Score Test: Historical Review and Recent Developments / Eds. N. Balakrishnan, H. N. Nagaraja, N. Kannan. – Boston, MA: Birkhäuser, 2005. – P. 3–20. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/0-8176-4422-9_1.
 40. *Siepel A., Pollard K. S., Haussler D.* New Methods for Detecting Lineage-Specific Selection / Eds. A. Apostolico et al. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006. – P. 190–205. https://doi.org/10.1007/11732990_17.
 41. *Kircher M., Witten D. M., Jain P. et al.* A general framework for estimating the relative pathogenicity of hu-

man genetic variants // *Nat Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 310–315. <https://doi.org/10.1038/ng.2892>.

42. Quang D., Chen Y., Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants // *Bioinformatics.* – 2014. – Vol. 31, № 5. – P. 761–763. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu703>.

43. Ionita-Laza I., McCallum K., Xu B. et al. A spectral approach integrating functional genomic annotations for coding and noncoding variants // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 214–220. <https://doi.org/10.1038/ng.3477>.

44. Shihab H.A., Rogers M.F., Gough J. et al. An integrative approach to predicting the functional effects of non-coding and coding sequence variation // *Bioinformatics.* – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 1536–1543. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv009>.

45. Dong C., Wei P., Jian X. et al. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies // *Human Molecular Genetics.* – 2015. – Vol. 24, № 8. – P. 2125–2137. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu733>.

46. Jagadeesh K. A., Wenger A. M., Berger M. J. et al. M-CAP eliminates a majority of variants of uncertain significance in clinical exomes at high sensitivity // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 12. – P. 1581–1586. <https://doi.org/10.1038/ng.3703>.

47. Ioannidis N. M., Rothstein J. H., Pejaver V. et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants // *The American Journal of Human Genetics.* – 2016. – Vol. 99, № 4. – P. 877–885. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.016>.

48. Koonin E. V. Orthologs, Paralogs, and Evolutionary Genomics // *Annu. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 39, № 1. – P. 309–338. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.073003.114725>.

49. Han J., Batey S., Nickson A. A. et al. The folding and evolution of multidomain proteins // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 319–330. <https://doi.org/10.1038/nrm2144>.

50. Lipton Z. C. The mythos of model interpretability // *Queue.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 31–57. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1606.03490>.

REFERENCES

1. Cook C. E., Bergman M. T., Finn R. D. et al. The European Bioinformatics Institute in 2016: Data growth and integration // *Nucleic Acids Res.* 2015;44(D1):D20–D26. <https://doi.org/10.1093/nar/nfv2f3>.

2. Gagan J., Van Allen E. M. Next-generation sequencing to guide cancer therapy // *Genome Med.* 2015;7(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0203-x>.

3. Ryzhkova O. P., Kardymon O. L., Prohorchuk E. B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2) // *Medical genetics.* 2019;18(2):3–23. (In Russ.).

4. Spektor M. A., Yasko L. A., Druy A. E. The interpretation of somatic genetic variants identified with high-throughput sequencing of DNA from paediatric solid tumors // *Medical Genetics.* 2021;20(3):3–25. (In Russ.).

5. Cooper G. M., Stone E. A., Asimenos G. et al. Distribution and intensity of constraint in mammalian genomic sequence // *Genome Res.* 2005;15(7):901–913. <https://doi.org/10.1101/gr.3577405>.

6. Garber M., Guttman M., Clamp M. et al. Identifying novel constrained elements by exploiting biased substitution patterns // *Bioinformatics.* 2009;25(12):i54–i62. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp190>.

7. Pollard K. S., Hubisz M. J., Rosenbloom K. R. et al. Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies // *Genome Res.* 2009;20(1):110–121. <https://doi.org/10.1101/gr.097857.109>.

8. Siepel A., Bejerano G., Pedersen J. S. et al. Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes // *Genome Res.* 2005;15(8):1034–1050. <https://doi.org/10.1101/gr.3715005>.

9. Adzhubei I. A., Schmidt S., Peshkin L. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat Methods.* 2010;7(4):248–249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>.

10. Ashkenazy H., Abadi S., Martz E. et al. ConSurf 2016: an improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules // *Nucleic Acids Res.* 2016;44(W1):W344–W350. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw408>.

11. Calabrese R., Capriotti E., Fariselli P. et al. Functional annotations improve the predictive score of human disease-related mutations in proteins // *Hum. Mutat.* 2009;30(8):1237–1244. <https://doi.org/10.1002/humu.21047>.

12. Choi Y., Sims G. E., Murphy S. et al. Predicting the Functional Effect of Amino Acid Substitutions and Indels // *PLoS ONE.* 2012;7(10):e46688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046688>.

13. Frazer J., Notin P., Dias M. et al. Disease variant prediction with deep generative models of evolutionary data // *Nature.* 2021;599(7883):91–95. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04043-8>.

14. Reva B., Antipin Y., Sander C. Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics // *Nucleic Acids Research.* 2011;39(17):e118–e118. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>.

15. Sim N., Kumar P., Hu J. et al. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins // *Nucleic Acids Research.* 2012;40(W1):W452–W457. <https://doi.org/10.1093/nar/gks539>.

16. Capriotti E., Fariselli P. Evaluating the relevance of sequence conservation in the prediction of pathogenic missense variants // *Hum Genet.* 2022;141(10):1649–1658. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02419-4>.

17. Adebali O., Reznik A. O., Ory D. S. et al. Establishing the precise evolutionary history of a gene improves prediction of disease-causing missense mutations // *Genetics in Medicine.* 2016;18(10):1029–1036. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.208>.

18. Li W., Godzik A. Cd-hit: a fast program for clustering and comparing large sets of protein or nucleotide sequences // *Bioinformatics.* 2006;22(13):1658–1659. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl158>.

19. Ng P. C. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function // *Nucleic Acids Research.* 2003;31(13):3812–3814. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>.

20. Thompson J. D., Higgins D. G., Gibson T. J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice // *Nucl Acids Res.* 2007;22(22):4673–4680. <https://doi.org/10.1093/nar/22.22.4673>.

21. Sievers F., Wilm A., Dineen D. et al. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega // *Molecular Systems Biology.* 2011;7(1):539. <https://doi.org/10.1038/msb.2011.75>.

22. Katoh K. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform // *Nucleic Acids Research.* 2002;30(14):3059–3066. <https://doi.org/10.1093/nar/gkf436>.

23. Mount D. W. Using Iterative Methods for Global Multiple Sequence Alignment // *Cold Spring Harb Protoc.* 2009;2009(7):pdb.top44. <https://doi.org/10.1101/pdb.top44>.

24. Edgar R. C. MUSCLE: a multiple sequence alignment method with reduced time and space complexity // *BMC Bioinformatics.* 2004;5(1):113. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-5-113>.

25. Morgenstern B. DIALIGN 2: improvement of the segment-to-segment approach to multiple sequence alignment // *Bioinformatics*. 2002;15(3):211–218. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/15.3.211>.
26. Notredame C. SAGA: sequence alignment by genetic algorithm. *Nucleic Acids Research*. 2002;24(8):1515–1524. <https://doi.org/10.1093/nar/24.8.1515>.
27. Sievers F., Higgins D. G. QuanTest2: benchmarking multiple sequence alignments using secondary structure prediction // *Bioinformatics*. 2019;36(1):90–95. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz552>.
28. Ng P. C., Henikoff S. Predicting Deleterious Amino Acid Substitutions // *Genome Res*. 2002;11(5):863–874. <https://doi.org/10.1101/gr.176601>.
29. Shihab H. A., Gough J., Cooper D. N. et al. Predicting the Functional, Molecular, and Phenotypic Consequences of Amino Acid Substitutions using Hidden Markov Models // *Human Mutation*. 2012;34(1):57–65. <https://doi.org/10.1002/humu.22225>.
30. Tang H., Thomas P. D. PANTHER-PSEP: predicting disease-causing genetic variants using position-specific evolutionary preservation // *Bioinformatics*. 2016;32(14):2230–2232. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw222>.
31. Glaser F., Pupko T., Paz I. et al. ConSurf: Identification of Functional Regions in Proteins by Surface-Mapping of Phylogenetic Information // *Bioinformatics*. 2002;19(1):163–164. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/19.1.163>.
32. Chun S., Fay J. C. Identification of deleterious mutations within three human genomes // *Genome Res*. 2009;19(9):1553–1561. <https://doi.org/10.1101/gr.092619.109>.
33. Stone E. A., Sidow A. Physicochemical constraint violation by missense substitutions mediates impairment of protein function and disease severity // *Genome Res*. 2005;15(7):978–986. <https://doi.org/10.1101/gr.3804205>.
34. Tavtigian S. V. Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eight recurrent substitutions as neutral // *Journal of Medical Genetics*. 2005;43(4):295–305. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033878>.
35. Frazer J., Notin P., Dias M. et al. Disease variant prediction with deep generative models of evolutionary data // *Nature*. 2021;599(7883):91–95. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04043-8>.
36. Moles-Fernández A., Duran-Lozano L., Montalban G. et al. Computational Tools for Splicing Defect Prediction in Breast/Ovarian Cancer Genes: How Efficient Are They at Predicting RNA Alterations? // *Front. Genet*. 2018;9:366. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00366>.
37. Mahmood K., Jung C., Philip G. et al. Variant effect prediction tools assessed using independent, functional assay-based datasets: implications for discovery and diagnostics // *Hum Genomics*. 2017;11(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40246-017-0104-8>.
38. Pollard K. S., Salama S. R., Lambert N. et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans // *Nature*. 2006;443(7108):167–172. <https://doi.org/10.1038/nature05113>.
39. Rao C. R. Score Test: Historical Review and Recent Developments / Eds. Balakrishnan N., Nagaraja H. N., Kannan N. *Advances in Ranking and Selection, Multiple Comparisons, and Reliability*. – Boston, MA: Birkhäuser; 2005. – P. 3–20. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/0-8176-4422-9_1.
40. Siepel A., Pollard K. S., Haussler D. New Methods for Detecting Lineage-Specific Selection / Eds. Apostolico A. et al. *Research in Computational Molecular Biology*. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. – P. 190–205. https://doi.org/10.1007/11732990_17.
41. Kircher M., Witten D. M., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat Genet*. 2014;46(3):310–315. <https://doi.org/10.1038/ng.2892>.
42. Quang D., Chen Y., Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants // *Bioinformatics*. 2014;31(5):761–763. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu703>.
43. Ionita-Laza I., McCallum K., Xu B. et al. A spectral approach integrating functional genomic annotations for coding and noncoding variants // *Nat Genet*. 2016;48(2):214–220. <https://doi.org/10.1038/ng.3477>.
44. Shihab H. A., Rogers M. F., Gough J. et al. An integrative approach to predicting the functional effects of non-coding and coding sequence variation // *Bioinformatics*. 2015;31(10):1536–1543. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv009>.
45. Dong C., Wei P., Jian X. et al. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies // *Human Molecular Genetics*. 2015;24(8):2125–2137. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu733>.
46. Jagadeesh K. A., Wenger A. M., Berger M. J. et al. M-CAP eliminates a majority of variants of uncertain significance in clinical exomes at high sensitivity // *Nat Genet*. 2016;48(12):1581–1586. <https://doi.org/10.1038/ng.3703>.
47. Ioannidis N. M., Rothstein J. H., Pejaver V. et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants // *The American Journal of Human Genetics*. 2016;99(4):877–885. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.016>.
48. Koonin E. V. Orthologs, Paralogs, and Evolutionary Genomics // *Annu. Rev. Genet*. 2005;39(1):309–338. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.073003.114725>.
49. Han J., Batey S., Nickson A. A. et al. The folding and evolution of multidomain proteins // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(4):319–330. <https://doi.org/10.1038/nrm2144>.
50. Lipton Z. C. The mythos of model interpretability // *Queue*. 2020;16(3):31–57. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1606.03490>.

Информация об авторах

Буг Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник, НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5849-1311; **Наркевич Артем Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1489-5058; **Петухова Наталья Витальевна**, кандидат медицинских наук, руководитель центра НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6397-824X.

Information about authors

Bug Dmitrii S., Junior Research Fellow, Bioinformatics Research Center of the Research Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5849-1311; **Narkevich Artem N.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Public Health, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia), ORCID: 0000-0002-1489-5058; **Petukhova Natalia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Bioinformatics Research Center of the Research Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6397-824X.



© Е. В. Огородник, И. О. Голубев, М. Р. Калашникова, 2025
УДК [616.717.7/.9 : 616.72] : 616.834
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-21-30>

Е. В. Огородник^{1*}, И. О. Голубев², М. Р. Калашникова³

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова
127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ТЫЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ КИСТЕВОГО СУСТАВА. ЭТИОЛОГИЯ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ

Поступила в редакцию 20.08.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Ганглии кистевого сустава, расположенные на тыльной стороне запястья — одни из самых распространенных образований кисти. Они представляют собой опухолевидные структуры, соединенные с суставом через изогнутую ножку и наполненные гелеобразной жидкостью, содержащей мукополисахариды. Эти образования формируются в области ладьевидно-полулунной связки. Причины их возникновения до конца не выяснены, однако факторы, такие как постоянные физические нагрузки и гиперэластичность связок, могут способствовать их развитию. Заболеваемость среди женщин выше, и тыльный ганглий обычно не вызывает болевых ощущений, рассматриваясь как косметическая проблема. Существует также понятие «скрытого ганглия», который не проявляется клинически и может быть выявлен только с помощью специальных методов исследования, таких как магнитно-резонансная томография или ультразвук.

Цель — проанализировать возможные причины рецидивов тыльного ганглия кистевого сустава после удаления

Ключевые слова: тыльный ганглий кистевого сустава, ладьевидно-полулунная связка, мукоидная дегенерация, артроскопическое удаление ганглия

Для цитирования: Огородник Е. В., Голубев И. О., Калашникова М. Р. Тыльные ганглии кистевого сустава. Этиология. Клиника. Лечение. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):21–30. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-21-30>.

* **Автор для связи:** Елена Викторовна Огородник, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: yelena.ogorodnik.96@mail.ru.

Elena V.¹ Ogorodnik *, Igor O. Golubev², Mariya R. Kalashnikova³

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russia, 117198

² N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics (CITO)
10, Priorova str., Moscow, Russia, 127299

³ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

DORSAL WRIST GANGLIA. ETIOLOGY. CLINIC. TREATMENT

Received 20.08.2024; accepted 25.02.2025

Summary

The ganglia of the wrist joint, located on the back of the wrist, are one of the most common hand formations. They are tumor-like structures connected to the joint through a curved pedicle and filled with a gel-like fluid containing mucopolysaccharides. These formations are formed in the area of the navicular ligament. The causes of their occurrence are not fully understood, but factors such as constant physical exertion and hyperelasticity of ligaments may contribute to their development. The incidence is higher among women and the dorsal ganglion is usually not painful, being considered as a cosmetic problem. There is also the concept of a «hidden ganglion», which is not clinically apparent and can only be detected by specialized examination techniques such as magnetic resonance imaging or ultrasound.

The objective was to analyze the possible causes of recurrence of the dorsal wrist ganglion after excision

Keywords: dorsal wrist ganglion, navicular ligament, mucoïd degeneration, arthroscopic ganglion excision

For citation: Ogorodnik E. V., Golubev I. O., Kalashnikova M. R. Dorsal wrist ganglia. Etiology. Clinic. Treatment. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):21–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-4-21-30>.

* **Corresponding author:** Elena V. Ogorodnik, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russia, 117198. E-mail: yelena.ogorodnik.96@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Представления о тыльных запястных ганглиях формировались задолго до появления современных методов их диагностики и лечения. Гиппократ предложил первое письменное описание ганглиев как «узлов ткани, содержащих слизистую оболочку» [1]. Медицинская литература 18 в. иллюстрирует некоторые эффективные в то время способы их устранения. Многие методы сопровождались неприемлемо высокой частотой рецидивов.

Согласно Хейстеру (1743 г.), «уплотненное вещество ганглия часто может быть успешно рассеяно, если каждое утро хорошо растирать опухоль слюной натошак и прикладывать к ней свинцовую пластину в течение нескольких недель подряд. Иногда, действительно, недавно появившийся ганглий быстро исчезает ... добавляя повторяющееся давление большим пальцем или деревянным молотком. Если ни одно из этих средств не окажется эффективным ... их можно безопасно удалить разрезом, при условии, что вы будете осторожны, чтобы не повредить соседние сухожилия и связки. Но что касается протирания их рукой мертвеца и тому подобного, я полагаю, мой читатель извинит меня за то, что я настаиваю на них» [2].

С тех пор методы Хейстера были отвергнуты медицинским сообществом, их место заняли другие научно необоснованные методы лечения. Результаты оказались непоследовательными и ненадежными. Например, закрытый разрыв с надавливанием пальцем или книгой, отсюда и название «библейская киста», демонстрирует частоту рецидивов 22–64 % [3].

Ганглии запястья в настоящее время можно охарактеризовать как доброкачественные опухолевидные образования, связанные с ладьевидно-полулунным сочленением. Представляют собой кисту, ограниченную капсулой со студенистой жидкостью, богатой гиалуроновой кислотой и другими мукополисахаридами. В большинстве случаев локализуются на тыльной стороне запястья. Существует несколько теорий генезиса кист, хотя ни одна из них не способна объяснить все известные особенности ганглия. Общепринятой является теория мукоидной дегенерации околосуставной ткани [4, 5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По данным литературы, заболевание может возникнуть в любом возрасте, однако чаще всего встречается у лиц в возрасте от 20 до 40 лет. Заболеваемость у мужчин и женщин составляет 25/100 000 и 43/100 000 соответственно [6]. Травма в анамнезе выявляется в 10 %. От 60 до 70 %

ганглиев приходится на дорсальную поверхность запястья. Выделяют болевую и бессимптомную формы, из них превалирует бессимптомная – 51 %, в то время как болевая составляет 19 % [7].

В 50 % случаев ганглии исчезают спонтанно, некоторые авторы отмечают самостоятельный регресс в 58 % [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Несмотря на высокую распространенность, причины возникновения тыльных ганглиев запястья изучены недостаточно. Этиологические аспекты в настоящее время остаются спорными.

Авторами описаны основные известные этиологические факторы, одно из которых – постоянная нагрузка, которая приводит к дефекту капсулы сустава и утечке суставной жидкости в периартикулярные ткани. Последующая реакция между суставной жидкостью и местной тканью приводит к образованию студенистой кистозной жидкости и формированию стенки ганглия [9].

В поддержку этой теории некоторые авторы отмечают, ссылаясь на артроскопические данные, что ранее существовавшая патология сустава (повреждение ладьевидно-полулунной связки) является основной причиной образования ганглия [10].

A. L. Osterman and J. Raphael (1995) связали внутрисуставные проблемы с частотой возникновения ганглиев. В их серии почти у половины пациентов имелась патология, наиболее частая из которых – разрыв ладьевидно-полулунной связки. Это исследование показывало, что большинство ганглиев связаны с ладьевидно-полулунной нестабильностью [10].

В 2013 г. в Лондоне группой докторов было проведено исследование, в результате которого была продемонстрирована связь между генерализованной гиперэластичностью связок и возникновением тыльных запястных ганглиев. Пациенты с симптомами тыльных ганглиев запястья продемонстрировали значительно повышенную частоту генерализованной гиперреактивности связок. Среди пациентов с ганглиями у 27 из 96 (28 %) пациентов наблюдалась генерализованная гиперрастяжимость связок. Также эти пациенты значительно чаще демонстрировали положительный результат при тесте на смещение ладьевидной кости (25 % положительных тестов на смещение ладьевидной кости с ганглиями) [11].

Мнения большинства авторов в вопросе происхождения ганглиев сходятся на теории мукоидной дегенерации околосуставной соединительной ткани. Суставная нагрузка приводит к разрыву капсулы сустава или мукоидной дегенерации, что приводит к накоплению жидкости (муцина) в околосуставной полости.

суставной ткани и, в конечном итоге, кистозному образованию. Основная киста образуется путем слияния небольших пулов муцина и в последующем имеет непосредственную связь с суставом. Теоретически ганглий может располагаться в отдалении от сустава с длинной ножкой, так как постоянно образуется и оттекает в пространство большое количество жидкости [9–12].

АНАТОМИЯ

Тыльные запястные ганглии сообщаются с подлежащим суставом через ножку. Ножка имеет извилистый просвет и берет свое начало из области ладьевидно-полулунной связки. Но могут возникать и из других мест (N. R. Clay, D. A. Clement, 1988 г.). Ножка располагается между синовиальной оболочкой сустава и капсулой, которую она перфорировывает в слабом месте [2].

Большинство ганглиев располагается между сухожилиями длинного разгибателя большого пальца и сухожилиями разгибателя пальцев, непосредственно на вершине ладьевидно-полулунной связки. Основная часть может быть одно- или многокамерной, часто можно выявить более мелкие (2–3 мм) внутрисуставные кисты, возникающие из ладьевидно-полулунной связки. Их можно увидеть лежащими рядом с капсульным прикреплением к ладьевидно-полулунной связке. Лучше всего они визуализируются перед удалением ганглия от места его прикрепления [13].

В литературе описаны результаты интраоперационных наблюдений, которые указывают не только на наличие связи между ганглием и суставом, но и о том, что эта связь представлена односторонним клапанным механизмом. Исследование показало, что происходит перемещение контраста из сустава в ганглий. Обратного контраста не попадает. Данный односторонний клапан формируется посредством множества «микрокист», которые находятся в тканях, окружающих ножку [14].

Некоторые авторы описывают дорсальный ганглий как грыжу ладьевидно-полулунной связки. Эта грыжа увеличивается в размерах (в соответствии с законом Лапласа) за счет однонаправленного сокращения складок слизистой оболочки протока и давления вышележащего удерживателя разгибателей до тех пор, пока давление растяжения внутри ганглия не сравняется с давлением вышележащих тканей [14].

Исследование с помощью электронной микроскопии указывает на то, что стенка ганглия состоит из беспорядочно ориентированных слоев коллагена, рыхло расположенных друг над другом. Эти клетки иммуногистохимически демонстрируют характеристики миофибробластов или мезенхимальных клеток, претерпевающих раннюю мышечную дифференцировку. Несмотря на наличие очагов мукоидной дегенерации в стенке, значительных дегенеративных изменений, некроза или воспа-

ления в ганглии, а также окружающих тканях, не выявлено [15].

Анализ кистозной жидкости показал, что это желеобразный материал, содержащий в основном гиалуроновую кислоту и меньшее количество глюкозамина, глобулинов, белка. Содержимое ганглия прозрачное или слегка ксантохромное с желеобразной консистенцией, аналогично яблочному желе [15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При осмотре тыльные ганглии запястья представляют собой плотно-эластичные кистозные образования небольших размеров. Имеют свойство появляться и самостоятельно регрессировать.

При пальпации напоминают твердый резиновый шар, хорошо фиксированный за счет прикрепления к суставной капсуле, не спаянный с кожей. В сомнительных случаях возможно освещение области ганглия, содержимое которого легко пропускает свет.

Наиболее распространенные жалобы пациентов: эстетический дискомфорт, ограничение функции кисти, которое оценивают с помощью вопросника Quick-Dis «Рука, плечо и кисть» (DASH), состоящий из 11 вопросов о симптомах и способностях, где высокий балл указывает на значительную дисфункцию.

Как правило, ганглии бессимптомны, и у пациентов вызывают только эстетические проблемы. В нескольких сообщениях боль рассматривается как непостоянный симптом ганглиев запястья (от 25 % до 87 %) [16].

A. P. Westbrook et al. (2000) опросили 50 последовательных пациентов (33 женщины и 17 мужчин, средний возраст 37 лет), почему они обращались за медицинской помощью по поводу ганглия (включая мукозные и ретикулярные кисты). В общей сложности 28 % были обеспокоены, что новообразование может быть злокачественным, 38 % отмечали ганглий как косметическую проблему, 26 % испытывали боль, а 8 % имели измененную функцию кисти [17].

Описано мнение, что болевой синдром возникает из-за компрессии терминальных ветвей заднего межкостного нерва, которые находятся вблизи дорсальных волокон ладьевидно-полулунной связки [18].

Существуют исследования, в которых продемонстрировано, что боль в запястье может быть связана с тыльными ганглиями, даже если они симптоматически не визуализируются. Это — «скрытые ганглии запястья», для диагностики которых требуются дополнительные инструментальные исследования. Описаны клинические случаи, когда пациенты имели жалобы на боли в области ладьевидно-полулунной связки, которые не связывали с травмами. В ходе оперативного вмешательства были взяты фрагменты связки для гистологического исследования. Последнее показало мукоидную дегенерацию, типичную для ганглия [19].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинической картины обычно достаточно для постановки диагноза. Основные задачи инструментальных методов визуализации при оценке ганглия следующие: подтвердить кистозный характер, определить наличие сообщения между ганглием, полостью сустава и оценить близлежащий сустав на наличие сопутствующих заболеваний.

Рентгенографические исследования не прояснили местонахождение или природу суставного сообщения ганглиев, поэтому не являются методом выбора в диагностике [20].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является самым распространенным методом исследования для скрининга подозреваемых ганглиев. Ганглии могут быть простыми и многокамерными. Это гипоэхогенные образования с четкими границами, толстой стенкой и задним акустическим усилением. При доплеровском исследовании не имеют кровотока.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — один из предпочтительных методов визуализации. При просмотре нескольких изображений в нескольких плоскостях можно определить тонкую эмиевидную форму ножки ганглия.

Метод МРТ необходим для диагностики «скрытых ганглиев». Проведено исследование, в котором магнитно-резонансная томография была выполнена на запястьях 103 бессимптомных добровольцев для установления распространенности ганглиев запястья в бессимптомной популяции.

Запястные ганглии были идентифицированы в 53 из 103 запястий (51 %). 14 % ганглиев были дорсальными и происходили из дорсальных дистальных волокон ладьевидно-полулунной связки.

Критериями диагностики ганглия были: четко очерченное образование, не контактировавшее с капсулой сустава или сухожильным влагалищем, не имеющее пульсации [19].

Стало очевидным, что значительное количество ганглиев выявляется как случайная находка.

При сравнении УЗИ и МРТ для первоначальной оценки боли в тыльной стороне запястья с подозрением на дорсальный скрытый ганглий многочисленные исследования продемонстрировали одинаковую эффективность каждого метода. Эти исследования впоследствии рекомендовали УЗИ вместо МРТ из-за значительной экономической эффективности [20].

ЛЕЧЕНИЕ

Исследования с длительным периодом наблюдения показали, что процент спонтанной регрессии ганглия достаточно высокий — 50 % в среднем [21].

Главным «осложнением» после удаления тыльных ганглиев являются рецидивы [21, 22]. Многочисленные наблюдения показывают различный процент повторного возникновения ганглия после попыток его устранения.

Среднее число рецидивов при артроскопическом хирургическом иссечении, открытом хирургическом удалении и аспирации составило 6 %, 21 % и 59 % соответственно. Средняя частота осложнений при артроскопическом хирургическом иссечении, открытом хирургическом удалении и аспирации составила 4 %, 14 % и 3 % соответственно.

Сравнивались три вышеописанных метода лечения, частота рецидивов после аспирации составила от 60 до 95 %. При хирургическом удалении риск рецидива составил от 1 до 50 %. Артроскопическая резекция имела частоту рецидивов от 8,5 до 30 %. Некоторые исследования показали, что частота рецидивов при артроскопическом иссечении была идентична открытому удалению [23].

Аспирация часто рекомендуется в качестве первой линии лечения, частота рецидивов достигает 78 %. Чтобы повысить вероятность успеха простой аспирации, были разработаны многочисленные дополнительные меры [24].

Основываясь на первоначальной теории о том, что хроническое воспаление может принимать участие в патогенезе ганглия, было предложено использовать инъекции глюкокортикоидов, при этом частота рецидивов составляет 61 % [25]. К осложнениям методики относят депигментацию кожи и атрофию подкожно-жировой клетчатки [26].

Некоторые авторы рекомендуют аспирацию под контролем УЗИ. Это позволяет подтвердить диагноз до аспирации, а также визуализировать соседние структуры [27].

Была предложена склеротерапия. Склерозант вводили в ганглиозный мешок, чтобы повредить интиму и вызвать фиброз. Первоначально исследование показало высокий уровень успеха в диапазоне от 78 — 100 %. Необходимо учитывать, что между ганглием и суставом имеется сообщение, склерозант может переходить из ганглия в сустав, повреждая его. Частота рецидивов составила 45 % в среднем. Склеротерапия приводила к воспалению и сепсису [28].

Существует метод лечения ганглия в виде инъекции богатой тромбоцитами плазмы [29]. Используют фибриновый герметик. Он представляет собой фибриновую адгезивную систему, содержащую 2 компонента, при их соединении тромбин превращает фибриноген в нерастворимый фибрин, который является конечной стабильной формой герметика, который используется в конечном итоге [30].

Содержимое ганглия может быть слишком гелеобразным, чтобы его можно было извлечь, поэтому аспирация может быть неполной. Некоторые авторы выступали за использование гиалуронидазы, которая деполимеризует гиалуроновую кислоту. Использование гиалуронидазы в сочетании со стероидами привело к значительно более высокой ча-

стоте выздоровления по сравнению с использованием только стероидов — 89 %. В среднем частота рецидивов после применения данного метода составила 44 %. Выявлено, что гиалуронидаза может вызывать аллергические реакции [31].

J. A. Richman (1987) и J. Kogman (1992) использовали иммобилизацию после аспирации, что показало противоречивые результаты. Частота рецидивов у первого автора составила 60 % — лучше, чем не иммобилизованный контроль, у второго — 48 % — то же, что и без иммобилизации [32].

Золотой стандарт лечения тыльных ганглиев запястья — оперативное лечение.

Проведен систематический обзор, в котором сравнивалась частота осложнений после открытого и артроскопического иссечения ганглия. Совокупная частота рецидивов открытого иссечения составила 20 %, суммарная частота рецидивов артроскопической резекции составил 9 % [33].

72 пациентам было выполнено удаление ганглия: 41 пациенту — артроскопическое иссечение, 31 пациенту — открытое иссечение. Были выполнены три проспективные послеоперационные оценки. Первое обследование проводилось через 5–7 дней, второе — через 4–8 недель, а третье — как минимум через 1 год после операции. 41 пациенту было выполнено артроскопическое иссечение, а 31 пациенту — открытое иссечение. Рецидив при второй послеоперационной оценке был у 1 из 41 пациента в группе артроскопии и ни у одного в группе открытого иссечения, а по прошествии как минимум 12 месяцев после иссечения рецидив был у 3 из 28 в группе артроскопии и у 2 из 23 пациентов в открытой группе [34].

H. J. Kang et al. (2013) оценили частоту рецидивов при открытом и артроскопическом удалении и не обнаружили существенной разницы при наблюдении минимум 1 год (8,7 % в группе открытой хирургии против 10,7 % в группе артроскопии). S. G. Edwards, J. A. Johansen (2009) выполнили 55 артроскопических дорсальных ганглионэктомий запястья и обнаружили отсутствие рецидивов после 2-летнего наблюдения [35].

Осложнениями оперативного лечения можно считать инфекцию, формирование гипертрофического рубца. В некоторых источниках сообщалось о нестабильности ладьевидно-полулунного сустава, что в последующих исследованиях не оправдалось [36].

В период с 1 марта 2015 г. по 1 декабря 2017 г. были прооперированы открытым способом пациенты по поводу дорсального запястного ганглия. Наблюдались не менее шести месяцев. 33 запястья 32 пациентов (31 одностороннее и 1 двустороннее) были прооперированы. У четырех (12,5 %) пациентов в послеоперационном периоде был выявлен рецидив. Комплексный региональный болевой синдром возник у двух (6,25 %) пациентов. У шести (18,75 %) пациентов в послеоперационном периоде развилась тугоподвижность суставов [37].

Было проведено обследование 52 пациентов, которым была проведена открытая хирургическая резекция тыльных ганглиев запястья. Критерием включения был симптоматический ганглий, вызывающий боль, слабость и ограничение объема движений. Средний период наблюдения составил 26 месяцев. Ганглии рецидивировали в двух случаях [38].

В другом исследовании у 201 прооперированных пациентов рецидивы возникли у 5 % [39].

Результаты некоторых наблюдений показывают, что рецидив ганглия после предыдущего открытого удаления, стоит рассматривать, как противопоказание для артроскопической резекции (Singh D., Culp R. Paper Presentation, American Society for Hand Surgery, 2022) [40].

Сравнение частоты рецидивов открытой хирургии с артроскопической резекцией остается спорным. Однако артроскопическая резекция стала методом первого выбора для молодых женщин, которым важна эстетическая составляющая.

L. Osterman and J. Raphael (1995) впервые описали артроскопическое удаление тыльного ганглия кистевого сустава [41]. Частота рецидивов данного метода довольно противоречива и может достигать 29,7 %. S. R. Chung, S. C. Thay (2015) сообщают о 10 % частоте рецидивов [42].

Артроскопическая резекция тыльных ганглиев становится все более предпочтительным методом благодаря возможности выполнения меньших доступов и меньшему травмированию капсулы сустава. Было показано, что артроскопическое иссечение обеспечивает улучшение диапазона движения, эстетического вида, частоты осложнений, времени восстановления, облегчения боли и общей удовлетворенности пациента [43].

Артроскопия дает возможность дополнительной оценки внутрисуставной патологии. Существует исследование, где выявлялось, какие внутрисуставные нарушения сосуществуют с дорсальными ганглиями запястья и влияют ли они на боль, функцию и рецидив после артроскопической резекции ганглия. Ретроспективно рассмотрен 41 пациент с первичными тыльными ганглиями запястья, которым была проведена артроскопическая резекция. У 21 пациента были другие сопутствующие внутрисуставные нарушения: 18 разрывов треугольных волокнуто-хрящевых комплексов и 9 разрывов внутренних связок [44].

Проведено наблюдение 115 запястий (111 пациентов: 57 мужчин, 54 женщины, средний возраст 34 года, диапазон от 9 до 72 лет), прошедших артроскопическую резекцию тыльных ганглиев запястья в период с апреля 2005 г. по декабрь 2009 г. Срок наблюдения составил в среднем 32 месяца. Частота рецидивов тыльных ганглиев запястья после артроскопического иссечения составила 11 % (13 из 115 запястий) [45].

В период с сентября 2018 г. по январь 2021 г. пациентам с дорсальным ганглием кистевого су-

става (6 – мужчин, 6 – женщин) была проведена артроскопическая резекция методом Kiss-in. В среднем через 2 месяца 11 пациентов показали хороший результат с активным восстановлением движений, у одного пациента выявлен рецидив и вторая артроскопическая резекция выполнялась через 5 месяцев после первой операции [46].

В период с декабря 2000 г. по июль 2011 г. 79 запястий у 79 пациентов подверглись артроскопической резекции дорсального ганглия кистевого сустава. За период наблюдения не удалось отследить 45 пациентов. Срок наблюдения в среднем составил 81 месяц. Отмечен один случай рецидива (2,9 %) [47].

С октября 1996 г. по сентябрь 2000 г. 21 пациенту проведена артроскопическое удаление ганглия. При последнем наблюдении в 14 случаях рецидива не было, но рецидив возник у пяти пациентов (26 %). Ни один пациент не потребовал хирургического удаления этих рецидивов, поскольку они были бессимптомными и были меньше по размеру по сравнению с дооперационным состоянием [48].

Описаны случаи разрывов сухожилий разгибателей пальцев в результате артроскопической резекции дорсального ганглия [49].

J. Yao, M. C. Trindade (2011) представили методику введения красителя Indigo Carmine чрескожно в дорсальный ганглий для облегчения полной визуализации ножки, что способствует полному ее иссечению. Красителем выступал индигокармин, который в количестве 5 мл чрескожно вводился в идентифицируемый тыльный ганглий [50].

При артроскопической резекции дорсальных ганглиев запястья некоторые авторы советуют выполнять реконструкцию дорсальной капсульно-связочной ладьевидно-полулунной перегородки. Наблюдалась значительная разница в частоте рецидивов в пользу восстановления капсулы и связки. Это дает хорошие результаты с точки зрения уменьшения боли и восстановления объема движений, со значительно более низкой частотой рецидивов [49, 50].

ВЫВОД

Причина дорсальных ганглиев запястья остается до конца не известной, несмотря на множество гипотез и исследований. Некоторые авторы постулируют травматическое происхождение. Артроскопические исследования демонстрируют связь с внутрисуставными аномалиями, включая аномалии ладьевидно-полулунной связки и треугольного волокнистого хряща. Основной причиной возникновения тыльных ганглиев остается мукоидная дегенерация, возникающая при выходе суставной жидкости из суставной щели. Она взаимодействует с периартикулярной тканью, что приводит к формированию стенки. Есть мнения о связи ганглия с генерализованной гиперэластичностью связок.

Интерес к ганглиям и большое разнообразие методов лечения – результат частого обращения пациентов с данной патологией и отсутствие полностью удовлетворительного метода ее устранения. Большинство тыльных запястных ганглиев не имеют симптомов. Учитывая, что самоизлечение достигает до 58 %, наблюдение может быть вариантом для пациентов, не готовых к какому-либо вмешательству.

Аспирация – самый простой вариант извлечения содержимого ганглия, но с высокой частотой рецидивов. Оперативное лечение показало лучшие результаты по сравнению с аспирацией – более инвазивна и имеет более длительный период восстановления. В настоящее время артроскопическая резекция тыльных ганглиев показала наиболее многообещающие результаты.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Povlsen B., Peckett W. R. Arthroscopic findings in patients with painful wrist ganglia // *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. – 2001. – Vol. 35, № 3. – P. 323–328. <https://doi.org/10.1080/028443101750523267>.
2. Clay N. R., Clement D. A. The treatment of dorsal wrist ganglia by radical excision // *J Hand Surg Br*. – 1988. – Vol. 13, № 2. – P. 187–91. [https://doi.org/10.1016/0266-7681\(88\)90135-0](https://doi.org/10.1016/0266-7681(88)90135-0). PMID: 3385297.
3. Kang H. J., Koh I. H., Kim J. S., Choi Y. R. Coexisting Intraarticular Disorders Are Unrelated To Outcomes After Arthroscopic Resection of Dorsal Wrist Ganglions // *Clinical Orthopaedics & Related Research*. – 2013. – Vol. 471, № 7. – P. 2212–18. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2870-5>.
4. Ahsan Z. S., Yao J. Arthroscopic Dorsal Wrist Ganglion Excision with Color-Aided Visualization of the Stalk: Minimum 1-Year Follow-Up // *HAND*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 205–8. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9570-1>.
5. Dias J. J., Dhukaram V., Kumar P. The natural history of untreated dorsal wrist ganglia and patient reported outcome 6 years after intervention // *J Hand Surg Eur Vol*. – 2007. – Vol. 32, № 5. – P. 502–508. <https://doi.org/10.1016/j.jhse.2007.05.007>.
6. Fernandes C. H., Meirelles L. M., Raduan Neto J. et al. Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglion: results and

- rate of recurrence over a minimum follow-up of 4 years // *Hand (N Y)*. 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 236–241. <https://doi.org/10.1177/1558944717743601>.
7. Kim J. Y., Lee J. Considerations in performing open surgical excision of dorsal wrist ganglion cysts // *Int Orthop*. – 2016. – Vol. 40, № 9. – P. 1935–1940. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3213-4>.
 8. Shakya A., Garje V., Rathore A. The triple technique: A simple and effective outpatient procedure for the dorsal wrist ganglion // *J Clin Orthop Trauma*. – 2021. – Vol. 23. – P. 101619. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101619>. PMID: 34650906; PMCID: PMC8498456.
 9. Cooper A. R., Elfar J. C. Extensor tendon lacerations from arthroscopic excision of dorsal wrist ganglion. – P. case report // *J Hand Surg Am*. – 2013. – Vol. 38, № 10. – P. 1957–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2013.07.005>. PMID: 23993041; PMCID: PMC5822433.
 10. Mathoulin C., Gras M. Arthroscopic management of dorsal and volar wrist ganglion // *Hand Clin*. – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 769–777. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2017.07.012>.
 11. McKeon K. E., London D. A., Osei D. A. et al. Ligamentous Hyperlaxity and Dorsal Wrist Ganglions // *The Journal of Hand Surgery*. – 2013. – Vol. 38, № 11. – P. 2138–43. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2013.08.109>.
 12. Gude W., Morelli V. Ganglion cysts of the wrist: pathophysiology, clinical picture, and management // *Curr Rev Musculoskelet Med*. – 2008. – Vol. 1, № 3–4. – P. 205–211. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9033-4>.
 13. Cluts L. M., Fowler J. R. Factors Impacting Recurrence Rate After Open Ganglion Cyst Excision // *Hand (N Y)*. – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 261–265. <https://doi.org/10.1177/1558944720921477>. PMID: 32452245; PMCID: PMC8984732.
 14. de Villiers C. M., Birnie R. H., Pretorius L. K., Vlok G. J. Dorsal ganglion of the wrist—pathogenesis and biomechanics. Operative v. conservative treatment // *S Afr Med J*. – 1989. – Vol. 75, № 5. – P. 214–6. PMID: 2928860.
 15. Edwards S. G., Johansen J. A. Prospective outcomes and associations of wrist ganglion cysts resected arthroscopically // *J Hand Surg Am*. – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.11.025>.
 16. Gude W., Morelli V. Ganglion cysts of the wrist: pathophysiology, clinical picture, and management // *Curr Rev Musculoskelet Med*. – 2008. – Vol. 1, № 3–4. – P. 205–211. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9033-4>.
 17. Angelides A. C., Wallace P. F. The dorsal ganglion of the wrist: its pathogenesis, gross and microscopic anatomy, and surgical treatment // *J Hand Surg Am*. – 1976. – Vol. 1, № 3. – P. 228–235. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(76\)80042-1](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(76)80042-1).
 18. Edwards S. G., Johansen J. A. Prospective outcomes and associations of wrist ganglion cysts resected arthroscopically // *J Hand Surg Am*. – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.11.025>.
 19. Lowden C. M., Attiah M., Garvin G. et al. The prevalence of wrist ganglia in an asymptomatic population: magnetic resonance evaluation // *J Hand Surg Br*. – 2005. – Vol. 30, № 3. – P. 302–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhsb.2005.02.012>. PMID: 15862373.
 20. Thapa P., Lakhey R. B. Successful Outcome of Transfixation Technique with Linen in Dorsal Wrist Ganglion: A Descriptive Cross-sectional Study // *JNMA J Nepal Med Assoc*. – 2021. – Vol. 59, № 243. – P. 1150–1154. <https://doi.org/10.31729/jnma.6574>. PMID: 35199766; PMCID: PMC9124335.
 21. Langner I., Krueger P. C., Merk H. R. et al. Ganglions of the wrist and associated triangular fibrocartilage lesions: a prospective study in arthroscopically-treated patients // *J Hand Surg Am*. – 2012. – Vol. 37, № 8. – P. 1561–1567. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2012.04.042>.
 22. Dellon A. L., Seif S. S. Anatomic dissections relating the posterior interosseous nerve to the carpus, and the etiology of dorsal wrist ganglion pain // *J Hand Surg Am*. – 1978. – Vol. 3, № 4. – P. 326–32. [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(78\)80032-x](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(78)80032-x). PMID: 681715.
 23. Kang L., Akelman E., Weiss A. P. C. Arthroscopic versus open dorsal ganglion excision: a prospective, randomized comparison of rates of recurrence and of residual pain // *J Hand Surg Am*. – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 471–475. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.01.009>.
 24. Jayson M. I., Dixon A. S. Valvular mechanisms in juxta-articular cysts // *Ann Rheum Dis*. – 1970. – Vol. 29, № 4. – P. 415–420. <https://doi.org/10.1136/ard.29.4.415>.
 25. Giard M. C., Pineda C. Ganglion cyst versus synovial cyst? Ultrasound characteristics through a review of the literature // *Rheumatology International*. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 597–605. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3120-1>.
 26. Gant J., Ruff M., Janz B. A. Wrist ganglions // *J Hand Surg Am*. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 510–512. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2010.11.048>.
 27. Abehsera E., Nedellec G., Limousin M. et al. Arthroscopic resection of wrist ganglia: About 30 cases // *J Orthop*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 216–219. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.018>. PMID: 30906126; PMCID: PMC6411604.
 28. Gallego S., Mathoulin C. Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglia: 114 cases with minimum follow-up of 2 years // *Arthroscopy*. – 2010. – Vol. 26, № 12. – P. 1675–1682. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.05.008>.
 29. Ho P. C., Griffiths J., Lo W. N. et al. Current treatment of ganglion of the wrist // *Hand Surg*. – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 49–58. <https://doi.org/10.1142/s0218810401000540>. PMID: 11677666.
 30. Gunther S. F. Dorsal wrist pain and the occult scapholunate ganglion // *J Hand Surg Am*. – 1985. – Vol. 10, № 5. – P. 697–703. [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(85\)80211-2](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(85)80211-2). PMID: 4045151.
 31. Chen S. Y., Kamatani N., Kashiwazaki S. Multiple extra-articular synovial cyst formation: case report and review of the literature // *Ann Rheum Dis*. – 1998. – Vol. 57, № 3. – P. 169–71. <https://doi.org/10.1136/ard.57.3.169>. PMID: 9640134; PMCID: PMC1752545.
 32. Abehsera E., Nedellec G., Limousin M. et al. Arthroscopic resection of wrist ganglia: About 30 cases // *J Orthop*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 216–219. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.018>. PMID: 30906126; PMCID: PMC6411604.
 33. Head L., Gencarelli J. R., Allen M. et al. Wrist ganglion treatment: systematic review and meta-analysis // *J Hand Surg Am*. – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2014.12.014>.
 34. Cluts L. M., Fowler J. R. Factors Impacting Recurrence Rate After Open Ganglion Cyst Excision // *Hand (N Y)*. 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 261–265. <https://doi.org/10.1177/1558944720921477>. PMID: 32452245; PMCID: PMC8984732.
 35. Ahmad Shah A., Raina A. H., Ganie M. A., Kumar I. A. Comparison of Aspiration Followed by Intra-Lesional Steroid Injection and Surgical Excision in Management of Dorsal Wrist Ganglion // *World J Plast Surg*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 181–184. <https://doi.org/10.29252/wjps.8.2.181>. PMID: 31309054; PMCID: PMC6620806.
 36. Grégoire C., Guigal V. Efficacy of corticosteroid injections in the treatment of 85 ganglion cysts of the dorsal aspect of the wrist // *Orthop Traumatol Surg Res*. – 2022. – Vol. 108, № 7. – P. 103198. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2022.103198>. PMID: 35031514.

37. Hamlin K., Haddon A., Khan Y. et al. Dorsal Wrist Ganglion. – P. Pilot for Randomized Control Trial Comparing Aspiration Alone or Combined with Injection of Platelet-Rich Plasma // *J Wrist Surg.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 18–22. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744367>. PMID: 36644732; PMCID: PMC9836769.

38. Hatchell A., Meathrel K., Farrokhyar F., Hynes N. A Prospective Randomized Controlled Trial of Aspiration and Fibrin Sealant Use Versus Aspiration Alone in the Treatment of Dorsal Wrist Ganglia // *Plastic Surgery.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 22–28. <https://doi.org/10.1177/2292550318800325>.

39. Khan P. S., Hayat H. Surgical excision versus aspiration combined with intralesional triamcinolone acetate injection plus wrist immobilization therapy in the treatment of dorsal wrist ganglion; a randomized controlled trial // *J Hand Microsurg.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 55–7. <https://doi.org/10.1007/s12593-011-0039-6>. PMID: 23204769; PMCID: PMC3172357.

40. Kang L., Akelman E., Weiss A. P. C. Arthroscopic versus open dorsal ganglion excision: a prospective, randomized comparison of rates of recurrence and of residual pain // *J Hand Surg Am.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 471–475. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.01.009>.

41. Ahsan Z. S., Yao J. Arthroscopic Dorsal Wrist Ganglion Excision with Color-Aided Visualization of the Stalk: Minimum 1-Year Follow-Up // *HAND.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 205–8. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9570-1>.

42. Kang H. J., Koh I. H., Kim J. S., Choi Y. R. Coexisting Intraarticular Disorders Are Unrelated To Outcomes After Arthroscopic Resection of Dorsal Wrist Ganglions // *Clinical Orthopaedics & Related Research.* – 2013. – Vol. 471, № 7. – P. 2212–18. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2870-5>.

43. Kim J. P., Seo J. B., Park H. G. et al. Arthroscopic excision of dorsal wrist ganglion: factors related to recurrence and postoperative residual pain // *Arthroscopy.* – 2013. – Vol. 29, № 6. – P. 1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.04.002>.

44. Chen B., Wang L., Liang K. et al. Treatment of dorsal wrist ganglion cyst by establishing midcarpal volar portal using the «Kiss-in» method // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P. 944396. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.944396>. PMID: 36117835; PMCID: PMC9473313.

45. Rizzo M., Berger R. A., Steinmann S. P. et al. Arthroscopic resection in the management of dorsal wrist ganglions: results with a minimum 2-year follow-up period // *J Hand Surg Am.* – 2004. – Vol. 29, № 1. – P. 59–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2003.10.018>.

46. Fernandes C. H., Meirelles L. M., Raduan Neto J. et al. Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglion: results and rate of recurrence over a minimum follow-up of 4 years // *Hand (N Y).* – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 236–241. <https://doi.org/10.1177/1558944717743601>.

47. Ho P. C., Griffiths J., Lo W. N. et al. Current treatment of ganglion of the wrist // *Hand Surg.* – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 49–58. <https://doi.org/10.1142/s0218810401000540>. PMID: 11677666.

48. Cooper A. R., Elfar J. C. Extensor tendon lacerations from arthroscopic excision of dorsal wrist ganglion: case report // *J Hand Surg Am.* – 2013. – Vol. 38, № 10. – P. 1957–1959. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2013.07.005>.

49. Ahsan Z. S., Yao J. Arthroscopic Dorsal Wrist Ganglion Excision with Color-Aided Visualization of the Stalk. – P. Minimum 1-Year Follow-Up // *HAND.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 205–8. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9570-1>.

50. de Villeneuve Bargemon J. B., Prenaud C., Quèrel D. et al. Repair of the dorsal capsuloligamentous scapholunate septum during arthroscopic resection of painful dorsal wrist ganglion cyst: Comparative analysis of two techniques // *Hand Surg Rehabil.* – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 457–462. <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2022.04.001>. PMID: 35490986.

REFERENCES

1. Povlsen B., Peckett W. R. Arthroscopic findings in patients with painful wrist ganglia // *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001;35(3):323–328. <https://doi.org/10.1080/028443101750523267>.

2. Clay N. R., Clement D. A. The treatment of dorsal wrist ganglia by radical excision // *J Hand Surg Br.* 1988;13(2):187–91. https://doi.org/10.1016/0266-7681_88_90135-0. PMID: 3385297.

3. Kang H. J., Koh I. H., Kim J. S., Choi Y. R. Coexisting Intraarticular Disorders Are Unrelated To Outcomes After Arthroscopic Resection of Dorsal Wrist Ganglions // *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 2013;471(7):2212–18. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2870-5>.

4. Ahsan Z. S., Yao J. Arthroscopic Dorsal Wrist Ganglion Excision with Color-Aided Visualization of the Stalk: Minimum 1-Year Follow-Up // *HAND.* 2014;9(2):205–8. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9570-1>.

5. Dias J. J., Dhukaram V., Kumar P. The natural history of untreated dorsal wrist ganglia and patient reported outcome 6 years after intervention // *J Hand Surg Eur Vol.* 2007;32(5):502–508. <https://doi.org/10.1016/j.jhse.2007.05.007>.

6. Fernandes C. H., Meirelles L. M., Raduan Neto J. et al. Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglion: results and rate of recurrence over a minimum follow-up of 4 years // *Hand (N Y).* 2019;14(2):236–241. <https://doi.org/10.1177/1558944717743601>.

7. Kim J. Y., Lee J. Considerations in performing open surgical excision of dorsal wrist ganglion cysts // *Int Orthop.* 2016;40(9):1935–1940. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3213-4>.

8. Shakya A., Garje V., Rathore A. The triple technique: A simple and effective outpatient procedure for the dorsal wrist ganglion // *J Clin Orthop Trauma.* 2021;23:101619. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101619>. PMID: 34650906; PMCID: PMC8498456.

9. Cooper A. R., Elfar J. C. Extensor tendon lacerations from arthroscopic excision of dorsal wrist ganglion: case report // *J Hand Surg Am.* 2013;38(10):1957–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2013.07.005>. PMID: 23993041; PMCID: PMC5822433.

10. Mathoulin C., Gras M. Arthroscopic management of dorsal and volar wrist ganglion // *Hand Clin.* 2017;33(4):769–777. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2017.07.012>.

11. McKeon K. E., London D. A., Osei D. A. et al. Ligamentous Hyperlaxity and Dorsal Wrist Ganglions // *The Journal of Hand Surgery.* 2013;38(11):2138–43. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2013.08.109>.

12. Gude W., Morelli V. Ganglion cysts of the wrist: pathophysiology, clinical picture, and management // *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008;1(3–4):205–211. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9033-4>.

13. Cluts L. M., Fowler J. R. Factors Impacting Recurrence Rate After Open Ganglion Cyst Excision // *Hand (N Y).* 2022;17(2):261–265. <https://doi.org/10.1177/1558944720921477>. PMID: 32452245; PMCID: PMC8984732.

14. de Villiers C. M., Birnie R. H., Pretorius L. K., Vlok G. J. Dorsal ganglion of the wrist—pathogenesis and biomechanics. Operative v. conservative treatment // *S Afr Med J.* 1989;75(5):214–6. PMID: 2928860.

15. Edwards S. G., Johansen J. A. Prospective outcomes and associations of wrist ganglion cysts resected arthroscopically // *J Hand Surg Am.* 2009;34(3):395–400. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.11.025>.

16. Gude W., Morelli V. Ganglion cysts of the wrist: pathophysiology, clinical picture, and management // *Curr*

- Rev Musculoskelet Med. 2008;1(3–4):205–211. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9033-4>.
17. Angelides A. C., Wallace P. F. The dorsal ganglion of the wrist: its pathogenesis, gross and microscopic anatomy, and surgical treatment // *J Hand Surg Am.* 1976;1(3):228–235. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(76\)80042-1](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(76)80042-1).
18. Edwards S. G., Johansen J. A. Prospective outcomes and associations of wrist ganglion cysts resected arthroscopically // *J Hand Surg Am.* 2009;34(3):395–400. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.11.025>.
19. Lowden C. M., Attiah M., Garvin G. et al. The prevalence of wrist ganglia in an asymptomatic population: magnetic resonance evaluation // *J Hand Surg Br.* 2005;30(3):302–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhsb.2005.02.012>. PMID: 15862373.
20. Thapa P., Lakhey R. B. Successful Outcome of Transfixation Technique with Linen in Dorsal Wrist Ganglion: A Descriptive Cross-sectional Study // *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(243):1150–1154. <https://doi.org/10.31729/jnma.6574>. PMID: 35199766; PMCID: PMC9124335.
21. Langner I., Krueger P. C., Merk H. R. et al. Ganglions of the wrist and associated triangular fibrocartilage lesions: a prospective study in arthroscopically-treated patients // *J Hand Surg Am.* 2012;37(8):1561–1567. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2012.04.042>.
22. Dellon A. L., Seif S. S. Anatomic dissections relating the posterior interosseous nerve to the carpus, and the etiology of dorsal wrist ganglion pain // *J Hand Surg Am.* 1978;3(4):326–32. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(78\)80032-X](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(78)80032-X). PMID: 681715.
23. Kang L., Akelman E., Weiss A. P. C. Arthroscopic versus open dorsal ganglion excision: a prospective, randomized comparison of rates of recurrence and of residual pain // *J Hand Surg Am.* 2008;33(4):471–475. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.01.009>.
24. Jayson M. I., Dixon A. S. Valvular mechanisms in juxta-articular cysts // *Ann Rheum Dis.* 1970;29(4):415–420. <https://doi.org/10.1136/ard.29.4.415>.
25. Giard M. C., Pineda C. Ganglion cyst versus synovial cyst? Ultrasound characteristics through a review of the literature // *Rheumatology International.* 2015;35(4):597–605. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3120-1>.
26. Gant J., Ruff M., Janz B. A. Wrist ganglions // *J Hand Surg Am.* 2011;36(3):510–512. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2010.11.048>.
27. Abehsera E., Nedellec G., Limousin M. et al. Arthroscopic resection of wrist ganglia: About 30 cases // *J OrthoP.* 2019;16(3):216–219. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.018>. PMID: 30906126; PMCID: PMC6411604.
28. Gallego S., Mathoulin C. Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglia: 114 cases with minimum follow-up of 2 years // *Arthroscopy.* 2010;26(12):1675–1682. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.05.008>.
29. Ho P. C., Griffiths J., Lo W. N. et al. Current treatment of ganglion of the wrist // *Hand Surg.* 2001;6(1):49–58. <https://doi.org/10.1142/s0218810401000540>. PMID: 11677666.
30. Gunther S. F. Dorsal wrist pain and the occult scapholunate ganglion // *J Hand Surg Am.* 1985;10(5):697–703. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(85\)80211-2](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(85)80211-2). PMID: 4045151.
31. Chen S. Y., Kamatani N., Kashiwazaki S. Multiple extra-articular synovial cyst formation: case report and review of the literature // *Ann Rheum Dis.* 1998;57(3):169–71. <https://doi.org/10.1136/ard.57.3.169>. PMID: 9640134; PMCID: PMC1752545.
32. Abehsera E., Nedellec G., Limousin M. et al. Arthroscopic resection of wrist ganglia: About 30 cases // *J OrthoP.* 2019;16(3):216–219. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.018>. PMID: 30906126; PMCID: PMC6411604.
33. Head L., Gencarelli J. R., Allen M. et al. Wrist ganglion treatment: systematic review and meta-analysis // *J Hand Surg Am.* 2015;40(3):546–553. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2014.12.014>.
34. Cluts L. M., Fowler J. R. Factors Impacting Recurrence Rate After Open Ganglion Cyst Excision // *Hand (N Y).* 2022;17(2):261–265. <https://doi.org/10.1177/1558944720921477>. PMID: 32452245; PMCID: PMC8984732.
35. Ahmad Shah A., Raina A. H., Ganie M. A., Kumar I. A. Comparison of Aspiration Followed by Intra-Lesional Steroid Injection and Surgical Excision in Management of Dorsal Wrist Ganglion // *World J Plast Surg.* 2019;8(2):181–184. <https://doi.org/10.29252/wjps.8.2.181>. PMID: 31309054; PMCID: PMC6620806.
36. Grégoire C., Guigal V. Efficacy of corticosteroid injections in the treatment of 85 ganglion cysts of the dorsal aspect of the wrist // *Orthop Traumatol Surg Res.* 2022;108(7):103198. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2022.103198>. PMID: 35031514.
37. Hamlin K., Haddon A., Khan Y. et al. Dorsal Wrist Ganglion: Pilot for Randomized Control Trial Comparing Aspiration Alone or Combined with Injection of Platelet-Rich Plasma // *J Wrist Surg.* 2022;12(1):18–22. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744367>. PMID: 36644732; PMCID: PMC9836769.
38. Hatchell A., Meathrel K., Farrokhyar F., Hynes N. A. Prospective Randomized Controlled Trial of Aspiration and Fibrin Sealant Use Versus Aspiration Alone in the Treatment of Dorsal Wrist Ganglia // *Plastic Surgery.* 2019;27(1):22–28. <https://doi.org/10.1177/2292550318800325>.
39. Khan P. S., Hayat H. Surgical excision versus aspiration combined with intralesional triamcinolone acetonide injection plus wrist immobilization therapy in the treatment of dorsal wrist ganglion; a randomized controlled trial // *J Hand Microsurg.* 2011;3(2):55–7. <https://doi.org/10.1007/s12593-011-0039-6>. PMID: 23204769; PMCID: PMC3172357.
40. Kang L., Akelman E., Weiss A. P. C. Arthroscopic versus open dorsal ganglion excision: a prospective, randomized comparison of rates of recurrence and of residual pain // *J Hand Surg Am.* 2008;33(4):471–475. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2008.01.009>.
41. Ahsan Z. S., Yao J. Arthroscopic Dorsal Wrist Ganglion Excision with Color-Aided Visualization of the Stalk: Minimum 1-Year Follow-Up // *HAND.* 2014;9(2):205–8. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9570-1>.
42. Kang H. J., Koh I. H., Kim J. S., Choi Y. R. Coexisting Intraarticular Disorders Are Unrelated To Outcomes After Arthroscopic Resection of Dorsal Wrist Ganglions // *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 2013;471(7):2212–18. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2870-5>.
43. Kim J. P., Seo J. B., Park H. G. et al. Arthroscopic excision of dorsal wrist ganglion: factors related to recurrence and postoperative residual pain // *Arthroscopy.* 2013;29(6):1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.04.002>.
44. Chen B., Wang L., Liang K. et al. Treatment of dorsal wrist ganglion cyst by establishing midcarpal volar portal using the «Kiss-in» method // *Front Surg.* 2022;9:944396. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.944396>. PMID: 36117835; PMCID: PMC9473313.
45. Rizzo M., Berger R. A., Steinmann S. P. et al. Arthroscopic resection in the management of dorsal wrist ganglions: results with a minimum 2-year follow-up period // *J Hand Surg Am.* 2004;29(1):59–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2003.10.018>.
46. Fernandes C. H., Meirelles L. M., Raduan Neto J. et al. Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglion: results and rate of recurrence over a minimum follow-up of 4 years // *Hand (N Y).* 2019;14(2):236–241. <https://doi.org/10.1177/1558944717743601>.

47. Ho P. C., Griffiths J., Lo W. N. et al. Current treatment of ganglion of the wrist // *Hand Surg.* 2001;6(1):49–58. <https://doi.org/10.1142/s0218810401000540>. PMID: 11677666.
48. Cooper A. R., Elfar J. C. Extensor tendon lacerations from arthroscopic excision of dorsal wrist ganglion: case report // *J Hand Surg Am.* 2013;38(10):1957–1959. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.07.005>.
49. Ahsan Z. S., Yao J. Arthroscopic Dorsal Wrist Ganglion Excision with Color-Aided Visualization of the Stalk: Minimum 1-Year Follow-Up // *HAND.* 2014;9(2):205–8. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9570-1>.
50. de Villeneuve Bargemon J. B., Prenaud C., Quérel D. et al. Repair of the dorsal capsuloligamentous scapholunate septum during arthroscopic resection of painful dorsal wrist ganglion cyst: Comparative analysis of two techniques // *Hand Surg Rehabil.* 2022;41(4):457–462. <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2022.04.001>. PMID: 35490986.

Информация об авторах

Голубев Игорь Олегович, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением микрохирургии и травмы кисти, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (ЦИТО) (Москва, Россия), SPIN-код: 2090-0471, ORCID: 0000-0002-1291-5094; **Огородник Елена Викторовна**, аспирант кафедры травматологии и ортопедии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН) (Москва, Россия), ORCID: 0009-0003-8152-1632; **Калашникова Мария Романовна**, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-3396-0710.

Information about authors

Ogorodnik Elena V., Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN) (Moscow, Russia), ORCID: 0009-0003-8152-1632; **Golubev Igor O.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microsurgery and Hand Trauma, N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics (CITO) (Moscow, Russia), SPIN: 2090-0471, ORCID: 0000-0002-1291-5094; **Kalashnikova Mariya R.**, Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-3396-0710.



© И. А. Палтышев, А. А. Захаренко, М. А. Беляев, 2025

УДК [616.381-006.6 : 616.61-036.12]-08

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-31-42>

И. А. Палтышев*, М. А. Беляев, А. А. Захаренко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Поступила в редакцию 10.11.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Онконефрология — раздел медицинской науки, находящийся на стыке специальностей (онкология и нефрология), который занимается аспектами заболеваний почек, возникших на фоне лечения онкологических заболеваний, а также течением онкологического процесса на фоне ранее выявленной хронической болезни почки (ХБП). Обзор литературы освещает отдельные проблемы, связанных с лечением онкологических больных на фоне дисфункции почек: эпидемиологию, особенности проведения диагностических и динамических обследований, проведение хирургического и химиотерапевтического лечения, а также ряд организационных проблем, которые возникают при планировании лечения этой сложной группы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почки, гемодиализ, почечная недостаточность, рак, химиотерапия

Для цитирования: Палтышев И. А., Беляев М. А., Захаренко А. А. Аспекты лечения пациентов с абдоминальной онкопатологией на фоне хронической болезни почек. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):31–42. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-31-42>.

* **Автор для связи:** Илья Александрович Палтышев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Eexss@mail.ru.

Ilya A. Paltyshev*, Mikhail A. Belyaev, Aleksandr A. Zakharenko

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ABDOMINAL ONCOPATHOLOGY AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Received 10.11.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Onconephrology is a branch of medical science located at the junction of specialties (oncology and nephrology), which deals with aspects of kidney diseases that have arisen against the background of cancer treatment, as well as the course of the oncological process against the background of previously identified chronic kidney disease (CKD). The literature review highlights some problems related to the treatment of cancer patients with kidney dysfunction: epidemiology, features of diagnostic and dynamic examinations, surgical and chemotherapeutic treatment, as well as a number of organizational problems that arise when planning treatment for this complex group.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, kidney failure, cancer, chemotherapy

For citation: Paltyshev I. A., Belyaev M. A., Zakharenko A. A. Aspects of treatment of patients with abdominal oncopathology against the background of chronic kidney disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):31–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-4-31-42>.

* **Corresponding author:** Ilya A. Paltyshev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Eexss@mail.ru.

1. ВВЕДЕНИЕ

Онконефрология — раздел медицинской науки, находящийся на стыке специальностей (онкология и нефрология), которая занимается заболеваниями почек, возникших на фоне лечения онкологических больных, а также течением онкологического процесса на фоне ранее выявленной хронической болезни почек (ХБП) [1]. У онкологических больных нередко возникает почечная дисфункция на фоне проводимой системной химиотерапии. Дальнейшее планирование лечения и расчет доз становится сложным, а иногда совсем невозможным ввиду критического снижения фильтрационной функции. Если у пациента с ХБП при солидной онкологии хирургический этап лечения уже выполнен, то дальнейшее проведение адъювантной химиотерапии может выполняться с редукцией дозы препаратов или вовсе отменено в связи с высоким риском угнетения функции почек. В этой ситуации результаты общей выживаемости могут быть хуже [2].

Другая проблема, когда системная химиотерапия при лечении гемобластозов приводит к острому почечному повреждению (ОПП), а терапевтический эффект лечения при этом не достигнут. В этой ситуации прогноз продолжительности жизни становится крайне неблагоприятным [2].

При выявлении злокачественных опухолей у пациентов, находящихся под наблюдением и лечением у нефролога, необходимо индивидуально обсуждать тактику лечения, направленную на эффективность специализированного онкологического лечения и максимальное сохранение почечной функции. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, выполнение лечебно-диагностических мероприятий сопряжено с высоким риском осложнений в процессе их проведения [3].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодная заболеваемость онкологической патологией в мире составляет более 14 млн случаев в год [4]. В 2022 г. в Российской Федерации выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) (из них 283 179 у мужчин и 341 656 у женщин), что на 7,6 % выше, чем в 2021 г. (2021 г. — 580 415) [5]. Распространенность ХБП составляет в различных регионах мира составляет 13,4 % с тенденцией к ее ежегодному приросту [6, 7]. Эти данные предполагают нередкое сочетание ХБП со ЗНО.

Длительно персистирующие и глубокие метаболические нарушения, оксидативный и воспалительный стресс, ряд других механизмов могут быть ассоциированы с повышенным риском развития онкопатологии у пациентов с ХБП. Кроме того, у 2–11 % больных солидной онкопатологией на фоне проводимого противоопухолевого лечения возникает ОПП с исходом в ХБП [8].

2.1. Существует ли повышение риска развития онкопатологии при ХБП?

В отечественных исследованиях нет статистической информации о частоте развития солидной онкопатологии у больных ХБП, лишь единичные публикации о встречаемости такой патологии в различных стационарах [9, 10].

За последние 10 лет по запросу «oncology», «cancer and dialysis», «solid tumors», «chronic kidney disease» на платформе pubmed.ncbi.nlm.nih.gov найдено небольшое число исследований об этой комбинированной патологии. Количество публикаций от года к году растет: так, в 2010 г. была всего 1 статья, а в 2023 г. уже 42 исследования, посвященных лечению онкобольных с наличием ХБП.

В большинстве статей сказано, что риск онкопатологии при ХБП существенно выше общей популяции [11–13]. Сравнение проводится согласно стандартному коэффициенту заболеваемости (SIR-standardized incidence rate) [14].

Первое упоминание об увеличении онкологических заболеваний при ХБП по сравнению с общей популяцией датируется 1975 г. Среди 646 лиц с терминальной ХБП ст. выявлено увеличение частоты ЗНО по сравнению с общей популяцией [15].

Повышение онкогенеза при ХБП может быть обусловлено рядом факторов: постоянным воспалительным и окислительным стрессом с повреждением клеточных компонентов и структуры ДНК; скомпрометированным иммунным ответом вследствие иммуносупрессивной терапии по почечным показаниям, хроническим повреждением слизистых на фоне уремии; хроническим воспалением. В частности, увеличение распространенности вирусных гепатитов у пациентов, которым проводится программный гемодиализ, связано с исходом их в гепатоцеллюлярный рак [8, 16].

Популяционное исследование 2019 г. включило 2 группы: группа сравнения — пациенты с додиализными формами ХБП, контрольная — люди с сохранной почечной функцией. Всего в исследование были включены 471 758 человек с додиализной формой ХБП и такое же число людей без ХБП. Выявлен высокий риск онкопатологии мочеполовой системы OR = 1,97 и гематологических заболеваний OR = 1,53. Напротив, риск онкопатологии желудочно-кишечного тракта у больных додиализной формой ХБП несколько ниже OR = 0,89. Вероятность появления онкопатологии дыхательной системы, щитовидной и молочных желез, простаты у больных додиализными стадиями ХБП сопоставима с общей популяцией [17].

Как известно, в 44 % случаев ХБП возникает на фоне сахарного диабета (СД) 1 или 2 типа (Centers for Disease Control and Prevention, 2005 г.). Выявлен существенный риск развития колоректального рака (КРР) в группе пациентов с ХБП + /СД + (OR = 1,63). При наличии только одного из этих за-

Таблица 1

Риск развития опухолей разных локализаций при ХБП

Table 1

The risk of developing tumors of different locations in CKD

Локализация опухолей	Авторы, статьи	OR, ХБП 1–4 ст.	OR, ХБП 5 ст.	OR, ХБП 5 ст., после трансплантации
Щитовидная железа	Volovat S. R. et al., 2020		2,86	
Молочная железа	Park S. et al., 2019	1,0		
Легкие	Park S. et al., 2019	1,0		
Пищевод	Oh H. J. et al., 2020		0,88	
Желудок	Volovat S. R. et al., 2020		1,21	
Толстая кишка	Park S. et al., 2019 Oh H. J. et al., 2020 Volovat S. R. et al., 2020 Komaki Y. et al., 2018	0,89 1,63	1,6 1,28	1,4
Тонкая кишка	Oh H. J. et al., 2020		0,79	
ПЖЖ	Oh H. J. et al., 2020		2,21	
ГЦР	Oh H. J. et al., 2020 Volovat S. R. et al., 2020		2,01 1,58	
Мочевыводящие пути	Park S. et al., 2019 Volovat S. R. et al., 2020	1,97	26,75	

болеваний риск снижался, но оставался выше, чем в общей популяции СД (OR = 1,31), ХБП (OR = 1,34). Таким образом, СД и ХБП являются значимыми факторами риска КРР. ХБП достоверно связана с увеличением частоты КРР независимо от СД [18].

Аналогичные результаты продемонстрированы в ретроспективном исследовании, в которое было включено 35443 человек с додиализными стадиями ХБП, проходивших лечение с 2003 г. по 2013 г. Риск развития онкопатологии органов брюшной полости (ОБП) при ХБП был выше в сравнении с общей популяцией: рак поджелудочной железы (ПЖЖ) (OR = 2,21), гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (OR = 2,01), КРР (OR = 1,6), рак желудка (OR = 1,25). Рак тонкой кишки и пищевода в этой группе наблюдался реже, чем в общей популяции: OR = 0,79 и 0,88 соответственно [18].

2.2. Существует ли повышение риска развития онкопатологии при диализной стадии ХБП?

Развитие и доступность сети амбулаторных гемодиализных центров приводит к увеличению продолжительности жизни и числа больных с терминальной почечной недостаточностью, однако смертность их по-прежнему остается высокой [19]. Злокачественные опухоли брюшной полости встречаются у пациентов с тХБП чаще, чем в общей популяции – 51 % и 44 % [16].

В крупном ретроспективном когорном исследовании изучено 28 855 пациентов с терминальной ХБП, получавших программный диализ с 1982 г. по 2003 г. В результате выявлено, что уровень возникновения онкопатологии выше в 1,35 раза по сравнению с додиализными пациентами [20].

В другом крупном исследовании проанализированы риски развития онкопатологии в зависимо-

сти от метода заместительной почечной терапии (ЗПТ) – гемодиализ (ГД) или перитонеальный диализ (ПД). В сравнении с общей популяцией отношение рисков (OR) у пациентов на ПД был выше риск появления ГЦР (OR = 1,58), рака мочеполовой системы (OR = 26,75) и рака щитовидной железы (OR = 2,86). При ГД риск появления ГЦР (OR = 1,48), рака желудка (OR = 1,21), мочеполовой системы (OR = 22,86), КРР (OR = 1,28) и рака щитовидной железы был выше (OR = 2,69). При сравнении риска онкопатологии между группами пациентов, получавших ПД и ГД, значимых различий не выявлено [16].

2.3. Существует ли повышение риска развития онкопатологии при ХБП после трансплантации почки?

В публикации 1982 г. проведено наблюдение за 75 больными ХБП после трансплантации почки (тХБП). Риск развития онкопатологии оказался в 80 раз выше, чем в общей популяции [21].

В систематическом обзоре 2018 г. демонстрируют высокий риск КРР у пациентов с ХБП на различных стадиях, в том числе перенесших трансплантацию почки по поводу терминальной почечной недостаточности. Риск появления КРР возрастал при ХБП и был выше общей популяции SIR-1,18 (95 % ДИ, 1,01–1,37; P = 0,033), а после трансплантации почки возрастал SIR-1,40 (95 % ДИ, 1,15–1,71; P = 0,00080) [22].

Таким образом, частота риска развития онкопатологии различной локализации у пациентов на разных стадиях ХБП выше, чем у людей с нормальной функцией почек. В сводной табл. 1 указаны риски появления солидной онкологии органов и систем при различной почечной дисфункции.

Пациенты со сниженной функцией почек чаще страдают онкопатологией мочеполовой сферы и ЖКТ.

3. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, при подозрении на онкологическую патологию необходимо выполнить определенный перечень исследований для стадирования заболевания и принятия решения по тактике дальнейшего лечения [23].

3.1. Лабораторная диагностика онкопоиска и динамического наблюдения при онкопатологии

Лабораторные методы диагностики, например, уровень онкомаркеров, быстро и объективно демонстрирует активность онкологического заболевания. Такое понятие, как маркерный рецидив, позволяет назначить необходимые обследования и сменить тактику лечения, не дожидаясь очередного контрольного обследования или клинических проявлений рецидива.

В систематическом обзоре был оценен уровень онкомаркеров (альфа-фетопротеин (АФП), простатический специфический антиген (ПСА), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen (CA 19,9), CA 125, CA 15,3, бета-2-микроглобулин (β 2ИГ) на различных стадиях ХБП. Уровень ПСА оценивали в 8 исследованиях, всего у 1586 пациентов с ХБП. Уровень ПСА у больных на додиализных стадиях ХБП был выше, чем в общей популяции. У больных, получавших заместительную почечную терапию, уровень ПСА зависел от времени проведенного сеанса диализа. Различия в концентрации СА 125 отсутствовали, за исключением группы пациентов, получавших перитонеальный диализ — у них уровень СА 125 был повышен в течение 2 месяцев от момента постановки перитонеального катетера. Для больных с СКФ менее 40 мл/мин, характерно увеличение концентрации бета-2-микроглобулина по сравнению с общей популяцией [24]. Для других онкомаркеров достоверных различий не получено.

По результатам систематического обзора можно сделать вывод, что к трактовке результатов уровня онкомаркеров у больных с ХБП необходимо подходить достаточно осторожно и выбирать их в качестве надежного маркера для проведения динамического наблюдения у пациентов с ХБП не стоит [24].

3.2. Лучевая диагностика онкопоиска и динамического наблюдения при онкопатологии

Для оценки размеров, отношения к соседним органам и структурам, распространенности опухоли чаще всего методом визуализации является

компьютерная томография (КТ), но в определенных случаях ее можно заменить на магнитно-резонансную томографию (МРТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастированием. В частности, для КТ существуют определенные ограничения при обследовании пациентов с ХБП. Например, КТ с контрастным усилением, проводимая онкологическим пациентам для выявления или динамического наблюдения, связана с высоким риском ухудшения почечной функции [25, 26]. При ХБП С1 – С5 при диагностике, связанной с использованием рентгеноконтрастных препаратов, рекомендуется тщательно оценивать риск развития ОПП в результате диагностической процедуры и применять ее с соответствующими мерами профилактики в случаях, когда диагностическая ценность исследования и ожидаемое влияние его результата на тактику лечения перевешивают риски ОПП [27].

У пациентов с ХБП С3 – С5 при жизнеугрожающих состояниях с целью снижения риска контрастированного ОПП рекомендуют проводить гидратацию растворами натрия хлорида 0,9 % до и после процедуры, а также назначать высокие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [28].

Если ситуация плановая, и несмотря на рекомендации нефрологов по профилактике ОПП при проведении КТ с контрастированием, его не проводят, то можно прибегнуть к другим не менее достоверным методам визуализации, МРТ или УЗИ [26, 28].

УЗИ с контрастным усилением является прекрасной альтернативой КТ с контрастным усилением и МРТ с контрастным усилением для пациентов с почечной недостаточностью. Использование контрастных веществ для УЗИ для обследования почек было оценено в нескольких исследованиях [29 – 33]. Контрастные вещества для УЗИ не обладают нефротоксичностью, что делает их безопасными для пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительные преимущества контрастного УЗИ включают отсутствие ионизирующего излучения, портативность, высокую чувствительность для небольших областей усиления, которые могут не визуализироваться при контрастном КТ или контрастном МРТ, возможность выполнения множественных инъекций и оценки васкуляризации в реальном времени [30, 31]. Контрастные вещества для УЗИ, предназначенные специально для визуализации почек, позволяют улучшить визуализацию собирательной системы и дифференциацию коркового и мозгового вещества, поскольку они не выводятся почками [31].

МРТ — также прекрасный метод визуализации. К сожалению, это длительное по времени исследование и применение его в детском возрасте или наличие клаустрофобии у пациента, как правило, требует седации. Еще одно ограничение для МРТ — наличие инородных металлических

тел. У пациентов с ХБП чаще происходит более интенсивная деминерализация костной ткани, поэтому у них имеются протезированные крупные суставы [34].

Таким образом, наличие ХБП и ее влияние на весь организм может значительно сузить арсенал лучевых методов диагностики.

3.3. Эндоскопические методы исследований при онкопоиске и динамическом наблюдении при онкопатологии

При выполнении эндоскопических исследований (ФГДС, ФКС, гистероскопия и др.) больным с ХБП риск кровотечения и перфорации из мест ранее выполненной биопсии выше, чем в общей популяции [24]. Как следствие, частота развития перитонита у таких больных выше [27, 35]. Развитие перитонита после диагностической ФКС при ХБП наблюдается у 3,8 % против 0,7 % без ХБП, а после полипэктомии и/или подслизистых диссекций 66,7 % против 23,4 % [31].

Таким образом, эндоскопические методы диагностики и лечения у онкобольных с ХБП имеют ряд ограничений и могут ухудшить течение ХБП. В ряде случаев они могут быть сопряжены с высоким риском осложнений.

4. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ СОЛИДНЫМИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ХБП

4.1. Особенности проведения химиотерапевтического лечения

Проведение системного лечения при солидной онкологии имеет ряд ограничений. Например, редукция дозы или отказ от системной терапии при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² прописан в клинических рекомендациях [37]. Мало рекомендаций и исследований о способах коррекции доз химиопрепаратов у онкобольных с ХБП и времени проведения системной терапии в зависимости от дня сеанса ГД и применяемых препаратов [36].

Существует небольшое число исследований, касающихся эффективности и безопасности проведения химиотерапевтического лечения у больных с нарушением органных функций [37, 38]. В связи с нефротоксичностью многих химиопрепаратов проведение комбинированного лечения ограничено для онкологических пациентов с ХБП: с одной стороны, нефротоксичность ухудшает инициально сниженную выделительную функцию почек, с другой — редукция доз цитостатиков не дает должного противоопухолевого эффекта [39].

Наиболее нефротоксичные препараты — это Цисплатин и Метотрексат, в связи с этим, согласно клиническим рекомендациям, их дозу редуцируют на 50 и 75 % соответственно [37].

Степень повреждения почек зависит от дозы применяемого препарата, комбинации нефро-

токсических лекарств, длительности их введения, но главное — от исходного функционального состояния почек до начала химиотерапии, определяющего не только прогноз заболевания в целом, но и тяжесть возможных осложнений у данного пациента [40].

Основным требованием к многокомпонентной противоопухолевой терапии является не только интенсификация с целью достижения ремиссии, но и минимизация их токсического действия на организм в целом.

При проведении химиотерапии больным с онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от содержания креатинина в сыворотке крови [36]. Для реализации противоопухолевого эффекта необходимо создать определенную концентрацию препарата в крови на определенное время, что рассчитывается по формуле Калверта:

$$\text{доза препарата (в мг)} = [\text{AUC (в мг/мл·мин)}] \times \\ \times [\text{СКФ (в мл/мин)} + 25],$$

где AUC (area under curve) — концентрация препарата в крови в течение конкретного отрезка времени; СКФ — скорость клубочковой фильтрации [41].

Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения через мембрану диализатора [42].

В январе 2009 г. вышла 3 версия рекомендаций The North London cancer network о способах коррекции доз различных химиопрепаратов в зависимости от степени ХБП [43]. В дальнейшем подобных подробных рекомендаций не выпускали.

Перспективы системной терапии таргетными препаратами и иммунотерапия в процессе развития. Несомненно, меньшая токсичной и целевая доставка препарата требует меньших доз. Однако не у всех пациентов есть молекулярно-генетическое обоснование к применению данных препаратов [44].

Таким образом, проведение химиотерапии при ХБП является еще одним из нерешенных вопросов в комбинированном лечении онконефрологических больных [42–44].

4.2. Особенности проведения хирургического лечения при ХБП

Хирургическое лечение пациентов с ХБП додиализных стадий мало чем отличается от пациентов с нормальной клубочковой фильтрацией. Основная проблема, что все пациенты с ХБП имеют не одну сопутствующую или конкурирующую патологию, в большинстве случаев это СД 1 или 2 типа, гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность. Все эти факторы негативно могут сказаться как в интра-, так и послеоперационном периоде [18].

Таблица 2

Исходы лечения онкологических больных с нормальной почечной функцией и ХБП

Table 2

Outcomes of treatment of cancer patients with normal renal function and CKD

Исходы лечения	Авторы, статьи	Нормальная почечная функция, %	ХБП, %
Кровотечения	Liu Y. Y. et al., 2015	5,3	25,5
Несостоятельность анастомозов	Brüggmann D. et al., 2015	8	20
Острое почечное повреждение	Li L. et al., 2016, Borucki J. P. et al., 2021	2	17
30-дневная летальность	Liu Y. Y. et al., 2015	1,2	11,5
Послеоперационные осложнения	Liu Y. Y. et al., 2015	14,7	38,5
Общая 1-летняя выживаемость	Liu Y. Y. et al., 2015	88,6	83,6

Доказано, что адекватно выполненная лимфодиссекция при онкологических операциях существенно снижает частоту прогрессирования основного заболевания и увеличивает общую выживаемость [45 – 47]. Однако при выполнении лимфодиссекции и выделении сосудистых структур в связи с выраженным атеросклерозом и измененной эндотелиальной стенкой сосуда вероятность кровотечений и несостоятельности анастомозов у таких больных гораздо выше [48, 49].

У онкологических больных, получавших перитонеальный диализ, хирургическое лечение осложняет выраженный спаечный процесс [47]. Ятрогенные повреждения тонкой кишки возникают до 20 % случаев, несостоятельность ушитой стенки кишки у этих больных при таком повреждении колеблется от 15 до 20 % [49].

Был проведен анализ результатов хирургического лечения больных с терминальной стадией хронической болезни почек тХБП по поводу раннего рака желудка [49]. Частота R0 резекций в группе тХБП была ниже (87 против 94,7 %). Послеоперационные кровотечения в группе тХБП случались чаще (25,5 % против 5,3 %). Отношение шансов развития кровотечения составило 6,1 (ДИ – 95 %; 2,7 – 13,6). При выполнении хирургических вмешательств у пациентов с ХБП существенно повышается риск послеоперационных осложнений [50]. У пациентов с ХБП был более высокий риск послеоперационной септицемии (OR: 1,78), пневмонии (OR: 1,6), инсульта (OR: 1,34) и 30-дневной летальности (OR: 2,17). Однако риск тромбозов у них был ниже (OR: 0,64). Продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (OR: 1,38) и сроки госпитализации таких пациентов оказались выше (13,2 ± 17,8 vs 11,0 ± 16,5 дней), что показывает тенденцию к увеличению стоимости лечения таких пациентов (4,598 ± 5,700/3,938 ± 5,195 долларов США).

Часто большинство хирургических операций при раке прямой кишки заканчиваются формированием превентивной илеостомы, что является независимым фактором, влияющим на возникновение ОПП или усугубляющим почечную недоста-

точность [51]. В 2016 г. было проведено исследование о влиянии илеостомии на частоту возникновения ОПП. Среди 619 больных раком прямой кишки 84 (13 %) была сформирована илеостома. Развитие ОПП с исходом в тяжелую ХБП в течение 12 месяцев чаще выявлено у илеостомированных пациентов – 17 % vs 2 % [52, 53]. После псевдорандомизации илеостомия стала значимым предиктором для повторной госпитализации по поводу ОПП – OR: 10,3, тяжелой ХБП в 12 месяцев – OR: 4,1, а также усугубления тяжести ХБП с течением времени – OR: 4,2 [45]. Кроме того, авторы говорят о том, что при отключении толстой кишки из акта пищеварения происходит нарушение кишечного биоценоза и транслокация флоры в кровь, вызывая ухудшение почечной функции [54].

В 2015 г. опубликовано исследование об оценке частоты ранних послеоперационных осложнений и сравнение ОВ в двух группах больных, прооперированных по поводу рака желудка. В одной группе 23 больных раком желудка с тХБП и 1939 с нормальной почечной функцией. В результате исследования авторы не выявили значимой разницы в однолетней выживаемости: 88,6 % и 83,6 % (тХБП). Однако в группе пациентов с тХБП чаще наблюдали высокий уровень послеоперационных осложнений (38,5 % против 14,7 %) и послеоперационной и внутригоспитальной летальности в течение одного месяца: 7,7 % против 2,8 % и 11,5 % против 1,2 % [50].

Осложнения в виде инсульта, пневмонии, раневой инфекции и несостоятельности анастомозов в группе больных с ХБП возникают чаще [54].

Исходя из вышеизложенного, риск развития неблагоприятных исходов у пациентов со сниженной почечной функцией выше, чем у пациентов с нормальной почечной фильтрацией. В сводной табл. 2 отображена вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП по сравнениях с пациентами с нормальной почечной функцией.

Таким образом, хирургическое лечение онкологических больных должно проводиться наиболее подготовленными специалистами хирургами экспертного уровня.

4.3. Особенности оказания анестезиологического и реаниматологического пособия при ХБП

В аспектах анестезиологического и реанимационного обеспечения помимо коррекции анемии [55] есть другие трудности. Гипоальбуминемия <40 г/л оказалась одним из независимых прогностических факторов, влияющих на развитие ОПП в послеоперационном периоде. Так, у больных с гипоальбуминемией, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка, в 2,1 % случаев развилось тяжелое ОПП, потребовавшее заместительной почечной терапии [56].

Для пациентов с почечной недостаточностью, как острой, так и хронической, высока вероятность появления инфекционных осложнений, однако их значения варьируются в зависимости от степени тяжести почечного повреждения и вида заместительной почечной терапии (ЗПТ). Так, у пациентов, получивших экстренный диализ по поводу ОПП, с благоприятным течением заболевания, значение прокальцитонина (ПКТ) быстро возвращается к норме (менее 1 мкг/л) [57]. При перитонеальном диализе это значение может быть повышено, в среднем до 1,18 мкг/л, а при септическом состоянии, вне зависимости от наличия почечной дисфункции, значения ПКТ высокие [58]. С-реактивный белок (СРБ) был повышен у больных с краткосрочным (в среднем — 14,5 мг/л) и длительным диализом (в среднем 51,1 мг/л), а при наличии системной бактериальной инфекции на фоне ХБП медианные значения СРБ и ПКТ были повышены до 130 мг/л и 63 мкг/л [58].

Риск потребности проведения ЗПТ в отделении реанимации и интенсивной терапии выше, чем у других онкобольных, не страдающих ХБП [59]. Поэтому, начиная с хирургической операции, большая настороженность по мониторингу КОС крови и постоянный контроль уровня калия сыворотки, так как деполаризующие миорелаксанты вызывают гиперкалиемию. Поэтому предпочтительно интраоперационное проведение достаточной дегидратационной терапии с использованием низкомолекулярных гепаринов из-за их легкой дозируемости и меньшего влияния на параметры гемостаза [60]. Целесообразно планировать проведение очередного сеанса гемодиализа на следующие сутки после операции у пациентов с тХБП [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онконефрологическая патология является сложным коморбидным состоянием. Онкологические пациенты с умеренной почечной дисфункцией получают лечение в онкологических диспансе-рах, однако при усилении почечной недостаточности их лечение зачастую затягивается или им отказывают в специализированной помощи.

При выявлении злокачественных опухолей у пациентов с ХБП необходимо индивидуально обсуждать тактику лечения, направленную на

эффективность специализированного онкологического лечения и максимальное сохранение почечной функции. Пациентам, которым проводят заместительную почечную терапию, выполнение лечебно-диагностических мероприятий сопряжено с высоким риском осложнений в процессе их выполнения.

Существует ряд следующих проблем, которые зачастую возникают при лечении этой сложной группы больных.

1. Нет данных о частоте встречаемости онкопатологии у пациентов с почечной дисфункцией в Российской Федерации, а высокий риск появления онкологии по данным мировой литературы подразумевает персонализированный график диспансерных осмотров.

2. У пациентов с ХБП на различных стадиях существует повышенный риск развития онкопатологии, что требует детального изучения способов раннего выявления и адаптированных способов комбинированного и комплексного лечения.

3. Несомненно, пациенты с ХБП, которым диагностировали онкологические заболевания, должны быть обсуждены на онкологическом консилиуме с участием нефролога для принятия оптимальной тактики лечения.

4. Недооценка риска ухудшения почечной функции на фоне диагностики и лечения онкопатологии у пациентов с ХБП приводит к ухудшению выживаемости и увеличению осложнений.

5. Проведение хирургического лечения требует постоянного участия нефрологов, не только на этапе планирования операции, но всего послеоперационного периода. Наличие отделения гемодиализа является обязательным условием лечения таких пациентов.

6. Интеграция в крупные онкологические учреждения штатных отделений нефрологии, гемодиализа может улучшить прогнозы ОВ таких пациентов.

Идеальной моделью может стать университетская клиника, где есть специализированные онкологические отделения и нефрологический центр с возможностью проведения программного диализа. Такая интеграция позволит улучшить качество оказания специализированной онкологической помощи пациентам с онконефрологической патологией, тем самым увеличить продолжительность их жизни.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях

их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Авторы выражают благодарность в редактировании текста и консультативной работе с материалом директору клиники НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова доктору медицинских наук, профессору Добронравову Владимиру Александровичу.

Acknowledgement

The authors express their gratitude in the editing of the text and consultative work with material to the Director of the Clinic of the Research Institute of Neurology of the Pavlov University, Doctor of medical sciences, Professor Dobronravov Vladimir Aleksandrovich.

ЛИТЕРАТУРА

- Lam A. Q., Humphreys B. D. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 1692–1700. <https://doi.org/10.2215/CJN.03140312>.
- de Francisco A. L. M., Macia M., Alonso F. et al. Onco-Nephrology: Cancer, chemotherapy and kidney // *Nefrologia (Engl Ed)*. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 473–481. (English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.016>. PMID: 30929891.
- Shirazian S., Starakiewicz P., Latcha S. Cancer Screening in End-Stage Kidney Disease // *Adv Chronic Kidney Dis*. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 502–508.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.006>. PMID: 35190116.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018. – P. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // *Сибирский онкологический журнал*. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Ly J. C., Zhang L. X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease // *Adv Exp Med Biol*. – 2019. – Vol. 1165. – P. 3–15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958.
- Румянцева Е. И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2021. – Т. 1–2. – С. 41–49. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>.
- Rosner M. H., Jhaveri K. D., McMahon B. A., Perazella M. A. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer // *CA Cancer J Clin*. – 2021. – Vol. 71, № 1. – P. 47–77. <https://doi.org/10.3322/caac.21636>. PMID: 32853404.
- Коваленко Н. В., Иванов А. И., Галеев Ш. Р. и др. Хирургическое лечение злокачественной опухоли желудка у пациента с хронической болезнью почек на программном гемодиализе // *Креативная хирургия и онкология*. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 337–342. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>.
- Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью // *Гематология и трансфузиология*. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 30–35.
- Hu M., Wang Q., Liu B. et al. Chronic Kidney Disease and Cancer: Inter-Relationships and Mechanisms // *Front. Cell Dev. Biol*. – 2022. – Vol. 10. – P. 868715.
- Ciorcan M., Chisavu L., Mihaescu A. et al. Chronic kidney disease in cancer patients, the analysis of a large oncology database from Eastern Europe // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17. – P. e0265930.
- Plaisier E., Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2020. – Vol. 15. – P. 886–888.
- Rosner M. H., Jhaveri K. D., McMahon B. A., Perazella M. A. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer // *CA Cancer J Clin*. – 2021. – Vol. 71. – P. 47–77.
- Matas A. J., Simmons R. L., Kjellstrand C. M. et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure // *Lancet (London, England)*. – 1975. – Vol. 1, № 7912. – P. 883–886. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91684-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91684-0).
- Volovat S. R., Volovat C., Miron I. et al. Oncogenic mechanisms in renal insufficiency // *Clin Kidney J*. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 507–515. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa122>. PMID: 33623673; PMCID: PMC7886561.
- Park S., Lee S., Kim Y. et al. Risk of cancer in pre-dialysis chronic kidney disease: A nationwide population-based study with a matched control group // *Kidney research and clinical practice*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 60–70. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0131>.
- Oh H. J., Lee H. A., Moon C. et al. The Combined Impact of Chronic Kidney Disease and Diabetes on the Risk of Colorectal Cancer Depends on Sex: A Nationwide Population-Based Study // *Yonsei medical journal*. – 2020. – Vol. 61, № 6. – P. 506–514. <https://doi.org/10.3349/yunj.2020.61.6.506>.
- Абрамова Е. Э., Королева И. Е., Тов Н. Л. и др. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2015. – № 6. – С. 15–26.
- Vajdic C. M., McDonald S. P., McCredie M. R. et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, № 23. – P. 2823–2831. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2823>.
- Nabi Z., Zahid T., Nabi R. Post Renal Transplant Malignancies: A Basic Concept // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2023. – Vol. 35, № 4. – P. 664–668. <https://doi.org/10.55519/JAMC-04-12230>. PMID: 38406957.
- Komaki Y., Komaki F., Micic D. et al. Risk of Colorectal Cancer in Chronic Kidney Disease. – P. A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 52, № 9. – P. 796–804. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000880>. PMID: 28723862.
- Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. URL: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines> (дата обращения: 01.04.2025).
- Coppolino G., Bolognani D., Rivoli L. et al. Tumour markers and kidney function: a systematic review // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 647541. <https://doi.org/10.1155/2014/647541>. PMID: 24689048; PMCID: PMC3933284.
- Lee Y. C., Hsieh C. C., Chang T. T. et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury Among Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Imaging Studies: A Meta-Analysis // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2019. – Vol. 213, № 4. – P. 728–735. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21309>.

26. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79–104. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15>.
27. Cosmai L., Porta C., Privitera C. et al. Acute kidney injury from contrast-enhanced CT procedures in patients with cancer: white paper to highlight its clinical relevance and discuss applicable preventive strategies // ESMO Open. – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. e000618. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000618>. PMID: 32205339; PMCID: PMC7204797.
28. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. – 2021. – Vol. 25, № 5. – P. 10–82.
29. Barr R. G., Peterson C., Hindi A. Evaluation of indeterminate renal masses with contrast-enhanced US: a diagnostic performance study // Radiology. – 2014. – Vol. 271, № 1. – P. 133–142.
30. Kazmierski B., Deurdulian C., Tchelepi H., Grant E. G. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 880–898.
31. Barr R. G., Wilson S. R., Lyshchik A. et al. Contrast-enhanced Ultrasound-State of the Art in North America: Society of Radiologists in Ultrasound White Paper // Ultrasound Q. – 2020. – Vol. 36, № 4S Suppl 1. – P. S1–S39.
32. Kazmierski B. J., Sharbidre K. G., Robbin M. L., Grant E. G. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Evaluation of Renal Transplants // J Ultrasound Med. – 2020. – Vol. 39, № 12. – P. 2457–2468.
33. Cantisani V., Bertolotto M., Clevert D. A. et al. EFSUMB 2020 Proposal for Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization – Position Statement // Ultraschall Med. – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 154–166.
34. Петрова Е. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Цед А. Н. Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 3. – С. 251–265. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-033>.
35. Li P. K., Szeto C. C., Piraino B. et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment // Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 481–508. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00078>.
36. Okayama M., Inoue T., Nodaira Y. et al. Aging is an important risk factor for peritoneal dialysis-associated peritonitis // Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis. – 2012. – Vol. 28. – P. 50–54.
37. Громова Е. Г., Бирюкова Л. С., Джумабаева Б. Т., Курмуков И. А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12, № 3s2. – С. 144–158.
38. Gweon T. G., Jung S. H., Kim S. W. et al. Risk factors for peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis who undergo colonoscopy: a retrospective multicentre study // BMC gastroenterology. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 175. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1081-2>.
39. Fofi C., Festuccia F. Onconephrology: A New Challenge for the Nephrologist // Contrib Nephrol. – 2021. – Vol. 199. – P. 91–105. <https://doi.org/10.1159/000517695>. PMID: 34375977.
40. Kitai Y., Matsubara T., Funakoshi T. et al. Cancer screening and treatment in patients with end-stage renal disease: remaining issues in the field of onco-nephrology // Renal Replacement Therapy. – 2016. – Vol. 2. – P. 1–9.
41. Bonilla M., Gudsoorkar P., Wanchoo R. et al. Onconephrology 2022: An Update // Kidney360. – 2023. – Vol. 4, № 2. – P. 258–271. <https://doi.org/10.34067/KID.0001582022>. PMID: 36821617; PMCID: PMC10103386.
42. de Rouw N., Piet B., Derijks H. J. et al. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity // Drug Saf. – 2021. – Vol. 44, № 12. – P. 1271–1281. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01135-2>. PMID: 34741752.
43. García-Carro C., Draibe J., Soler M. J. Onconephrology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity // Nephron. – 2023. – Vol. 147, № 2. – P. 65–77. <https://doi.org/10.1159/000525029>. PMID: 35717937.
44. Lanot A., Misery L., Rostoker G. et al. Diagnostic et prise en charge du prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés [Diagnosis and management of pruritus associated with chronic kidney disease in hemodialyzed patients] // Nephrol Ther. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 50–60. (In French). <https://doi.org/10.1684/ndt.2024.60>. PMID: 38294264.
45. The North London cancer network. Dosage Adjustment for Cytotoxics in Renal Impairment. Jan. 2009. URL: www.londoncancer.org/media/65600/renal-impairment-dosage-adjustment-for-cytotoxics.pdf (accessed: 01.04.2025).
46. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H. I. et al. Gastric cancer // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 396, № 10251. – P. 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
47. Usui S., Tashiro M., Haruki S. et al. Spleen preservation versus splenectomy in laparoscopic total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: A comparison of short-term outcomes // Asian journal of endoscopic surgery. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 5–13. <https://doi.org/10.1111/ases.12255>.
48. Symeonidis D., Diamantis A., Bompou E. et al. Current role of lymphadenectomy in gastric cancer surgery // Journal of B.U.ON: official journal of the Balkan Union of Oncology. – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. 1761–1767.
49. Kotake K., Kobayashi H., Asano M. et al. Influence of extent of lymph node dissection on survival for patients with pT2 colon cancer // International journal of colorectal disease. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 813–820. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2194-x>.
50. Brüggmann D., Tchertchian G., Wallwiener M. et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options // Deutsches Arzteblatt international. – 2010. – Vol. 107, № 44. – P. 769–775. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0769>.
51. Liu Y. Y., Tsai C. Y., Yeh C. N. et al. Gastric cancer patients with end-stage renal disease who underwent radical gastrectomy // Anticancer research. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 2263–2268.
52. Супрунович К. С., Палтышев И. А., Захаренко А. А., Добронравов В. А. Онконефрология: острая болезнь почек после превентивной илеостомии у пациента с колоректальным раком // Нефрология. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 102–107. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107>.
53. Li L., Lau K. S., Ramanathan V. et al. Ileostomy creation in colorectal cancer surgery: risk of acute kidney injury and chronic kidney disease // J Surg Res. – 2017. – Vol. 210. – P. 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.039>. PMID: 28457330.
54. Borucki J. P., Schlaeger S., Crane J. et al. Risk and consequences of dehydration following colorectal cancer resection with diverting ileostomy. A systematic review and meta-analysis // Colorectal Dis. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 1721–1732. <https://doi.org/10.1111/codi.15654>. PMID: 33783976.

55. Jazani N. H., Savoj J., Lustgarten M. et al. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease // *Diseases* (Basel, Switzerland). 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 21. <https://doi.org/10.3390/diseases7010021>.
56. Cernaro V., Coppolino G., Visconti L. et al. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia. – P. From physiology to new therapeutic advancements // *Med Res Rev.* – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 427–460. <https://doi.org/10.1002/med.21527>. PMID: 30084153.
57. Lee J. E., Han S. H., Cho B. C. et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea // *J Korean Med Sci.* – 2009. – Vol. 24, № Suppl 1. – P. S95–S101. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S95>. PMID: 19194570; PMCID: PMC2633193.
58. Chauveau P., Level C., Lasseur C. et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study // *J Ren Nutr.* – 2003. – Vol. 13, № 2. – P. 137–43. <https://doi.org/10.1053/jren.2003.50017>. PMID: 12671838.
59. Steinbach G., Böлке E., Grünert A. et al. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency // *Wien Klin Wochenschr.* – 2004. – Vol. 116, № 24. – P. 849–53. <https://doi.org/10.1007/s00508-004-0279-6>. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr.* 2005. – Vol. 117, № 4. – P. 172. PMID: 15690970.
60. Azoulay E., Schellongowski P., Darmon M. et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients // *Intensive Care Med.* 2017. – Vol. 43, № 9. – P. 1366–1382. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>.
61. Pereira J. F., Pareek G., Mueller-Leonhard C. et al. The Perioperative Morbidity of Transurethral Resection of Bladder Tumor: Implications for Quality Improvement // *Urology.* – 2019. – Vol. 125. – P. 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.10.027>. PMID: 30366045.
62. Neki K., Takeda Y., Kosuge M. et al. Short-term Postoperative Outcomes of Colorectal Cancer Patients With Chronic Renal Failure on Dialysis // *In Vivo.* – 2022. – Vol. 36, № 5. – P. 2461–2464. <https://doi.org/10.21873/invivo.12981>. PMID: 36099108; PMCID: PMC9463909.
- ## REFERENCES
- Lam A. Q., Humphreys B. D. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2012;7(10):1692–1700. <https://doi.org/10.2215/CJN.03140312>.
 - de Francisco A. L. M., Macía M., Alonso F. et al. Onco-Nephrology: Cancer, chemotherapy and kidney // *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(5):473–481. (English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.016>. PMID: 30929891.
 - Shirazian S., Starakiewicz P., Latcha S. Cancer Screening in End-Stage Kidney Disease // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(5):502–508.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.006>. PMID: 35190116.
 - Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
 - Shakhzadova A. O., Starinsky V. V., Lisichnikova I. V. Cancer care to the population of Russia in 2022 // *Siberian journal of oncology.* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
 - Lv J. C., Zhang L. X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease // *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3–15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958.
 - Rumyantseva E. I. Chronic kidney disease as a global public health problem: trends in morbidity and mortality // *Health Care Standardization Problems.* 2021;1–2:41–49. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>.
 - Rosner M. H., Jhaveri K. D., McMahon B. A., Perazella M. A. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer // *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):47–77. <https://doi.org/10.3322/caac.21636>. PMID: 32853404.
 - Kovalenko N. V., Ivanov A. I., Galeev S. R. et al. Surgical Treatment of Gastric Malignancy in Chronic Kidney Disease Patient with Long-Term Haemodialysis // *Creative surgery and oncology.* 2021;11(4):337–342. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>.
 - Dzhumabaeva B. T., Biryukova L. S. Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure // *Hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya).* 2015;60(4):30–35. (In Russ.).
 - Hu M., Wang Q., Liu B. et al. Chronic Kidney Disease and Cancer: Inter-Relationships and Mechanisms // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:868715.
 - Ciorcan M., Chisavu L., Mihaescu A. et al. Chronic kidney disease in cancer patients, the analysis of a large oncology database from Eastern Europe // *PLoS ONE.* 2022;17:e0265930.
 - Plaisier E., Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;15:886–888.
 - Rosner M. H., Jhaveri K. D., McMahon B. A., Perazella M. A. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer // *CA Cancer J Clin.* 2021;71:47–77.
 - Matas A. J., Simmons R. L., Kjellstrand C. M. et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure // *Lancet (London, England).* 1975;1(7912):883–886. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91684-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91684-0).
 - Volovat S. R., Volovat C., Miron I. et al. Oncogenic mechanisms in renal insufficiency // *Clin Kidney J.* 2020;14(2):507–515. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa122>. PMID: 33623673; PMCID: PMC7886561.
 - Park S., Lee S., Kim Y. et al. Risk of cancer in pre-dialysis chronic kidney disease: A nationwide population-based study with a matched control group // *Kidney research and clinical practice.* 2019;38(1):60–70. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0131>.
 - Oh H. J., Lee H. A., Moon C. et al. The Combined Impact of Chronic Kidney Disease and Diabetes on the Risk of Colorectal Cancer Depends on Sex: A Nationwide Population-Based Study // *Yonsei medical journal.* 2020;61(6):506–514. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.6.506>.
 - Abramova E. E., Koroleva I. E., Tov N. L. et al. Risk factors of lethal outcomes at patients on hemodialysis // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(6):15.
 - Vajdic C. M., McDonald S. P., McCredie M. R. et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation // *JAMA.* 2006;296(23):2823–2831. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2823>.
 - Nabi Z., Zahid T., Nabi R. Post Renal Transplant Malignancies; A Basic Concept // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2023;35(4):664–668. <https://doi.org/10.55519/JAMC-04-12230>. PMID: 38406957.
 - Komaki Y., Komaki F., Micic D. et al. Risk of Colorectal Cancer in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(9):796–804. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000880>. PMID: 28723862.
 - Neuroendocrine tumors. Clinical guidelines. URL: <https://oncology-association.ru/clinical-guideline> (accessed: 01.04.2025).

24. Coppolino G., Bolignano D., Rivoli L. et al. Tumour markers and kidney function: a systematic review // *Biomed Res Int*. 2014;2014:647541. <https://doi.org/10.1155/2014/647541>. PMID: 24689048; PMCID: PMC3933284.
25. Lee Y. C., Hsieh C. C., Chang T. T. et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury Among Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Imaging Studies: A Meta-Analysis // *AJR. American journal of roentgenology*. 2019;213(4):728–735. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21309>.
26. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Rummyantsev A. Sh. et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I // *Nephrology*. 2016;20(1):79–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15>.
27. Cosmai L., Porta C., Privitera C. et al. Acute kidney injury from contrast-enhanced CT procedures in patients with cancer: white paper to highlight its clinical relevance and discuss applicable preventive strategies // *ESMO Open*. 2020;5(2):e000618. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000618>. PMID: 32205339; PMCID: PMC7204797.
28. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10–82. (In Russ.).
29. Barr R. G., Peterson C., Hindi A. Evaluation of indeterminate renal masses with contrast-enhanced US: a diagnostic performance study // *Radiology*. 2014;271(1):133–142.
30. Kazmierski B., Deurdulian C., Tchelepi H., Grant E. G. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney // *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):880–898.
31. Barr R. G., Wilson S. R., Lyschik A. et al. Contrast-enhanced Ultrasound-State of the Art in North America: Society of Radiologists in Ultrasound White Paper // *Ultrasound Q*. 2020;36(4S Suppl 1):S1–S39.
32. Kazmierski B. J., Sharbidre K. G., Robbin M. L., Grant E. G. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Evaluation of Renal Transplants // *J Ultrasound Med*. 2020;39(12):2457–2468.
33. Cantisani V., Bertolotto M., Clevert D. A. et al. EFSUMB 2020 Proposal for Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization – Position Statement // *Ultraschall Med*. 2021;42(2):154–166.
34. Petrova E. N., Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Tsed A. N. Particulars of the perioperative management of patients with end stage renal disease during hip and knee replacement arthroplasty // *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):251–265. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-033>.
35. Li P. K., Szeto C. C., Piraino B. et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment // *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2016;36(5):481–508. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00078>.
36. Okayama M., Inoue T., Nodaira Y. et al. Aging is an important risk factor for peritoneal dialysis-associated peritonitis // *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis*. 2012;28:50–54.
37. Gromova E. G., Biryukova L. S., Dzhumabaeva B. T., Kurmukov I. A. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of antitumor drugs // *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO*. 2022;12(3s2):144–158. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-144-158>.
38. Gweon T. G., Jung S. H., Kim S. W. et al. Risk factors for peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis who undergo colonoscopy: a retrospective multicentre study // *BMC gastroenterology*. 2019;19(1):175. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1081-2>.
39. Fofi C., Festuccia F. Onconephrology: A New Challenge for the Nephrologist // *Contrib Nephrol*. 2021;199:91–105. <https://doi.org/10.1159/000517695>. PMID: 34375977.
40. Kitai Y., Matsubara T., Funakoshi T. et al. Cancer screening and treatment in patients with end-stage renal disease: remaining issues in the field of onco-nephrology // *Renal Replacement Therapy*. 2016;2:1–9.
41. Bonilla M., Gudsoorkar P., Wanchoo R. et al. *Onconephrology 2022: An Update // Kidney360*. 2023;4(2):258–271. <https://doi.org/10.34067/KID.0001582022>. PMID: 36821617; PMCID: PMC10103386.
42. de Rouw N., Piet B., Derijks H. J. et al. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity // *Drug Saf*. 2021;44(12):1271–1281. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01135-2>. PMID: 34741752.
43. García-Carro C., Draibe J., Soler M. J. *Onconephrology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity // Nephron*. 2023;147(2):65–77. <https://doi.org/10.1159/000525029>. PMID: 35717937.
44. Lanot A., Misery L., Rostoker G. et al. Diagnostic et prise en charge du prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés [Diagnosis and management of pruritus associated with chronic kidney disease in hemodialyzed patients] // *Nephrol Ther*. 2024;20(1):50–60. (In French). <https://doi.org/10.1684/ndt.2024.60>. PMID: 38294264.
45. The North London cancer network. Dosage Adjustment for Cytotoxics in Renal Impairment. Jan. 2009. URL: www.londoncancer.org/media/65600/renal-impairment-dosage-adjustment-for-cytotoxics.pdf (accessed: 01.04.2025).
46. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H. I. et al. Gastric cancer // *Lancet (London, England)*. 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
47. Usui S., Tashiro M., Haruki S. et al. Spleen preservation versus splenectomy in laparoscopic total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: A comparison of short-term outcomes // *Asian journal of endoscopic surgery*. 2016;9(1):5–13. <https://doi.org/10.1111/ases.12255>.
48. Symeonidis D., Diamantis A., Bompou E. et al. Current role of lymphadenectomy in gastric cancer surgery // *Journal of B.U.ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019;24(5):1761–1767.
49. Kotake K., Kobayashi H., Asano M. et al. Influence of extent of lymph node dissection on survival for patients with pT2 colon cancer // *International journal of colorectal disease*. 2015;30(6):813–820. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2194-x>.
50. Brüggmann D., Tchatchian G., Wallwiener M. et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options // *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(44):769–775. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0769>.
51. Liu Y. Y., Tsai C. Y., Yeh C. N. et al. Gastric cancer patients with end-stage renal disease who underwent radical gastrectomy // *Anticancer research*. 2015;35(4):2263–2268.
52. Suprunovich K. S., Paltyshev I. A., Zakharenko A. A., Dobronravov V. A. *Onconephrology: acute kidney disease after preventive ileostomy in a patient with colorectal cancer // Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(1):102–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107>.
53. Li L., Lau K. S., Ramanathan V. et al. Ileostomy creation in colorectal cancer surgery: risk of acute kidney injury and chronic kidney disease // *J Surg Res*. 2017;210:204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.039>. PMID: 28457330.
54. Borucki J. P., Schlaeger S., Crane J. et al. Risk and consequences of dehydration following colorectal cancer resection with diverting ileostomy. A systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis*. 2021;23(7):1721–1732. <https://doi.org/10.1111/codi.15654>. PMID: 33783976.
55. Jazani N. H., Savoj J., Lustgarten M. et al. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kid-

ney Disease // *Diseases* (Basel, Switzerland). 2019;7(1):21. <https://doi.org/10.3390/diseases7010021>.

56. Cernaro V., Coppolino G., Visconti L. et al. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements // *Med Res Rev*. 2019;39(2):427–460. <https://doi.org/10.1002/med.21527>. PMID: 30084153.

57. Lee J. E., Han S. H., Cho B. C. et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea // *J Korean Med Sci*. 2009;24(Suppl 1):S95–S101. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S95>. PMID: 19194570; PMCID: PMC2633193.

58. Chauveau P., Level C., Lasseur C. et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study // *J Ren Nutr*. 2003;13(2):137–43. <https://doi.org/10.1053/jren.2003.50017>. PMID: 12671838.

59. Steinbach G., Bölke E., Grünert A. et al. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficien-

cy // *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(24):849–53. <https://doi.org/10.1007/s00508-004-0279-6>. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(4):172. PMID: 15690970.

60. Azoulay E., Schellongowski P., Darmon M. et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients // *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1366–1382. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>.

61. Pereira J. F., Pareek G., Mueller-Leonhard C. et al. The Perioperative Morbidity of Transurethral Resection of Bladder Tumor: Implications for Quality Improvement // *Urology*. 2019;125:131–137. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2018.10.027>. PMID: 30366045.

62. Neki K., Takeda Y., Kosuge M. et al. Short-term Postoperative Outcomes of Colorectal Cancer Patients With Chronic Renal Failure on Dialysis // *In Vivo*. 2022;36(5):2461–2464. <https://doi.org/10.21873/invivo.12981>. PMID: 36099108; PMCID: PMC9463909.

Информация об авторах

Палтышев Илья Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения № 1, руководитель отделения детской хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 2140-7011, ORCID: 0000-0002-5153-2061; **Беляев Михаил Алексеевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, руководитель отделения абдоминальной онкологии, зам. главного врача клиники по онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0830-3797; **Захаренко Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8514-5377.

Information about authors

Paltyshev Ilya A., Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Oncological Department №1, Head of the Department of Pediatric Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 2140-7011, ORCID: 0000-0002-5153-2061; **Belyaev Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Head of the Department of Abdominal Oncology, Deputy Chief Physician of Oncology Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0830-3797; **Zakharenko Aleksandr A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8514-5377.



© В. М. Лебедев, Н. А. Тотолян, 2025
УДК 616.832-004.2-053.6 : 616.43
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-43-51>

В. М. Лебедев^{1*}, Н. А. Тотолян^{1, 2}

¹ Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН)
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Поступила в редакцию 02.11.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Рядом авторов показаны изменения гормонального статуса у взрослых с рассеянным склерозом (РС) в сравнении со здоровыми добровольцами. В детской популяции такие исследования немногочисленны, проведены на небольших выборках, а их результаты неоднозначны и противоречат друг другу, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Цель. Определение особенностей эндокринного статуса у подростков с РС в сравнении со здоровыми детьми и взрослыми пациентами с РС, оценка взаимосвязи уровней гормонов гипофиза, щитовидной железы, кортизола и половых гормонов с активностью и тяжестью течения РС у подростков и взрослых.

Методы и материалы. Основную группу составили 33 пациента с педиатрическим РС подросткового возраста, группу сравнения — 22 взрослых с РС, группу контроля — 26 здоровых подростков. Всем участникам определяли концентрацию пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, тироксина (Т4) общего, Т4 свободного, трийодтиронина, кортизола, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, 17-ОН прогестерона. У пациентов с РС дополнительно оценены клинические и МРТ-характеристики заболевания.

Результаты. Уровень пролактина у взрослых и подростков с РС достоверно выше, чем в группе контроля. У подростков с исходно более высоким уровнем кортизола отмечена более низкая степень выраженности двигательных нарушений ($r = -0,59, p < 0,001$) и инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) ($r = -0,49, p = 0,004$). Похожая зависимость получена для 17ОН-прогестерона: у подростков с более высоким уровнем данного гормона отмечался более низкий уровень инвалидизации по РШСИ ($r = -0,36, p = 0,04$). У взрослых пациентов с РС отмечена умеренная обратная взаимосвязь ($r = -0,47, p = 0,03$) между уровнем 17ОН-прогестерона и степенью выраженности мозжечковых нарушений. У подростков с обострением РС отмечался более высокий уровень пролактина ($p = 0,04$) и более низкий уровень 17ОН-прогестерона ($p = 0,02$), чем в фазе ремиссии.

Выводы. У подростков и взрослых с РС уровень пролактина достоверно выше, чем в контрольной группе подростков. Впервые показана обратная взаимосвязь между базальным уровнем эндогенных стероидных гормонов и тяжестью инвалидизации по ряду функциональных систем у подростков и взрослых. Продемонстрировано изменение уровня пролактина и 17ОН-прогестерона в фазе обострения РС у подростков, что позволяет рассматривать оба показателя как потенциальную мишень для разработки лабораторных маркеров реактивации болезни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, педиатрический рассеянный склероз, подростки, эндокринный статус, гормоны, пролактин, кортизол, 17ОН-прогестерон

Для цитирования: Лебедев В. М., Тотолян Н. А. Особенности эндокринного статуса у подростков с рассеянным склерозом. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(1):43–51. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-43-51>.

* Автор для связи: Валерий Михайлович Лебедев, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН), 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

Valeriy M. Lebedev^{1*}, Natalia A. Totolyan^{1, 2}

¹ N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)
12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

FEATURES OF ENDOCRINE STATUS IN ADOLESCENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Received 02.11.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. A number of authors have shown changes of hormonal status in adults with multiple sclerosis (MS) compared to healthy volunteers. At the same time, there are few such studies in the pediatric population, conducted on small groups, with ambiguous and contradictory results, which indicates the need for further research in this area.

The objective was to determine the endocrine status features in adolescents with MS in comparison with healthy children and adult patients with MS, to assess the relationship between the levels of pituitary hormones, thyroid hormones, cortisol, sex hormones and the activity and severity of MS in adolescents and adults.

Methods and materials. The main group consisted of 33 adolescent patients with pediatric MS, the comparison group included 22 adult patients with MS, and the control group comprised 26 healthy adolescents. All participants underwent assessments for the concentrations of prolactin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, adrenocorticotrophic hormone, thyroid-stimulating hormone, total and free thyroxine, triiodothyronine, cortisol, testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, and 17-hydroxyprogesterone. In addition, clinical and MRI characteristics of the disease were evaluated in patients with MS.

Results. Prolactin levels in adult and adolescent patients with MS were definitely higher than in a control group. Adolescents with higher cortisol levels at baseline showed a lower severity of motor dysfunction ($r = -0.59$, $p < 0.001$) and disability as measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) ($r = -0.49$, $p = 0.004$). A similar correlation was found for 17-hydroxyprogesterone: adolescents with higher levels of this hormone had less disability according to EDSS ($r = -0.36$, $p = 0.04$). Adult patients with MS showed a moderate inverse correlation ($r = -0.47$, $p = 0.03$) between 17-hydroxyprogesterone levels and the severity of cerebellar dysfunction. Adolescents experiencing an MS exacerbation had higher prolactin levels ($p = 0.04$) and lower 17-hydroxyprogesterone levels ($p = 0.02$) compared to those in remission.

Conclusion. In adolescents and adults with MS, prolactin levels were significantly higher than in a control group of healthy adolescents. For the first time, a negative correlation between the baseline levels of endogenous steroid hormones and the degree of disability in several functional systems has been demonstrated in adolescents and adults. Changes in prolactin and 17-hydroxyprogesterone levels during MS exacerbation have been observed in adolescents, suggesting that both indicators may be potential targets for developing laboratory markers for disease reactivation.

Keywords: multiple sclerosis, pediatric multiple sclerosis, adolescents, endocrine status, hormones, prolactin, cortisol, 17-hydroxyprogesterone

For citation: Lebedev V. M., Totolyan N. A. Features of endocrine status in adolescents with multiple sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-43-51>.

* **Corresponding author:** Valeriy M. Lebedev, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — частое хроническое демиелинизирующее заболевание, обусловленное сочетанием иммунопатологических и нейродегенеративных процессов, которые приводят к распространенному поражению центральной нервной системы и необратимой инвалидизации пациентов [1, 2]. Приблизительно 3–5 % случаев РС дебютирует в возрасте до 18 лет, с большинством из этих наблюдений в возрасте от 13 до 16 лет [3]. В Российской Федерации термин «педиатрический рассеянный склероз» определяется как РС, дебютировавший в возрасте до 18 лет, в ряде стран, в связи с различием деления на возрастные группы — до 16 лет [4].

Несмотря на отсутствие фундаментальных различий в патогенезе РС у детей и взрослых, на особенности клинических проявлений РС у детей указывают разные группы авторов [5–9]. Учитывая постоянные изменения гормонального фона в растущем и разви-

вающемся детском организме, одной из причин таких различий могут быть особенности эндокринного статуса пациентов. Рядом авторов показаны изменения гормонального статуса у взрослых с РС в сравнении со здоровыми добровольцами, в частности уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [10, 11], половых гормонов [12, 13] и пролактина [14–16]. В детской же популяции такие исследования немногочисленны и проведены на небольших выборках [17–20], а их результаты неоднозначны и противоречат друг другу, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Целью работы явилось определение особенностей эндокринного статуса у подростков с РС в сравнении со здоровыми подростками и взрослыми пациентами с РС, а также оценка взаимосвязи уровней гормонов гипофиза, щитовидной железы, кортизола и половых гормонов с активностью и тяжестью течения РС у подростков и взрослых.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на базе Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН). Исследование одобрено Комитетом по этике ИМЧ РАН (протокол б/н от 26.11.2020 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур исследования. Для участников младше 18 лет также было необходимо согласие законного представителя. Набор пациентов и процедуры исследования проводились в период с марта 2021 по май 2023 г.

Общая характеристика групп. Обследовано 33 подростка с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) с медианой возраста 16 лет [15, 17], с соотношением девочек ($n=26$) и мальчиков ($n=7$) 3,7:1, с дебютом заболевания после 11 лет и медианой возраста дебюта 15 лет [13, 16]. Диагноз устанавливался по критериям W. I. McDonald 2017 г. [21] и критериям Педиатрической международной исследовательской группы 2013 г. [22].

В качестве группы сравнения обследовано 22 взрослых пациента с РС, с началом заболевания в возрасте старше 20 лет. Диагноз устанавливался согласно критериям W. I. McDonald 2017 г. Медиана возраста пациентов составила 30,5 лет [27, 33], соотношение женщин и мужчин — 3,4:1.

Группу контроля составили 26 здоровых подростков со стабильным менструальным циклом (для участников женского пола), с медианой возраста 14,5 лет [14, 16], в гендерном соотношении девочек и мальчиков 3,3:1. Контрольная группа набиралась среди подростков, проходивших обследование в ИМЧ РАН по причинам, не связанным с подозрением на неврологическое, аутоиммунное и эндокринное заболевание. Дополнительный забор крови для исследования не требовался, оценка гормонального статуса была включена в уже назначенные для иных целей анализы.

Критериями исключения являлись: прием глюкокортикостероидов (ГК), экстракорпоральная гемокоррекция или лечение внутривенными иммуноглобулинами в течение последнего месяца; прием гормонсодержащих и йодсодержащих препаратов, а также лекарственных средств, в инструкции по применению которых имеются указания о влиянии на гормональный фон; острые инфекционные заболевания в течение предшествующих 2 недель; терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) 2-й линии в настоящее время или в анамнезе; сопутствующие эндокринные, гинекологические и аутоиммунные заболевания; беременность и период лактации.

Клиническое обследование. Для оптимального определения клинических характеристик РС выполнена оценка следующих параметров: длительность заболевания, частота обострений, соответствие критериям быстро прогрессирующего или высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС); фаза заболевания на момент проведения исследо-

вания; оценка по шкале функциональных систем (ФС) и расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ); терапия ПИТРС.

К категории ВАРС были отнесены пациенты, соответствующие критериям быстро прогрессирующего рассеянного склероза и/или резистентности к терапии ПИТРС согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РС [23].

Лабораторное обследование. Для оценки эндокринного статуса использовался наиболее обоснованный для клинической практики методический подход, а именно определение базального уровня секреции гормонов [24]. При интерпретации результатов исследования учитывались различия референсных значений в зависимости от пола и возраста обследуемого. Всем участникам определяли концентрацию гормонов гипофиза (пролактин, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, адренокортикотропный гормон, тиреотропный гормон), щитовидной железы (тироксин (Т4) общий, Т4 свободный, трийодтиронин (Т3)); надпочечников (кортизол, тестостерон общий, дигидротестостерон, эстрадиол, 17-ОН прогестерон). Взятие крови проводилось в промежутке с 8:00 до 10:00 натощак, после 8–14-часового периода ночного голодания. Накануне исследования были исключены значимые психоэмоциональные и физические нагрузки, половые контакты, тепловые воздействия и прием алкоголя. В течение часа перед взятием крови пациенты воздерживались от курения, а в течение 20–30 мин до процедуры находились в покое в положении лежа на спине. Пациентам женского пола исследование проводилось на 2–4-й день менструального цикла. Все исследования выполнялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа в независимой лаборатории Инвитро, соответствующей международным стандартам качества выполнения лабораторных исследований [25].

Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация полученных данных выполнены с использованием ПО Statistica 14.0 (StatSoft, США). Результаты для количественных переменных приводили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q0,25–Q0,75). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь между признаками считалась сильной при значениях $r \geq 0,7$, умеренной — 0,3–0,69 ($p = 0,05$). При анализе качественных показателей сравнение частоты встречаемости в группах и анализ таблиц сопряженности проводился с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение концентрации гормонов между группами проводили при помощи U-критерия Манна–Уитни, а при оценке значимости различий в 3 и более группах проводился непараметрический ANOVA тест (критерий Краскела–Уоллиса).

Уровень гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и половых гормонов в обследованных группах

Levels of pituitary, thyroid, adrenal and sex hormones in the examined groups

Гормон	Подростки с РС, n = 33 (ж = 26, м = 7)	Взрослые с РС, n = 22 (ж = 17, м = 5)	Контроль (подростки), n = 26 (ж = 20, м = 6)
Пролактин, мЕд/л:			
– вся группа	511 [337; 677]	404 [338; 559]	287 [191; 442]*†
– ж	577 [337; 793]	492 [339; 611]	344 [203; 457]
– м	451 [309; 511]	370 [190; 430]	200 [190; 228]
ТТГ, мЕд/л:			
– вся группа	1,60 [1,08; 1,90]	1,37 [0,61; 1,98]	1,85 [1,56; 2,61]
– ж	1,46 [1,08; 2,09]	1,57 [0,97; 1,99]	1,85 [1,56; 2,41]
– м	1,62 [0,85; 1,72]	1,04 [0,35; 1,14]	1,96 [1,59; 2,62]
АКТГ, пг/мл:			
– вся группа	16 [10; 30]	18 [10; 30]	23 [12; 29]
– ж	14 [9; 27]	20 [14; 26]	23 [12; 28]
– м	30 [16; 40]	10 [8; 42]	25 [14; 43]
ФСГ, мМЕд/мл:			
– вся группа	3,82 [2,64; 5,83]	4,20 [2,73; 6,39]	5,17 [3,00; 6,47]
– ж	4,16 [2,99; 6,02]	4,28 [2,96; 6,39]	5,25 [3,68; 6,48]
– м	2,64 [2,15; 3,00]	2,97 [2,73; 6,26]	3,22 [1,88; 5,89]
ЛГ, мМЕд/мл:			
– вся группа	4,88 [3,18; 8,01]	4,33 [2,70; 7,58]	3,42 [1,86; 5,62]
– ж	5,84 [3,38; 10,04]	6,33 [3,46; 8,21]	4,00 [1,84; 6,57]
– м	3,54 [3,02; 4,93]	3,40 [2,31; 3,47]	2,59 [1,86; 3,90]
Т3 общий, нмоль/л:			
– вся группа	1,73 [1,47; 2,09]	1,41 [1,15; 1,54]	1,76 [1,56; 2,01]
– ж	1,64 [1,41; 1,96]	1,40 [1,18; 1,54]	1,74 [1,56; 1,99]
– м	1,93 [1,58; 2,10]	1,42 [0,98; 1,52]	1,98 [1,66; 2,19]
Т4 общий, нмоль/л:			
– вся группа	96,8 [87,7; 109,6]	90,4 [77,5; 98,9]	94,9 [85,5; 104,0]
– ж	94,5 [87,7; 109,4]	87,9 [77,5; 93,3]	94,9 [86,0; 100,5]
– м	98,6 [86,9; 121,4]	102,6 [93,5; 112,5]	96,4 [85,5; 108,4]
Т4 свободный, пмоль/л:			
– вся группа	11,8 [11,2; 13,3]	12,0 [11,3; 12,7]	12,2 [11,4; 12,6]
– ж	11,7 [11,2; 13,3]	11,6 [11,1; 12,1]	12,1 [11,3; 12,4]
– м	12,6 [11,8; 14,5]	12,8 [12,7; 14,1]	12,4 [11,6; 13,1]
17ОН-прогестерон, нмоль/л:			
– вся группа	4,06 [2,91; 5,33]	3,18 [2,27; 3,73]	3,32 [2,82; 4,64]
– ж	3,73 [1,97; 4,97]	3,18 [2,33; 3,73]	3,52 [2,17; 5,08]
– м	5,33 [3,67; 6,67]	2,70 [1,52; 3,33]	3,32 [3,12; 4,36]
Кортизол, нмоль/л:			
– вся группа	352 [241; 446]	304 [60; 383]	307 [207; 418]
– ж	360 [226; 446]	313 [274; 371]	307 [202; 385]
– м	291 [270; 477]	253 [27; 383]	357 [289; 487]
Эстрадиол, пмоль/л:			
– вся группа	170 [113; 306]	232 [95; 416]	154 [90; 321]
– ж	232 [143; 472]	298 [163; 591]	203 [131; 370]
– м	113 [88; 137]	84 [81; 93]	57 [33; 67]
Тестостерон, нмоль/л:			
– вся группа	1,10 [0,85; 1,60]	1,49 [1,01; 2,07]	1,58 [0,96; 2,27]
– ж	1,06 [0,81; 1,27]	1,13 [0,93; 1,59]	1,15 [0,89; 1,81]
– м	20,14 [19,09; 25,50]	15,63 [15,28; 16,37]	14,74 [13,09; 17,63]
Дигидротестостерон, пг/ мл:			
– вся группа	217 [167; 388]	365 [265; 532]	306 [248; 455]
– ж	198 [89; 249]	336 [264; 410]	286 [242; 414]
– м	474 [410; 798]	575 [560; 924]	391 [260; 500]

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон; АКТГ – аденокортикотропный гормон; ФСГ – фолликуло-стимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тироксин; ж – женский пол, м – мужской пол. * – подростки с РС vs контроль (подростки); † – взрослые с РС vs контроль (подростки); p = 0,003.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика эндокринного статуса в группах обследованных. При оценке уровней гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и половых гормонов в группах пациентов с РС и контрольной группе (таблица) достоверные различия выявлены только для пролактина (рис. 1).

Уровень пролактина у пациентов с РС был достоверно выше, чем в группе контроля, при этом между группами взрослых и подростков с РС достоверных различий выявлено не было (рис. 1).

Достоверных различий по уровню других гормонов между группами выявлено не было.

Взаимосвязь клинических параметров и гормонального статуса. Группа пациентов с педиатрическим РС была однородна по длительности заболевания, с медианой 1 год [1, 2]. У подростков с исходно более высоким уровнем кортизола отмечена более низкая степень выраженности двигательных нарушений ($r = -0,59, p < 0,001$) и инвалидизации по РШСИ ($r = -0,49, p = 0,004$) (рис. 2). Похожая, но более слабая зависимость получена также для 17ОН-прогестерона — у подростков с более высоким уровнем данного гормона отмечался более низкий уровень инвалидизации по РШСИ ($r = -0,36, p = 0,04$). Кроме того, у взрослых пациентов с РС также отмечена умеренная обратная взаимосвязь ($r = -0,47, p = 0,03$) между уровнем 17ОН-прогестерона и степенью выраженности мозжечковых нарушений (рис. 3).

У подростков с обострением РС отмечался достоверно более высокий уровень пролактина ($p = 0,04$) и более низкий уровень 17ОН-прогестерона ($p = 0,02$), чем в фазе ремиссии (рис. 4).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и половые гормоны

Некоторыми авторами уже исследовалась взаимосвязь уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и половых гормонов

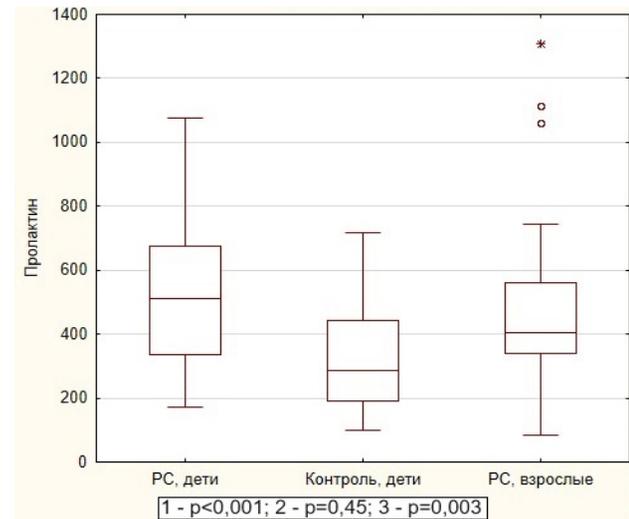


Рис. 1. Уровень пролактина в обследованных группах: 1 — значение p между группой детей с РС и группой контроля; 2 — значение p между группой детей с РС и взрослыми с РС; 3 — значение p между группой взрослых с РС и группой контроля
Fig. 1. Prolactin levels in the examined groups: 1 — p -value between the group of patients with pediatric MS and the control group; 2 — p -value between the group of patients with pediatric MS and adults with MS; 3 — p -value between the group of adults with MS and the control group

с тяжестью течения РС у детей [20]. Исследование продемонстрировало снижение уровня свободного тестостерона, АКТГ и кортизола, а также повышение уровня 17ОН-прогестерона у детей с РС по сравнению со здоровыми детьми. Однако связи эндокринного статуса с клинической картиной РС не выявлено, что в определенной степени может объясняться низким уровнем активности заболевания и инвалидизации участников данного исследования. Напротив, в нашей работе обнаружена достоверная обратная взаимосвязь между уровнем эндогенных стероидных гормонов — кортизола и 17ОН-прогестерона — и уровнем инвалидизации по отдельным функциональным системам и РШСИ как у подростков, так и у взрослых пациентов с

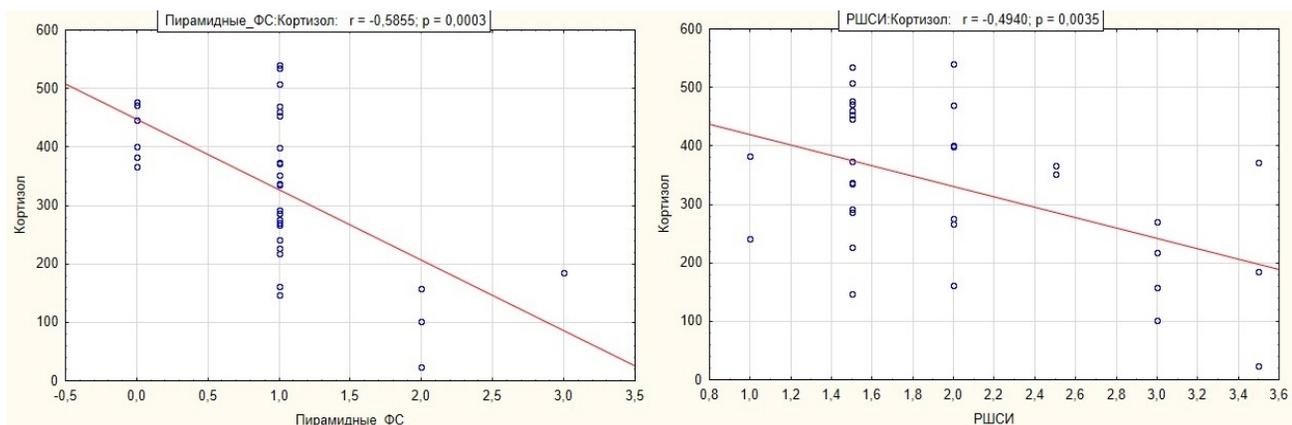


Рис. 2. Зависимость выраженности пирамидных нарушений и уровня инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) от уровня кортизола у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом
Fig. 2. Dependence of the severity of pyramidal dysfunction and the level of disability according to the expanded disability status scale (EDSS) on the cortisol level in patients with pediatric multiple sclerosis

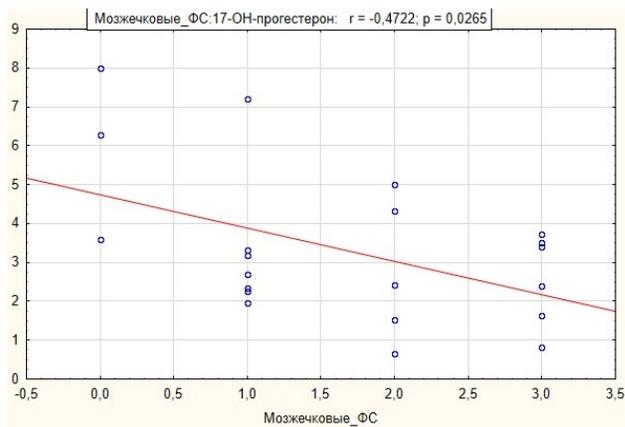


Рис. 3. Зависимость выраженности мозжечковых нарушений от уровня 17ОН-прогестерона у взрослых пациентов с рассеянным склерозом

Fig. 3. Dependence of the severity of cerebellar ataxia on the 17-hydroxyprogesterone level in adults with multiple sclerosis

РС. Характерно, что эти корреляции показаны именно для тех функциональных систем, которые обеспечивают двигательные функции (произвольные движения и/или координацию движений) и, соответственно, во многих случаях вносят наибольший вклад в общий балл инвалидизации по РШСИ, который при значениях более 4 балла и выше определяется преимущественно степенью нарушения функции ходьбы.

Наши данные соотносятся с результатами исследования М. Е. Evangelopoulos et al. (2021) [26], в котором, в числе прочего, изучалась эффективность ГК при обострении РС в зависимости от базального уровня кортизола в сыворотке крови. Было показано, что пациенты с более высоким базальным уровнем кортизола в сыворотке крови до начала пульс-терапии метилпреднизолоном имели более низкий уровень инвалидизации после завершения

лечения. Был продемонстрирован более высокий уровень кортизола в сыворотке крови у пациентов с клинически изолированным синдромом и РРС по сравнению с прогрессирующими формами РС, а также более высокий уровень кортизола при обострении РС, чем в фазе ремиссии. Суммируя результаты нашего исследования и данные литературы, базальный уровень кортизола в сыворотке крови может рассматриваться как прогностический фактор исхода обострений и течения РС.

Значение половых гормонов в патогенезе РС остается неясным. В нашем исследовании не выявлено каких-либо различий по уровню половых гормонов между группами и корреляций с клиническими характеристиками РС. Тем не менее, ранее было показано, что гендерное соотношение в популяции педиатрического РС резко изменяется после наступления половой зрелости, что позволяет предположить, что половые гормоны все же связаны с патогенезом педиатрического РС [17, 19]. На значимость половых гормонов в патогенезе РС указывают давно известные и широко обсуждаемые клинко-эпидемиологические данные о существенном преобладании женщин среди больных РС, а также гендерные различия течения болезни [27]. В обзоре F. Murgia et al. (2022) [12] продемонстрировано участие эстрогенов и тестостерона в регуляции процессов нейровоспаления и нейродегенерации, однако эффекты гормонов являются не только дозозависимыми, но также сопряжены с множеством других факторов, что на сегодняшний день не позволяет сделать заключение о конкретной функции того или иного полового гормона в патогенезе РС.

Пролактин. Согласно данным литературы, гиперпролактинемия может быть одним из наиболее постоянных эндокринных признаков, общих для всех аутоиммунных заболеваний [18, 28, 29].

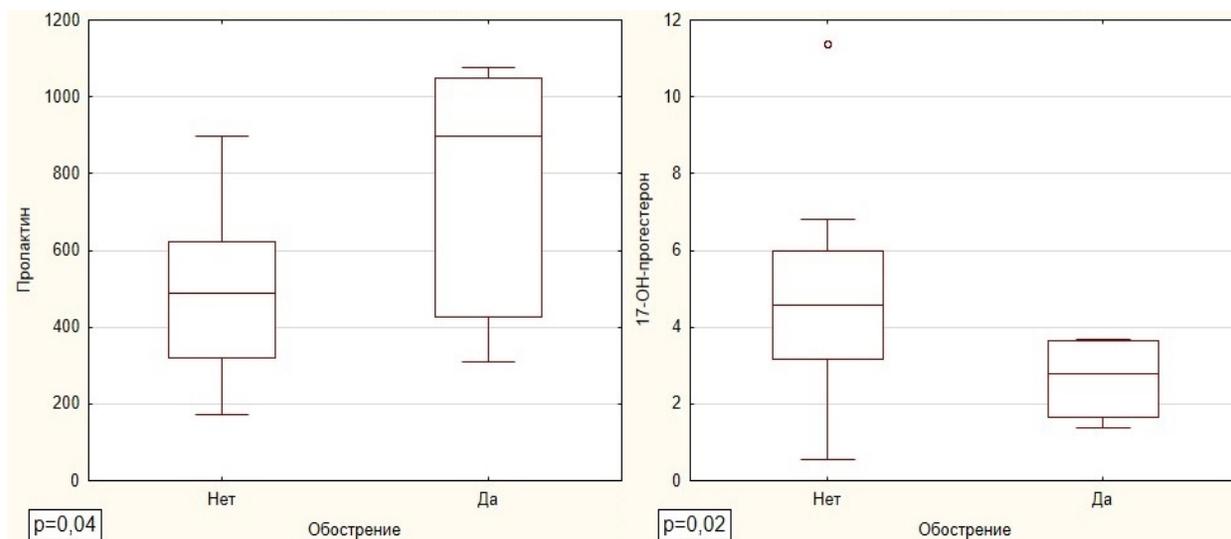


Рис. 4. Зависимость уровня пролактина и 17ОН-прогестерона от фазы заболевания у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом

Fig. 4. Dependence of prolactin and 17-hydroxyprogesterone levels on the phase of the disease in patients with pediatric multiple sclerosis

В недавнем обзоре [30] на примере нескольких исследований экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) у животных показано, что на ранних этапах аутоиммунного воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) пролактин опосредует активацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а также секрецию ими воспалительных медиаторов. Кроме того, продемонстрировано повышение уровня пролактина в сыворотке крови в индукционной фазе ЭАЭ. Однако на сегодняшний день изучить течение раннего аутоиммунного воспаления в ЦНС человека прямыми методами не представляется возможным.

У пациентов с РС уровень пролактина до недавнего времени изучался только во взрослой популяции. По данным метаанализа [31] и недавнего крупного рандомизированного наблюдательного исследования [32] продемонстрирован более высокий уровень пролактина у пациентов с РС по сравнению с группой контроля. Некоторыми авторами высказывались предположения о прямой связи гиперпролактинемии с уровнем инвалидизации, однако они не получили статистического обоснования. Российскими исследователями [18] впервые выявлено статистически значимое повышение уровня пролактина у детей с РС и ювенильным ревматоидным артритом по сравнению с группой контроля, что было подтверждено в нашей работе. Кроме того, в исследовании О. В. Быковой и др. [18] показано, что у детей с РС и МР-признаками активности процесса на уровень пролактина был достоверно выше, чем у пациентов в период радиологической ремиссии. При этом наличие клинического обострения являлось критерием невключения в цитируемое исследование, т.е. все обследованные находились в состоянии клинической ремиссии. В нашей же работе, напротив, оценивались клинические характеристики РС, и был продемонстрирован более высокий уровень пролактина у подростков с обострением РС. Суммируя результаты обоих исследований, а также принимая во внимание широко известный факт о повышении риска обострений в послеродовом периоде [23, 33], можно сделать предположение о связи гиперпролактинемии с реактивацией РС, однако вопрос о причинно-следственной связи данных процессов на сегодняшний день остается открытым.

Гормоны щитовидной железы. В настоящем исследовании не выявлено отклонений в тиреоидном статусе у пациентов с РС. Однако необходимо помнить о коморбидности РС и патологии щитовидной железы, что было продемонстрировано в ряде работ и обобщено в метаанализе S. Gautam et al. (2023) [34], при этом у пациентов может наблюдаться как гиперфункция щитовидной железы, так и гипотиреоз. О важности коррекции последнего свидетельствуют некоторые экспериментальные данные [35], которые демонстрируют потенцирующий эффект L-тироксина на пролиферацию

и дифференцировку олигодендроцитов наряду с уменьшением количества астроцитов, что в итоге способствовало ремиелинизации.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с РС как подросткового возраста, так и у взрослых, уровень пролактина достоверно выше, чем в контрольной группе подростков, что подтверждает результаты других исследований.

2. Впервые показана обратная взаимосвязь между базальным уровнем эндогенных стероидных гормонов и тяжестью инвалидизации по ряду функциональных систем: для 17ОН-прогестерона у подростков и взрослых, для кортизола — только у подростков.

3. Продемонстрировано изменение уровня пролактина и 17ОН-прогестерона в фазе обострения РС у подростков, что позволяет рассматривать оба показателя как потенциальную мишень для разработки лабораторных маркеров реактивации болезни.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. Рассеянный Склероз. Москва : Реал Тайм, 2009.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. Москва : Реал Тайм, 2011.
3. Broła W., Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis – current status of epidemiology, diagnosis and treatment // *Neurol Neurochir Pol.* – 2020. – Vol. 54, № 6. – P. 508–517. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0069>.
4. Ельчанинова Е. Ю., Смагина И. В. Педиатрический рассеянный склероз // *Неврологический журнал.* – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 64–71. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71>.
5. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis // *Rev Neurol.* – 2020. – Vol. 176, № 1–2. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.02.002>.
6. Fisher K., Cuascut F., Rivera V., Hutton G. Current advances in pediatric onset multiple sclerosis // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 71. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8040071>.

7. Langille M., Rutatangwa A., Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review // *Adv Pediatr.* – 2019. – Vol. 66. – P. 209–229. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.03.003>.
8. Santoro J., Waltz M., Aaen G. et al. Pediatric Multiple Sclerosis Severity Score in a large US cohort // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 13. – P. e1844–e1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010414>.
9. Harding K. E., Liang K., Cossburn M. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84, № 2. – P. 141–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303996>.
10. Ysrraelit M., Gaitan M., Lopez A., Correale J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71. – P. 1948–54. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336918.32695.6b>.
11. Then Bergh F., Kämpfel T., Trenkwalder C. et al. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – P. 772–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.4.772>.
12. Murgia F., Giagnoni F., Lorefice L. et al. Sex Hormones as Key Modulators of the Immune Response in Multiple Sclerosis: A Review // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3107. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123107>.
13. Ysrraelit M. C., Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development // *Immunology.* – 2019. – Vol. 156, № 1. – P. 9–22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>.
14. Turkoglu R., Giris M., Gencer M. et al. Serum prolactin levels in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and clinically isolated syndrome patients // *Noro Psikiyatrs Ars.* – 2016. – Vol. 53. – P. 353–6. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.16979>.
15. Moshirzadeh S., Ghareghozli K., Harandi A. A., Pakdaman H. Serum prolactin level in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during relapse // *J Clin Neurosci.* – 2012. – Vol. 19. – P. 622–3. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.07.032>.
16. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med.* – 2017. – Vol. 129. – P. 605–10. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
17. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.
18. Bykova O. V., Khachatryan L. G., Goltsova N. G. et al. Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis // *New Armenian Medical Journal.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 58–64.
19. Wang C., Greenberg B. Pediatric multiple sclerosis: from recognition to practical clinical management // *Neurol Clin.* – 2018. – Vol. 36. – P. 135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.005>.
20. Abe J., Jafarpour S., Vu M. H. et al. Impact of endocrine dysregulation on disability and non-motor symptoms in pediatric onset multiple sclerosis // *Front. Neurol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1304610. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1304610>.
21. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
22. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
23. Клинические рекомендации Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (дата обращения: 02.11.24).
24. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: учебник. Москва : Литтерра, 2015.
25. Сертификаты качества лаборатории Инвитро. URL: <https://www.invitro.ru/about/> (дата обращения: 02.11.24).
26. Evangelopoulos M. E., Nasiri-Ansari N., Kassi E. et al. Methylprednisolone stimulated gene expression (GILZ, MCL-1) and basal cortisol levels in multiple sclerosis patients in relapse are associated with clinical response // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 19462. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98868-y>.
27. Ribbons K. A., McElduff P., Boz C. et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0122686.
28. Azar S. T., Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis // *Endocr Res.* – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 207–14. <https://doi.org/10.1080/07435809909066142>.
29. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. – Vol. 14, № 12. – P. 4477–515. <https://doi.org/10.2741/3543>.
30. Ramos-Martinez E., Ramos-Martínez I., Molina-Salinas G. et al. The role of prolactin in central nervous system inflammation // *Rev Neurosci.* – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 323–340. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0082>. PMID: 33661585.
31. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med.* – 2017. – Vol. 129, № 6. – P. 605–610. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
32. Pereira W. L., Flauzino T., Alfieri D. F. et al. Prolactin is Not Associated with Disability and Clinical Forms in Patients with Multiple Sclerosis // *Neuromolecular Med.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 73–80. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08565-3>.
33. Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr., Frangoso Y. D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, № 7. – P. 790–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>.
34. Gautam S., Bhattarai A., Shah S. et al. The association of multiple sclerosis with thyroid disease: A meta-analysis // *Mult Scler Relat Disord.* – 2023. – Vol. 80. – P. 105103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105103>.
35. Zhang M., Zhan X. L., Ma Z. Y. et al. Thyroid hormone alleviates demyelination induced by cuprizone through its role in remyelination during the remission period // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2015. – Vol. 240, № 9. – P. 1183–96. <https://doi.org/10.1177/1535370214565975>.

REFERENCES

6. Fisher K., Cuascut F., Rivera V., Hutton G. Current advances in pediatric onset multiple sclerosis // *Biomedicines*. 2020;8(4):71. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8040071>.
7. Langille M., Rutatangwa A., Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review // *Adv Pediatr*. 2019;66:209–229. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.03.003>.
8. Santoro J., Waltz M., Aaen G. et al. Pediatric Multiple Sclerosis Severity Score in a large US cohort // *Neurology*. 2020;95(13):e1844–e1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010414>.
9. Harding K. E., Liang K., Cossburn M. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):141–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303996>.
10. Ysrraelit M., Gaitan M., Lopez A., Correale J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis // *Neurology*. 2008;71:1948–54. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336918.32695.6b>.
11. Then Bergh F., Kämpfel T., Trenkwalder C. et al. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS // *Neurology*. 1999;53:772–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.4.772>.
12. Murgia F., Giagnoni F., Lorefice L. et al. Sex Hormones as Key Modulators of the Immune Response in Multiple Sclerosis: A Review // *Biomedicines*. 2022;10(12):3107. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123107>.
13. Ysrraelit M. C., Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development // *Immunology*. 2019;156(1):9–22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>.
14. Turkoglu R., Giris M., Gencer M. et al. Serum prolactin levels in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and clinically isolated syndrome patients // *Noro Psikiyatir Ars*. 2016;53:353–6. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.16979>.
15. Moshirzadeh S., Ghareghozli K., Harandi A. A., Pakdamani H. Serum prolactin level in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during relapse // *J Clin Neurosci*. 2012;19:622–3. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.07.032>.
16. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2017;129:605–10. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
17. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol*. 2014;21:441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.
18. Bykova O. V., Khachatryan L. G., Goltsova N. G. et al. Serum prolactin level in patients with pediatric multiple sclerosis // *New Armenian Medical Journal*. 2016;10(3):58–64.
19. Wang C., Greenberg B. Pediatric multiple sclerosis: from recognition to practical clinical management // *Neurol Clin*. 2018;36:135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.005>.
20. Abe J., Jafarpour S., Vu M. H. et al. Impact of endocrine dysregulation on disability and non-motor symptoms in pediatric onset multiple sclerosis // *Front. Neurol*. 2023;14:1304610. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1304610>.
21. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
22. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler*. 2013;19(10):1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
23. Klinicheskie rekomendacii Rasseyanjy skleroz. Vserossijskoe obshchestvo neurologov. 2022. Accessed November 02, 2024. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1.
24. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V. V. Endocrinology: textbook. Moscow : Litterra; 2015. (In Russ.).
25. Quality certificates of the Invitro laboratory (In Russ). URL: <https://www.invitro.ru/about/> (accessed 02.11.2024).
26. Evangelopoulos M. E., Nasiri-Ansari N., Kassi E. et al. Methylprednisolone stimulated gene expression (GILZ, MCL-1) and basal cortisol levels in multiple sclerosis patients in relapse are associated with clinical response // *Sci Rep*. 2021;11(1):19462. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98868-y>.
27. Ribbons K. A., McElduff P., Boz C. et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS // *PLoS One*. 2015;10(6):e0122686.
28. Azar S. T., Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis // *Endocr Res*. 1999;25(2):207–14. <https://doi.org/10.1080/07435809909066142>.
29. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14(12):4477–515. <https://doi.org/10.2741/3543>.
30. Ramos-Martinez E., Ramos-Martínez I., Molina-Salinas G. et al. The role of prolactin in central nervous system inflammation // *Rev Neurosci*. 2021;32(3):323–340. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0082>. PMID: 33661585.
31. Wei W., Liu L., Cheng Z. L., Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2017;129(6):605–610. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1282297>.
32. Pereira W. L., Flauzino T., Alfieri D. F. et al. Prolactin is Not Associated with Disability and Clinical Forms in Patients with Multiple Sclerosis // *Neuromolecular Med*. 2020;22(1):73–80. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08565-3>.
33. Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr., Fragoso Y. D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature // *BJOG*. 2011;118(7):790–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>.
34. Gautam S., Bhattarai A., Shah S. et al. The association of multiple sclerosis with thyroid disease: A meta-analysis // *Mult Scler Relat Disord*. 2023;80:105103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105103>.
35. Zhang M., Zhan X. L., Ma Z. Y. et al. Thyroid hormone alleviates demyelination induced by cuprizone through its role in remyelination during the remission period // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(9):1183–96. <https://doi.org/10.1177/1535370214565975>.

Информация об авторах

Лебедев Валерий Михайлович, зав. отделением неврологии, младший научный сотрудник, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН); Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

Information about authors

Lebedev Valeriy M., Head of the Department of Neurology, Junior Research Fellow, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS); Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.858-02 : [576.311.344 :575]
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-52-58>

**А. К. Емельянов^{1,2*}, М. В. Белецкая², К. А. Сенкевич², А. О. Лавринова¹, А. А. Тюрин²,
И. В. Милюхина³, А. А. Тимофеева², А. В. Амелин², С. Н. Пчелина^{1,2}**

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
188300, Россия, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН
197022, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12А

МУТАЦИИ В ГЕНАХ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Поступила в редакцию 16.12.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП) играет накопление нейротоксичных форм белка альфа-синуклеина в тканях головного мозга. При этом дисфункция лизосом рассматривается как одна из возможных причин накопления альфа-синуклеина в клетках. Обсуждается общность патогенеза БП и лизосомных болезней накопления (ЛБН). Мутации в двух генах GBA1 и SMPD1, приводящих к развитию болезни Гоше и Нимана-Пика типа А/В, соответственно, ассоциированы с высоким риском развития БП. Вклад редких вариантов в других генах ЛБН обсуждается.

Целью настоящего исследования оценка ассоциации редких вариантов генов лизосомных болезней накопления с болезнью Паркинсона в Северо-Западном регионе России.

Методы и материалы. Был проведен анализ данных, полученных в результате массового параллельного секвенирования 44 генов, ассоциированных с лизосомными болезнями накопления, у 496 пациентов с БП и 401 индивидуума контрольной группы.

Результаты. В результате проведенного исследования среди пациентов с БП выявлена статистически значимая разница в частоте встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов генов ЛБН по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выявлена ассоциация патогенных и условно патогенных редких вариантов генов *ARSA* и *SGSH* с повышенным риском развития БП.

Заключение. Полученные данные подтверждают роль редких вариантов генов ЛБН в патогенезе БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, массовое параллельное секвенирование, лизосомные болезни накопления, варианты генов

Для цитирования: Емельянов А. К., Белецкая М. В., Сенкевич К. А., Лавринова А. О., Тюрин А. А., Милюхина И. В., Тимофеева, Амелин А. В., Пчелина С. Н. Мутации в генах лизосомных болезней накопления как фактор риска развития болезни Паркинсона. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):52 – 58. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-52-58>.

* **Автор для связи:** Антон Константинович Емельянов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Emelianov_AK@pnpi.nrcki.ru.

**Anton K. Emelianov^{1,2*}, Mariia V. Beletskaya², Konstantin A. Senkevich²,
Anna O. Lavrinova¹, Aleksandr A. Tyurin², Irina V. Miliukhina³, Alla A. Timofeeva²,
Aleksandr V. Amelin², Sofia N. Pchelina^{1,2}**

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»
1, mkr. Orlova roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, Russia, 188300

² Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

³ N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)
12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

MUTATIONS IN THE GENES OF LYSOSOMAL STORAGE DISEASES AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Received 16.12.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. The accumulation of neurotoxic forms of alpha-synuclein protein in brain tissues plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). In this case, lysosome dysfunction is considered as one of the possible causes of

alpha-synuclein accumulation in cells. The commonality of the pathogenesis of PD and lysosomal storage diseases (LSD) is discussed. Mutations in two genes, *GBA1* and *SMPD1*, leading to the development of Gaucher and Niemann-Pick A/B diseases, respectively, are associated with a high risk of PD development. The contribution of rare variants in other LSD genes is discussed.

The **objective** of this study was to assess the association of rare gene variants of lysosomal storage diseases and Parkinson's disease in the North-Western region of Russia.

Methods and materials. An analysis of data obtained as a result of massive parallel sequencing of 44 genes associated with lysosomal storage diseases was carried out in 496 patients with PD and 401 individuals in the control group.

Results. The study revealed a statistically significant difference in the frequency of occurrence of pathogenic and likely pathogenic variants of the LSD genes among patients with PD compared to the control group ($p < 0.05$). An association of pathogenic and opportunistic rare variants of the *ARSA* and *SGSH* genes with an increased risk of PD development was revealed.

Conclusion. The obtained data confirm the role of rare variants of the LSD genes in PD pathogenesis.

Keywords: Parkinson's disease, massively parallel sequencing, lysosomal storage diseases, gene variants

For citation: Emelianov A. K., Beletskaya M. V., Senkevich K. A., Lavrinova A. O., Tyurin A. A., Miliukhina I. V., Timofeeva A. A., Amelin A. V., Pchelina S. N. Mutations in the genes of lysosomal storage diseases as a risk factor for the development of Parkinson's disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(1):52–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-52-58>.

* **Corresponding author:** Anton K. Emelianov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Emelianov_AK@npri.nrcki.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — наиболее распространенное из синуклеинопатий нейродегенеративное заболевание с частотой 1–2 % среди лиц старше 60 лет [1], патогенез которого заключается в гибели дофаминергических нейронов, ассоциированной с накоплением и агрегацией белка альфа-синуклеина, а также с постепенным накоплением его в виде белковых включений, телец Леви [2, 3]. Моторные симптомы БП проявляются после гибели более 50 % дофаминергических нейронов черной субстанции мозга и включают тремор конечностей, ригидность мышц и брадикинезию.

Помимо агрегации альфа-синуклеина в нейронах черной субстанции измененный уровень данного белка был также обнаружен в периферических жидкостях организма человека, таких как спинномозговая жидкость (СМЖ), слюна, кровь и ее клетки и др. Считается, что основной нейротоксический эффект при синуклеинопатиях имеют растворимые, или протофибриллярные формы альфа-синуклеина [4]. Предполагается существование различных форм агрегированного альфа-синуклеина (конформеров), обладающих различной трансмиссивностью и нейротоксичностью, отвечающих за развитие различных синуклеинопатий [5]. Обсуждаются прионоподобные свойства альфа-синуклеина, установлен факт его передачи между клетками [6] и рассматриваются различные способы переноса патогенных форм этого белка, в том числе в составе экзосом [4, 5].

В большинстве случаев БП является спорадическим заболеванием с мультифакторной этиологией, однако описаны редкие моногенные аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы БП [7]. Из аутосомно-доминантных форм наиболее частой, до 7 % среди семейных форм БП, является БП, обусловленная мутациями в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (*LRRK2*) [8–10].

Кроме редких моногенных форм БП, выявлен более распространенный фактор высокого риска развития БП (до 10 раз) в различных популяциях [8, 11], включая российскую, а именно мутации в гене глюкоцереброзидазы *GBA1*. В гомозиготном или компаундном гетерозиготном состоянии мутации в гене *GBA1* приводят к развитию лизосомной болезни накопления (ЛБН) из группы сфинголипидозов — болезни Гоше. Мутации в данном гене приводят к снижению ферментативной активности глюкоцереброзидазы (GCase), повышению уровня ее субстрата гексозилсфингозина (HexSph) в клетках периферической крови макрофагах и развитию наследственного заболевания, относящегося к классу лизосомных болезней накопления болезни Гоше (БГ). Дефицит GCase, обусловленный мутациями в гене *GBA1*, приводит к накоплению ее субстрата гексозилсфингозина (HexSph) в клетках периферической крови макрофагах, вызывая токсичность и воспаление [8–10], а также способствуя агрегации альфа-синуклеина [12]. Ранее нами было обнаружено повышение олигомерных форм альфа-синуклеина в плазме крови у пациентов с ЛБН и БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA1* [13–15]. Однако остается непонятным, приводят ли другие мутации в генах ЛБН к нарушению процесса аутофагии и накоплению альфа-синуклеина в клетках.

В ряде исследований было показано, что мутации и в других генах ЛБН из группы сфинголипидозов могут вносить вклад в развитие БП [16].

Все больше появляется данных, что кумулятивный вклад мутаций в генах лизосомных болезней накопления (ЛБН) в риск развития БП [17, 18], может оказаться решающим для развития заболевания.

В настоящем исследовании была сопоставлена частота редких патогенных и условно патогенных вариантов в генах ЛБН, выявленных в результате проведенного ранее таргетного NGS-секвенирования [19, 20] в группе пациентов с БП и индивидуумов контрольной группы.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование было включено 496 пациентов (возраст: $65,6 \pm 9,51$) мужчины: 217 (44 %), с установленным диагнозом БП согласно критериям Британского банка мозга [21] и Международного сообщества по двигательным расстройствам [22], а также без других нейродегенеративных заболеваний головного мозга. В контрольную группу был включен 401 здоровый доброволец ($75,5 \pm 11,34$, мужчины: 170 (42,4 %)). Группы сравнения статистически не отличались друг от друга по возрасту и полу. Пациенты с БП проходили обследование в Институте мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН и Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова. Моторные функции пациентов с наследственными формами БП оценивались с помощью Шкалы Хен и Яра в модификации Линдвал, унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS). Когнитивные функции пациентов с наследственными формами БП оценивались с помощью следующих шкал: Монреальская шкала когнитивных функций (MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB).

Нейропсихологический статус пациентов с наследственными формами БП оценивался с помощью клинической шкалы тревоги Шихана (ShARS), шкалы депрессии Бека (BDI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), нейропсихиатрического опросника (NPI).

Индивидуумы контрольной группы проходили осмотр у невролога в консультационно-диагностическом центре ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, чтобы исключить неврологические заболевания. Исследования были одобрены этическими комитетами указанных учреждений и проведены с письменного согласия пациентов.

Забор 8–9 мл периферической крови из локтевой вены у исследуемых осуществлялся в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта. Собранная кровь замораживалась и хранилась при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента выделения ДНК.

Выделение геномной ДНК и массовое параллельное секвенирование. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [23]. Выход ДНК в результате такой очистки составлял 50–100 мкг ДНК из 500 мкл цельной крови. Качество очистки ДНК и концентрация ДНК оценивались спектрофотометрически на нанофотометре IMPLen N60 Touch (Германия), измерена оптическая плотность раствора в областях, оптимальных для поглощения белков А(280 нм), химических примесей А (230 нм) и нуклеиновых кислот А(260 нм). В работу взяты образцы с концентрацией ДНК не менее 70 мкг/мл, с соотношением оптической плотности при заданных длинах волн $2,0 > A(260\text{ нм})/A(280\text{ нм}) > 1,7$,

$2,5 > A(260\text{ нм})/A(230\text{ нм}) > 2,0$. Концентрация образцов ДНК оценивалась с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США) на приборе Qubit 4.0.

Поиск мутаций в генах, ассоциированных с развитием ЛБН, был проведен методом массового параллельного секвенирования на приборе NovaSeq SP PE100. Используемая панель включала 44 гена (табл. 1). Секвенирование включало определение нуклеотидной последовательности кодирующих областей генов, а также на 5' и 3'-регуляторных областях.

В данную панель не вошли гены *GBA1* и *SMPD1* из-за технических сложностей секвенирования ввиду наличия в геноме человека высоко гомологичных псевдогенов.

Прямое секвенирование по Сэнгеру. Проведение реакции секвенирования осуществляли с использованием коммерчески доступного набора реагентов BigDye Terminator v3.1 Kit (Applied Biosystems, США) согласно инструкции производителя. Очистку продуктов сиквенсовой реакции проводили на магнитных частицах D-Pure™ Dye Terminator Removal kit (NimaGen BV, Нидерланды) согласно протоколу производителя. Капиллярный электрофорез проводили на генетическом анализаторе НАНОФОР 05 (Синтол, Россия). Для обработки полученных данных использовали программу Mutation Surveyor software (SoftGenetics, США).

Статистическая обработка данных. Для функционального аннотирования генетических вариантов использовалась программа ANNOVAR [24]. Данные о патогенности вариантов были предсказаны с помощью коэффициента Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) и Varsome [25, 26]. Для анализа редких вариантов ($MAF < 0,01$) использовался оптимизированный тест ассоциации последовательности Kernel (SKAT-O, пакет R) [27]. Также проанализирована тяжесть всех редких, несинонимичных и функциональных вариантов (несинонимичных, со сдвигом рамки считывания и т. д.) и вариантов с потерей функции генов ЛБН. Наконец, были проанализированы варианты коэффициентов CADD ≥ 20 , представляющих верхний 1 % потенциально опасных вариантов. Поправка на частоту ложноположительных результатов (FDR) была применена ко всем р-значениям. Весь код, использованный в данном исследовании, доступен на сайте <https://github.com/gan-orlab/ARSA>. Сравнение распределения обнаруженных генетических вариантов, а также различия по полу, между исследуемыми группами проводили с использованием критерия χ^2 . Оценка ассоциации выявленных генетических вариантов с риском развития БП производилась путем расчета отношения шансов (OR) вместе с 95 % доверительным интервалом (CI) с использованием программы Med Calc <https://www.medcalc.org/>

Таблица 1

Гены, ассоциированные с развитием ЛБН, включенные в таргетную панель

Table 1

Genes associated with LSD development, included in the target panel

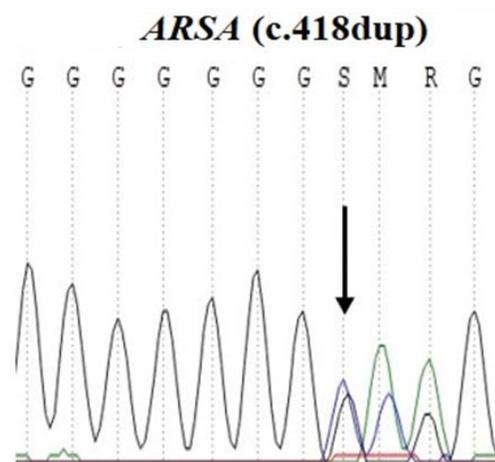
<i>FUCA1</i>	<i>PPT1</i>	<i>ST3GAL3</i>	<i>B4GALT2</i>	<i>B4GALT3</i>	<i>CTSD</i>
<i>TPP1</i>	<i>ST3GAL4</i>	<i>GNS</i>	<i>G6PD</i>	<i>SGPP1</i>	<i>NPC2</i>
<i>GALC</i>	<i>HEXA</i>	<i>ST3GAL2</i>	<i>NAGLU</i>	<i>GRN</i>	<i>SGSH</i>
<i>B4GALT6</i>	<i>MAN2B1</i>	<i>ST3GAL5</i>	<i>IDS</i>	<i>B4GALT5</i>	<i>GLA</i>
<i>NAGA</i>	<i>CERK</i>	<i>ARSA</i>	<i>GLB1</i>	<i>HYAL1</i>	<i>B4GALT4</i>
<i>GBA3</i>	<i>MANBA</i>	<i>UGT8</i>	<i>HEXB</i>	<i>B4GALT7</i>	<i>NEU1</i>
<i>GUSB</i>	<i>CTSB</i>	<i>ASAH1</i>	<i>HGSNAT</i>	<i>ST3GAL1</i>	<i>B4GALT1</i>
<i>GBA2</i>	<i>UGCG</i>				

calc/odds_ratio.php. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Клинические и демографические характеристики были представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Статистический анализ выполнялся с использованием программы SPSS версия 21.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании был выполнен анализ результатов проведенного ранее массового параллельного секвенирования, направленного на скрининг генетических вариантов генов, ассоциированных с развитием ЛБН, как в группе пациентов с БП, так и в группе контроля. В результате скрининга, проведенного в группе пациентов с БП ($N = 496$) и в группе контроля ($N = 401$), были выявлены 85 пациентов с БП и 58 индивидуумов в группе контроля с патогенными (П) и вероятно патогенными (ВП) вариантами генов ЛБН. Предварительно из этой когорты пациентов с БП были исключены носители мутаций в гене *GBA1* (N370S и L444P) методами, описанными ранее [8]. Среднее количество прочтений генов ЛБН в исследуемых группах составило 2477X, при этом глубина покрытия для $>99\%$ нуклеотидов составила 30x. Общее количество выявленных патогенных и вероятно патогенных вариантов превалировало в группе пациентов с БП и составило 133 в ней и 80 в группе контроля ($p = 0,0115$).

В результате анализа было обнаружено, что носительство патогенных и вероятно патогенных вариантов генов сульфамидазы (SGSH) и арилсульфатазы А (ARSA) повышает риск развития БП в 12,30 и в 7,39 соответственно (табл. 2). При этом частота патогенных и вероятно патогенных вариантов генов *SGSH* и *ARSA* в группе пациентов с БП составила 1,41 % и 1,81 %, в то время как в контроле 0,00 % и 0,24 % соответственно. Выявленные патогенные варианты в генах *SGSH* и *ARSA* в ходе настоящего исследования были подтверждены методом прямого секвенирования по Сенгеру (рисунки).



Пример результатов секвенирования по Сенгеру: верификация мутации c.418dup (p.His140ProfsTer36) в гене ARSA

Example of Sanger sequencing results: verification of mutation c.418dup (p.His140ProfsTer36) in the ARSA gene

Недавно было высказано предположение, что генетические варианты в гене *ARSA*, кодирующем арилсульфатазу А, являются факторами риска или модификаторами БП, а сам фермент может напрямую взаимодействовать с альфа-синуклеином [28]. Ассоциация генетических вариантов в гене *ARSA* с риском БП обсуждается в ряде исследований [19, 29]. Биаллельные мутации в гене *ARSA* приводят к развитию метахроматической лейкодистрофии. В то же время генетические варианты в гене сульфамидазы *SGSH*, приводят к развитию мукополисахаридоза (МПС) тип III (синдром Санфилиппо). Предполагается, что генетические варианты в генах ЛБН из группы мукополисахаридозов также могут быть ассоциированы с повышенным риском развития БП [30]. Следует отметить, что в посмертных тканях мозга пациента с синдромом Санфилиппо было показано наличие в клетках включений альфа-синуклеина [30], что также было подтверждено на модельных животных [31]. Интересно отметить, что в исследовании по поиску генов-модификаторов БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA1*, было показано, что риск развития заболевания

Таблица 2

Ассоциация между патогенными и вероятно патогенными вариантами генов *SGSH* и *ARSA* и болезнью Паркинсона

Table 2

Association between pathogenic and likely pathogenic variants of *SGSH* and *ARSA* genes and Parkinson's disease

Ген	БП, n (%)	Контроль, n (%)	Отношение шансов (ОШ, 95 % ДИ)	p-значение
<i>SGSH</i>	7 (1,41 %)	0 (0,00 %)	ОШ = 12,30 [95 % CI: 0,70 – 216,09]	0,018
<i>ARSA</i>	9 (1,81 %)	1 (0,24 %)	ОШ = 7,39 [95 % CI: 0,93 – 58,60]	0,027

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

повышен у тех носителей мутаций в гене *GBA1*, которые имеют также патогенные варианты в генах мукополисахаридоза [32].

В силу редкой встречаемости данных редких вариантов гена *ARSA* полученные данные нуждаются в дальнейшей интерпретации как в контексте непосредственного вклада редких патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *ARSA* в развитие БП, так и возможного кумулятивного вклада редких вариантов генов ЛБН в патогенез БП.

Следует отметить, что в настоящее время лечение БП имеет симптоматический характер, однако в случае *GBA1*-ассоциированных форм заболевания появляются новые подходы терапии, основанные на действии фармакологических шаперонов [33]. В связи с этим поиск пациентов с вариантами генов ЛБН могут быть важен не только с целью изучения молекулярного механизма развития у них БП, но и перспектив разработки новой терапии. Полученные нами данные подтверждают роль редких вариантов генов ЛБН в риск БП на примере российской популяции.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Работа поддержана грантом РФФИ № 24-25-00397.

Acknowledgment

The work was supported by RGNF grant № 24-25-00397.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee A., Gilbert R. M. Epidemiology of Parkinson Disease // *Neurol Clin.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 955–65.
2. Dickson D. W., Braak H., Duda J. E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, № 12. – P. 1150–7.
3. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. Издательство МЕДпресс-информ. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 1–384.
4. Bieri G., Gitler A. D., Brahic M. Internalization, axonal transport and release of fibrillar forms of alpha-synuclein // *Neurobiol Dis.* – 2018. – Vol. 109, Pt B. – P. 219–25.
5. Schwarzman A. L., Senkevich K. A., Emelyanov A. K., Pchelina S. N. Prion Properties of Alpha-Synuclein // *Mol Biol (Mosk).* – 2019. – Vol. 53, № 3. – P. 380–7.
6. Danzer K. M., Krebs S. K., Wolff M. et al. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology // *J Neurochem.* – 2009. – Vol. 111, № 1. – P. 192–203.
7. Day J. O., Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice // *Genes.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1006.
8. Emelyanov A. K., Usenko T. S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set // *Neurobiol Aging.* – 2018. – Vol. 71. – P. 267.e7–267.e10.
9. Пчелина С. Н., Иванова О. Н., Емельянов А. К., Якимовский А. Ф. Клиническое течение LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова.* – 2011. – Vol. 111, № 12. – P. 56–62.
10. Lesage S., Anheim M., Condroyer C. et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease // *Hum Mol Genet.* – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 202–10.
11. Balestrino R., Schapira A. H. V. Parkinson disease // *Eur J Neurol.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 27–42.
12. Hertz E., Chen Y., Sidransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis // *Nat Rev Neurol.* – 2024. – Vol. 20, № 9. – P. 526–40.
13. Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G. et al. Oligomeric alpha-synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease // *Neurosci Lett.* – 2017. – Vol. 636.
14. Nuzhnyi E., Emelyanov A., Boukina T. et al. Plasma oligomeric alpha-synuclein is associated with glucocerebrosidase activity in Gaucher disease // *Mov Disord.* – 2015. – Vol. 30, № 7. – P. 989–91.
15. Pchelina S. N., Nuzhnyi E. P., Emelyanov A. K. et al. Increased plasma oligomeric alpha-synuclein in patients with lysosomal storage diseases // *Neurosci Lett.* – 2014. – Vol. 583. – P. 188–93.
16. Senkevich K., Gan-Or Z. Autophagy lysosomal pathway dysfunction in Parkinson's disease; evidence from human genetics // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2020. – Vol. 73. – P. 60–71.

17. Robak L. A., Jansen I. E., Rooij J. van et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, № 12. – P. 3191–203.
18. Zhao Y. W., Pan H. X., Liu Z. et al. The Association Between Lysosomal Storage Disorder Genes and Parkinson's Disease: A Large Cohort Study in Chinese Mainland Population // *Front Aging Neurosci*. – 2021. – Vol. 13. – P. 749109.
19. Senkevich K., Beletskaja M., Dworkind A. et al. Association of Rare Variants in ARSA with Parkinson's Disease // *Mov Disord*. – 2023. – Vol. 38, № 10. – P. 1806–12.
20. Senkevich K., Zorca C. E., Dworkind A. et al. GALC variants affect galactosylceramidase enzymatic activity and risk of Parkinson's disease // *Brain*. – 2023. – Vol. 146, № 5. – P. 1859–72.
21. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1992. – Vol. 55, № 3. – P. 181.
22. Postuma R. B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 1591–601.
23. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии: Молекулярное клонирование // *Мир*. – 1984. – № 1. – С. 479.
24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucleic Acids Res*. – 2010. – Vol. 38, № 16. – P. e164.
25. Kircher M., Witten D. M., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 310–5.
26. Kopanos C., Tsiolkas V., Kouris A. et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. – 2019. – Vol. 35, № 11. – P. 1978–80.
27. Lee S., Emond M. J., Bamshad M. J. et al. Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies // *Am J Hum Genet*. – 2012. – Vol. 91, № 2. – P. 224–37.
28. Lee J. S., Kanai K., Suzuki M. et al. Arylsulfatase A, a genetic modifier of Parkinson's disease, is an α -synuclein chaperone // *Brain*. – 2019. – Vol. 142, № 9. – P. 2845–59.
29. Makarios M. B., Lake J., Pitz V. et al. Large-scale rare variant burden testing in Parkinson's disease // *Brain*. – 2023. – Vol. 146, № 11. – P. 4622–32.
30. Winder-Rhodes S. E., Garcia-Reitböck P., Ban M. et al. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome // *Mov Disord*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 312–5.
31. Beard H., Hassiotis S., Gai W. P. et al. Axonal dystrophy in the brain of mice with Sanfilippo syndrome // *Exp Neurol*. – 2017. – Vol. 295. – P. 243–55.
32. Straniero L., Rimoldi V., Monfrini E. et al. Role of Lysosomal Gene Variants in Modulating GBA-Associated Parkinson's Disease Risk // *Mov Disord*. – 2022. – Vol. 37, № 6. – P. 1202–10.
33. Keyzor I., Shohet S., Castelli J. et al. Therapeutic Role of Pharmacological Chaperones in Lysosomal Storage Disorders: A Review of the Evidence and Informed Approach to Reclassification // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1227.
3. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. Издательство МЕДпресс-информ. 2017;1(1):1–384.
4. Bieri G., Gitler A. D., Brahic M. Internalization, axonal transport and release of fibrillar forms of alpha-synuclein // *Neurobiol Dis*. 2018;109(Pt B):219–25.
5. Schwarzman A. L., Senkevich K. A., Emelianov A. K., Pchelina S. N. Prion Properties of Alpha-Synuclein // *Mol Biol (Mosk)*. 2019;53(3):380–7.
6. Danzer K. M., Krebs S. K., Wolff M. et al. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology // *J Neurochem*. 2009;111(1):192–203.
7. Day J. O., Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice // *Genes*. 2021;12:1006.
8. Emelianov A. K., Usenko T. S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set // *Neurobiol Aging*. 2018;71:267.e7–267.e10.
9. Pchelina S. N., Ivanova O. N., Emel'ianov A. K., Iakimovskii A. F. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(12):56–62. (In Russ.).
10. Lesage S., Anheim M., Condroyer C. et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease // *Hum Mol Genet*. 2011;20(1):202–10.
11. Balestrino R., Schapira A. H. V. Parkinson disease // *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27–42.
12. Hertz E., Chen Y., Sidransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis // *Nat Rev Neurol*. 2024;20(9):526–40.
13. Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G. et al. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease // *Neurosci Lett*. 2017;636.
14. Nuzhnyi E., Emelyanov A., Boukina T. et al. Plasma oligomeric alpha-synuclein is associated with glucocerebrosidase activity in Gaucher disease // *Mov Disord*. 2015;30(7):989–91.
15. Pchelina S. N., Nuzhnyi E. P., Emelyanov A. K. et al. Increased plasma oligomeric alpha-synuclein in patients with lysosomal storage diseases // *Neurosci Lett*. 2014;583:188–93.
16. Senkevich K., Gan-Or Z. Autophagy lysosomal pathway dysfunction in Parkinson's disease; evidence from human genetics // *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;73:60–71.
17. Robak L. A., Jansen I. E., Rooij J. van et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease // *Brain*. 2017;140(12):3191–203.
18. Zhao Y. W., Pan H. X., Liu Z. et al. The Association Between Lysosomal Storage Disorder Genes and Parkinson's Disease: A Large Cohort Study in Chinese Mainland Population // *Front Aging Neurosci*. 2021;13:749109.
19. Senkevich K., Beletskaja M., Dworkind A. et al. Association of Rare Variants in ARSA with Parkinson's Disease // *Mov Disord*. 2023;38(10):1806–12.
20. Senkevich K., Zorca C. E., Dworkind A. et al. GALC variants affect galactosylceramidase enzymatic activity and risk of Parkinson's disease // *Brain*. 2023;146(5):1859–72.
21. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181.
22. Postuma R. B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
23. Maniatis T., Fritsch E., Sambrook D. Methods of genetic engineering: Molecular cloning // *World*. 1984;(1):479. (In Russ.).

REFERENCES

- Lee A., Gilbert R. M. Epidemiology of Parkinson Disease // *Neurol Clin*. 2016;34(4):955–65.
- Dickson D. W., Braak H., Duda J. E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1150–7.

24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(16):e164.
25. Kircher M., Witten D. M., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat Genet.* 2014;46(3):310–5.
26. Kopanos C., Tsiolkas V., Kouris A. et al. VarSome: the human genomic variant search engine // *Bioinformatics.* 2019;35(11):1978–80.
27. Lee S., Emond M. J., Bamshad M. J. et al. Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies // *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):224–37.
28. Lee J. S., Kanai K., Suzuki M. et al. Arylsulfatase A, a genetic modifier of Parkinson's disease, is an α -synuclein chaperone // *Brain.* 2019;142(9):2845–59.
29. Makarios M. B., Lake J., Pitz V. et al. Large-scale rare variant burden testing in Parkinson's disease // *Brain.* 2023;146(11):4622–32.
30. Winder-Rhodes S. E., Garcia-Reitböck P., Ban M. et al. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome // *Mov Disord.* 2012;27(2):312–5.
31. Beard H., Hassiotis S., Gai W. P. et al. Axonal dystrophy in the brain of mice with Sanfilippo syndrome // *Exp Neurol.* 2017;295:243–55.
32. Straniero L., Rimoldi V., Monfrini E. et al. Role of Lysosomal Gene Variants in Modulating GBA-Associated Parkinson's Disease Risk // *Mov Disord.* 2022;37(6):1202–10.
33. Keyzor I., Shohet S., Castelli J. et al. Therapeutic Role of Pharmacological Chaperones in Lysosomal Storage Disorders: A Review of the Evidence and Informed Approach to Reclassification // *Biomolecules.* 2023;13(8):1227.

Информация об авторах

Емельянов Антон Константинович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-3249-7889; **Белецкая Мария Вадимовна**, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4027-8686; **Сенкевич Константин Алексеевич**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3407-5716; **Лавринова Анна Олеговна**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0009-0007-2824-5762; **Тюрин Александр Андреевич**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Милиухина Ирина Валентиновна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением неврологии № 2, руководитель Научно-клинического центра нейродегенеративных заболеваний и ботулинотерапии, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6433-542X; **Тимофеева Алла Аркадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, руководитель центра по лечению экстрапирамидных заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1661-7753; **Амелин Александр Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей неврологии НИИ Неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9828-2509; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, зав. отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), зав. лабораторией молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014.

Information about authors

Emelianov Anton K., Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-3249-7889; **Beletskaya Mariia V.**, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4027-8686; **Senkevich Konstantin A.**, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Fellow of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3407-5716; **Lavrinova Anna O.**, Junior Research Fellow of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0009-0007-2824-5762; **Tyurin Aleksandr A.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Miliukhina Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology № 2, Head of the Scientific and Clinical Center for Neurodegenerative Diseases and Botulinum Therapy, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6433-542X; **Timofeeva Alla A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Head of the Center for the Treatment of Extrapyrmidal Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1661-7753; **Amelin Aleksandr V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Neurology, Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9828-2509; **Pchelina Sofia N.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014.



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.832-053.2-03 : 612.017.1
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-59-68>

Лебедев В. М.^{1*}, Кудрявцев И. В.², Ирикова М. А.^{1,3}, Серебрякова М. К.^{2,4}, Тотолян Н. А.^{1,5}

¹ Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН)

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а

² Институт экспериментальной медицины

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

³ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

⁴ Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена

191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Поступила в редакцию 20.09.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Течение рассеянного склероза (РС) у детей и взрослых имеет множество различий, что может обуславливать необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению заболевания в зависимости от возраста пациента, однако патогенетические основы вышеуказанных различий остаются неясны.

Цель. Оценка особенностей клинической картины педиатрического РС и их взаимосвязи с субпопуляционным составом цитотоксических Т-лимфоцитов (Тцит) периферической крови.

Методы и материалы. Основную группу составили 33 пациента с педиатрическим РС подросткового возраста. В основной группе и группе сравнения из 22 взрослых с РС оценивались клинические и МРТ-характеристики заболевания. В основной группе, а также у 28 взрослых с РС и 26 здоровых подростков, проведен анализ субпопуляций Тцит периферической крови на основании экспрессии CD45RA и CD62L и ко-экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5

Результаты. Частота обострений и встречаемости высокоактивного и быстро прогрессирующего РС (ВАРС) при педиатрическом РС в 1,5 раза превысила аналогичные показатели у взрослых. Продемонстрирована равнозначная взаимосвязь степени выраженности мозжечковых нарушений с высокоактивным течением РС как в группе педиатрического РС, так и у взрослых. У подростков с РС отмечено значительно повышенное относительное содержание Тцит эффекторной памяти, экспрессирующих CCR6. Впервые определена связь между относительным содержанием эффекторных Тцит, экспрессирующих CCR6, и высокоактивным течением педиатрического РС ($p = 0,04$). Установлено повышенное относительное содержание CCR6-позитивных терминально-дифференцированных Тцит более чем в 2,5 раза у пациентов с МР-признаками активности процесса по сравнению с периодом радиологической ремиссии ($p = 0,01$). Результаты ROC-анализа показали высокую чувствительность (75,0 %) и специфичность (89,7 %) показателя CCR6+ -позитивных Тцит эффекторной памяти в прогнозировании активности течения педиатрического РС.

Выводы. Уровень инвалидизации имеет достоверную взаимосвязь с частотой обострений как у пациентов с педиатрическим РС, так и у взрослых, а частота обострений у пациентов с педиатрическим РС в первые годы заболевания превышает таковую у взрослых. Полученные результаты указывают на более высокую по сравнению со взрослыми активность Т-клеточного звена иммунной системы, в частности, эффекторных Тцит различных уровней дифференцировки. Показатель относительного содержания CCR6-позитивных Тцит эффекторной памяти выше 55,4 % может рассматриваться как прогностический маркер развития ВАРС при педиатрическом РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, педиатрический рассеянный склероз, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, цитотоксические Т-лимфоциты, CD45RA, CD62L

Для цитирования: Лебедев В. М., Кудрявцев И. В., Ирикова М. А., Серебрякова М. К., Тотолян Н. А. Клинико-иммунологические особенности течения педиатрического рассеянного склероза. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):59 – 68. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-59-68>.

* Автор для связи: Валерий Михайлович Лебедев, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН), 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

Valeriy M. Lebedev^{1*}, Igor V. Kudryavtsev², Mariia A. Irikova^{1,3}, Maria K. Serebriakova^{2,4}, Natalia A. Totolyan^{1,5}

¹ N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)

12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Institute of Experimental Medicine

12, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

³ Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency

9, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

⁴ Herzen University

48, Moika Embankment, Saint Petersburg, Russia, 191186

⁵ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

Received 20.09.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. The course of multiple sclerosis (MS) in children and adults has numerous differences, which may require the development of differentiated treatment approaches depending on the patient's age. However, the pathogenetic basis of the above differences remains unclear.

The **objective** was to evaluate the clinical features of pediatric MS and their relationship with the cytotoxic T-cell (T_{cyt}) subsets in peripheral blood.

Methods and materials. The main group consisted of 33 patients with pediatric MS of adolescent age. In the main group and the comparison group of 22 adults with MS, clinical and MRI characteristics of the disease were assessed. In the main group, as well as in 28 adults with MS and 26 healthy adolescents, the main T_{cyt} subsets were identified, based on the expression of CD45RA and CD62L and co-expression of chemokine receptors CCR4, CCR6, CXCR3 and CXCR5.

Results. The frequency of exacerbations and occurrence of highly active and rapidly progressing MS (HAMS) in pediatric MS was 1.5 times higher than in adults. An equivalent relationship between the severity of cerebellar disorders and HAMS was demonstrated both in the pediatric MS group and in adults. Adolescents with MS showed a significantly increased relative numbers of effector memory T_{cyt} expressing CCR6. For the first time, a relationship was determined between the effector T_{cyt} expressing CCR6 and highly active pediatric MS ($p = 0.04$). A 2.5-fold increase of the relative numbers of CCR6-positive terminally differentiated T_{cyt} was found in patients with MRI activity compared to the patients in radiological remission ($p = 0.01$). The results of ROC analysis showed high sensitivity (75.0 %) and specificity (89.7 %) of the CCR6+ -positive effector memory T_{cyt} relative number in predicting the activity of the pediatric MS.

Conclusions. The disability level has a significant relationship with the frequency of exacerbations in both pediatric MS patients and adults, and the frequency of exacerbations in pediatric MS patients during the first years of the disease is higher than in adults. The obtained results demonstrate a higher activity of T-cell component of the immune system in patients with pediatric MS compared to adults, in particular, various effector T_{cyt} subsets. The relative number of CCR6-positive effector memory T_{cyt} above 55.4 % can be considered as a prognostic marker of HAMS in pediatric MS.

Keywords: multiple sclerosis, pediatric multiple sclerosis, T-cell subsets, cytotoxic T-cells, CD45RA, CD62L

For citation: Lebedev V. M., Kudryavtsev I. V., Irikova M. A., Serebriakova M. K., Totolyan N. A. Clinical and immunological features of the pediatric multiple sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(4):59–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-4-59-68>.

* **Corresponding author:** Valeriy M. Lebedev, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197376. E-mail: lebedevvaleriy@bk.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — наиболее часто встречающееся хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс иммунопатологических и нейродегенеративных процессов, приводящих к многоочаговому и диффузному поражению центральной нервной системы (ЦНС), с последующей необратимой инвалидизацией пациентов и значительным снижением качества их жизни [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев заболевание манифестирует в возрасте 20–40 лет [3], однако в 3–5 % случаев клиническое начало приходится на возраст до 18 лет [4]. В Российской Федерации термин «педиатрический рассеянный склероз» определяется как РС, дебютировавший в возрасте до 18 лет, в ряде стран, в связи с различием деления на возрастные группы — до 16 лет [5].

В настоящее время описаны многочисленные различия в течении рассеянного склероза у детей и взрослых, что может обуславливать необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению заболевания в зависимости от возраста пациента. В то же время, несмотря на большое количество исследований, посвященных педиатрическому РС, патогенетические основы вышеуказанных различий остаются неясны.

Принимая во внимание, что одним из определяющих факторов развития РС играет активация цитотоксических Т-лимфоцитов (Т_{цит}), которые присутствуют как в периферической крови, так и в очагах воспаления в ЦНС, целью исследования явилась оценка особенностей клинической картины педиатрического РС, их взаимосвязь с субпопуляционным составом Т_{цит} периферической крови, а также определение роли Т_{цит} в прогнозировании активности течения РС.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Общая характеристика групп. Для оценки клинической картины заболевания произведен сбор следующих данных: пол, возраст, длительность и частота обострений РС, соответствие критериям быстро прогрессирующего/высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС); фаза заболевания в текущий момент; исследование неврологического статуса с оценкой по шкале функциональных систем (ФС) и расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ); терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС).

В категорию ВАРС включали пациентов, соответствующих критериям быстро прогрессирующего рассеянного склероза и/или резистентности к терапии ПИТРС согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям по диагностике и лечению рассеянного склероза, опубликованным на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации [6].

Для оценки статуса инвалидизации использована РШСИ – русскоязычная версия шкалы EDSS (Expanded Disability Status Scale) [7], подтвердившая валидность и воспроизводимость в многоцентровом исследовании [8].

Обследовано 33 подростка с ремиттирующим течением рассеянного склероза (PPC) с медианой возраста 16 лет [15; 17], в гендерном соотношении девочки/мальчики 3,7:1, с дебютом заболевания после 11 лет (медиана возраста дебюта 15 лет [13; 16]). Диагноз устанавливался согласно критериям Мак-Дональда 2017 г. [9] и критериям Педиатрической международной исследовательской группы 2013 г. [10].

Для выявления особенностей клинической картины набрана группа сравнения из 22 взрослых пациентов с PPC, с началом заболевания в возрасте старше 20 лет. Диагноз устанавливался по критериям Мак-Дональда 2017 г. Медиана возраста пациентов составила 30,5 лет [27, 33], соотношение женщины/мужчины – 3,4:1.

Группу сравнения по субпопуляционному составу Тцит составили 28 пациентов с PPC, диагностированным согласно критериям Мак-Дональда 2010 [11] или 2017 г., с дебютом заболевания после 18 лет. Медиана возраста пациентов составила 33 года [28,5; 40,5], соотношение женщины/мужчины 2,5:1.

В качестве группы контроля по субпопуляционному составу Тцит набрано 26 здоровых подростков, медиана возраста которых составляла 14,5 лет [14; 16], в гендерном соотношении девочки/мальчики 3,3:1.

Критериями исключения являлись: терапия глюкокортикостероидами, плазмаферез или терапия внутривенными иммуноглобулинами в течение последнего месяца до обследования; острые инфекционные заболевания в течение двух недель до обследования; лечение препаратами ПИТРС второй линии в настоящее время или в анамнезе; сопутствующая

эндокринная, гинекологическая и аутоиммунная патология; беременность и период лактации.

Инструментальное исследование. С целью оценки радиологической картины и активности заболевания всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга по общепринятому протоколу, включающему режимы T1 WI, T2 WI, FLAIR, DWI, SWI, DIR, а также МРТ шейного отдела позвоночника по протоколу с использованием импульсных последовательностей T1, T2, SPAIR/STIR с применением внутривенного контрастирования при отсутствии противопоказаний и выполнением постконтрастных и отсроченных постконтрастных серий в режиме T1.

Лабораторные исследования. Объектом исследования служила венозная кровь больных РС и условно здоровых доноров, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием КЗЭДТА. Кровь для проточной цитометрии собирали и анализировали в день исследования. При подготовке биообразцов учитывали рекомендации производителей реагентов. Окраска образцов периферической крови производилась моноклональными антителами, конъюгированными с флуорохромами производства Beckman Coulter, США. Для образцов крови использовали следующую комбинацию: CD45RA-FITC (clone ALB11, cat. IM0584U, Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), CD62L-PE (clone DREG56, cat. IM2214U, Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), CD3-APC-Alexa Fluor 750 (clone UCHT1, cat. A94680, Beckman Coulter, Indianapolis, IN, USA), CD8a-Pacific Blue (clone HIT8a, cat. 300928, BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA). Тцит выявляли как CD3 + CD8 + клетки в рамках лимфоцитов. В дальнейшем в рамках общего пула Тцит выделяли «наивные» клетки (CD45RA + CD62L +), Тцит центральной (CD45RA – CD62L +) и эффекторной (CD45RA – CD62L –) памяти, а также терминально-дифференцированные Тцит (CD45RA + CD62L –), как это было описано ранее [12]. После чего оценивали ко-экспрессию хемокиновых рецепторов при помощи следующего набора антител (все антитела производства BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA): CCR4-BV510 (CD194, клон L291H4, cat. 359416), CCR6-PC7 (CD196, клон G034E3, cat. 353418), CXCR3-APC (CD183, клон G025H7, cat. 353708) и CXCR5-PerCP/Cy5.5 (CD185, клон J252D4, cat. 356910). Анализ ко-экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 проводили с применением тактики «гейтирования», основанной на иерархических дендрограммах для различных стадий созревания Тцит, описанной ранее [13].

Для лизиса эритроцитов применяли безотмывочную технологию на базе раствора VersaLyse (cat. N A09777, Beckman Coulter, США) с добавлением IOTest 3 Fixative Solution (cat. N A07800, Beckman Coulter, США) в соотношении 975,25 мкл. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™

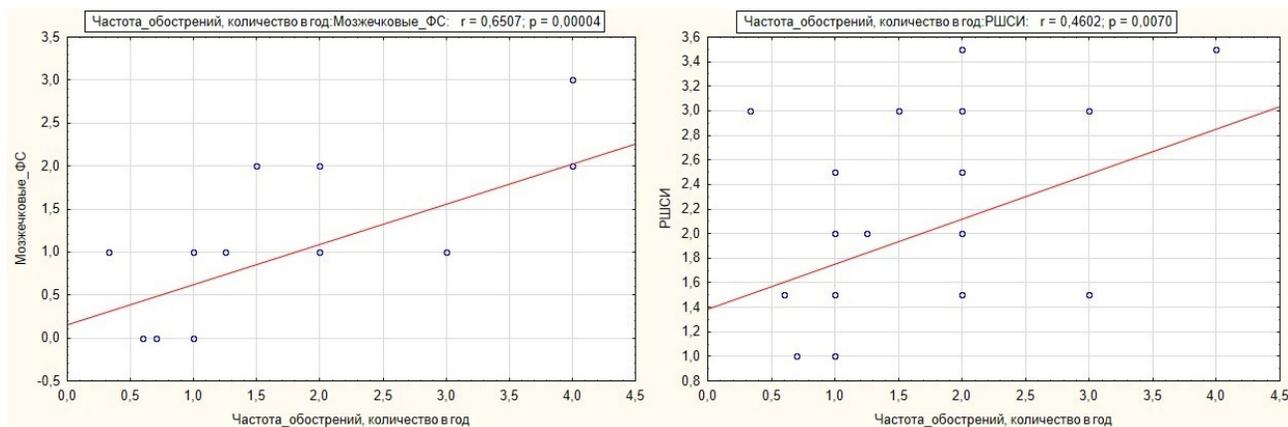


Рис. 1. Зависимость выраженности мозжечковых нарушений и уровня инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) от частоты обострений у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Fig. 1. Dependence of the severity of cerebellar ataxia and the degree of disability according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) on the frequency of exacerbations in patients with pediatric multiple sclerosis (Spearman's rank correlation coefficient)

(Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Полученные с цитофлуориметра данные обрабатывали при помощи программного обеспечения Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.2 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием ПО Statistica 14.0 (StatSoft, США), MedCalc v.15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Результаты для количественных переменных приводили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q0,25 – Q0,75]. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь между признаками считалась сильной при значениях $r \geq 0,7$, умеренной – при значениях $0,3 - 0,69$, при уровне $p = 0,05$. При анализе качественных показателей сравнение частоты встречаемости в группах и анализ таблиц сопряженности проводился с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей, в том числе относительного содержания субпопуляций Тцит, проводили при помощи U-критерия Манна – Уитни (U-критерий). При множественных сравнениях для повышения точности выводов дополнительно применялся метод поправки Бонферрони. Для оценки прогностической роли относительного содержания субпопуляций Тцит в отношении вероятности развития ВАРС при педиатрическом РС был проведен ROC-анализ с определением порогового значения показателей с оптимальным уровнем чувствительности и специфичности.

Набор пациентов и процедуры исследования проводились в период с марта 2021 г. по май 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИМЧ РАН (протокол б/н от 26.11.2020 г.), все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур исследования. Для участников младше 18 лет также получали согласие законного представителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных пациентов. В группе пациентов с педиатрическим РС медиана длительности заболевания составила 1 год [1; 2]. 15 пациентов (45 %) терапию ПИТРС не получали, 18 получали терапию интерфероном бета-1а в дозе 22 или 44 мкг в зависимости от возраста, медиана длительности терапии составила 1 год (1; 2).

В группе взрослых с РС медиана длительности заболевания составила 5 лет [1; 7]. 13 пациентов (59 %) получали ПИТРС 1-й линии – препараты группы интерферонов или глатирамера ацетат. 9 пациентов (41 %) ранее не получали терапию ПИТРС.

Медиана частоты обострений в группе пациентов с педиатрическим РС составила 1,5 обострения в год [1; 2], и была достоверно выше ($p = 0,002$, U-критерий), чем в группе взрослых пациентов с РС, в которой она составляла 1,0 обострения в год [0; 7; 1]. Для сравнения активности течения рассеянного склероза в первые годы заболевания у подростков и взрослых отдельно была проанализирована частота обострений в подгруппе взрослых пациентов с длительностью заболевания до 5 лет ($n = 9$, медиана длительности 1 год [1; 4]), в которой она также оказалась достоверно ниже ($p = 0,01$, U-критерий), чем у пациентов с педиатрическим РС – 1,0 обострения в год [0; 8; 1]. Доля пациентов с ВАРС в группе пациентов с педиатрическим РС составляла 37 % пациентов и была выше, чем в группе взрослых пациентов с РС (23 %), однако малый размер выборки не позволял оценить статистическую значимость различий.

Подростки с РС были менее инвалидизированы, чем взрослые ($p = 0,02$, U-критерий), что можно объяснить меньшей длительностью заболевания в группе пациентов с педиатрическим РС ($p < 0,001$, U-критерий). Медиана инвалидизации по шкале РШСИ пациентов с педиатрическим РС составила

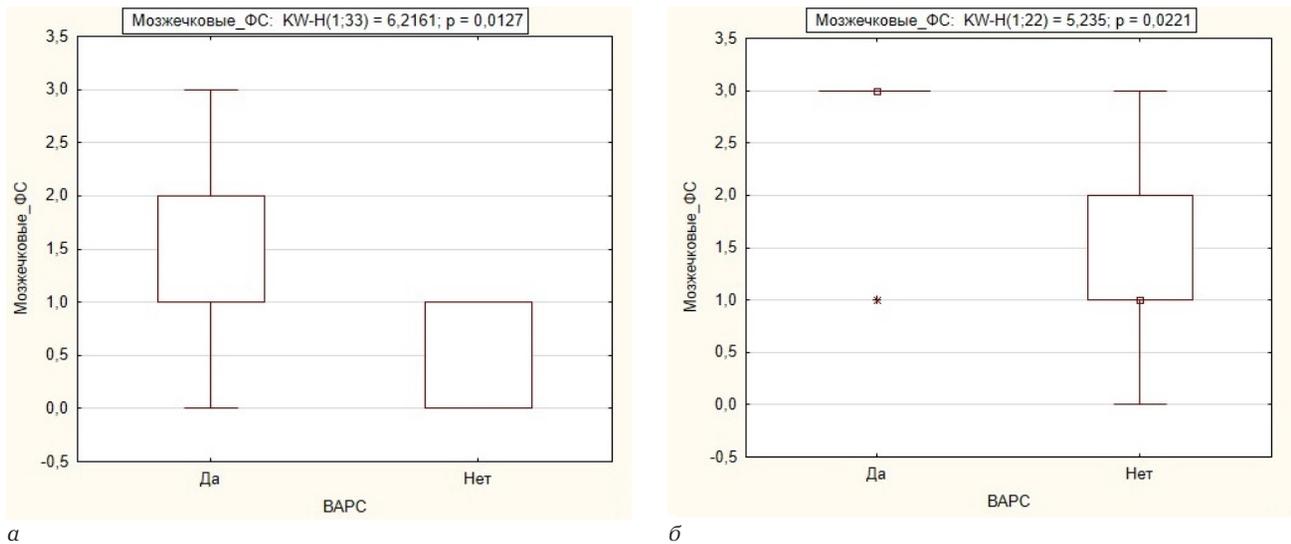


Рис. 2. Зависимость выраженности мозжечковой недостаточности от соответствия пациента критериям высокоактивного/быстро прогрессирующего рассеянного склероза и/или резистентности к терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ВАРС), в педиатрической популяции (а) и у взрослых (б) (U-критерий Манна – Уитни)
 Fig. 2. Dependence of the severity of cerebellar ataxia on the patient's compliance with the criteria for highly active multiple sclerosis and/or resistance to disease-modifying therapy in the pediatric population (a) and in adults (b) (Mann – Whitney U test)

1,5 балла [1,5; 2,5], у взрослых пациентов – 2,25 балла [1,5; 3,5]. Наибольший вклад в инвалидизацию у пациентов с педиатрическим РС вносят чувствительные ($r=0,87$, $p<0,001$), мозжечковые ($r=0,55$, $p<0,001$) и пирамидные нарушения ($r=0,47$, $p=0,006$). У подростков с РС выявлена умеренная положительная корреляция частоты обострений с уровнем инвалидизации по шкале мозжечковых ФС ($r=0,65$, $p<0,001$), в меньшей степени уровнем инвалидизации по РШСИ ($r=0,46$, $p=0,007$) (рис. 1). При этом у пациентов с ВАРС степень выраженности мозжечковых нарушений была выше как в группе пациентов с педиатрическим РС ($r=0,46$, $p=0,01$), так и у взрослых пациентов с РС ($r=0,50$, $p=0,02$) (рис. 2). Во всех вышеуказанных случаях исследование корреляционной взаимосвязи проводилось с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты лабораторного обследования. В группе взрослых пациентов с РС для сравнения по субпопуляционному составу лимфоцитов медиана длительности заболевания составила 2 года [1; 5], медиана инвалидизации – 2,0 балла по РШСИ [1,5; 3,0].

При сравнении относительного содержания различных субпопуляций Тцит в периферической крови между группами использовался U-критерий Манна – Уитни. Для повышения точности выводов в данном случае дополнительно применялся метод поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез. Основные изменения касались популяции эффекторных Т-клеток памяти. Выявлен сниженный уровень Тцит эффекторной памяти, секретирующих интерферон-гамма (Тцит 1 типа, Тс1) у пациентов с педиатрическим РС по сравнению с остальными группами. У подростков с РС в популяции Тцит отмечено значительно

повышенное относительное содержание Тцит с фенотипом CD45RA – CD62L – цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (ЕМ Тцит), экспрессирующих CCR6. Также выявлено значительно сниженное относительное содержание терминально-дифференцированных Тцит с фенотипом CD45RA + CD62L – (ТЕМРА Тцит), экспрессирующих CCR4, в группе пациентов с педиатрическим РС (рис. 3).

Связь клинических и лабораторных данных. Пациенты с педиатрическим РС были разделены на две группы на основании соответствия критериям ВАРС. В каждой группе была определена медиана относительного содержания Тцит эффекторной памяти, экспрессирующих CCR6 (таблица), уровень которых в группе ВАРС оказался достоверно выше ($p=0,04$, U-критерий) (рис. 4, а). Дополнительно было проведено исследование значимости данного показателя для прогноза развития ВАРС у пациентов с педиатрическим РС с применением ROC-анализа (рис. 5). Результаты анализа позволяют сделать вывод, что значение относительного содержания цитотоксических CCR6-позитивных Т-лимфоцитов эффекторной памяти более 55,4 % от общего количества Тцит эффекторной памяти может свидетельствовать о высоком риске развития ВАРС при педиатрическом РС (чувствительность 75,0 %, специфичность 89,7 %, AUC 0,795, $p=0,001$).

Кроме того, с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена достоверная взаимосвязь ($r=0,45$, $p=0,01$) между уровнем относительного содержания терминально-дифференцированных Тцит, экспрессирующих CCR6 +, с МР-активностью процесса у пациентов с педиатрическим РС (рис. 4, б).

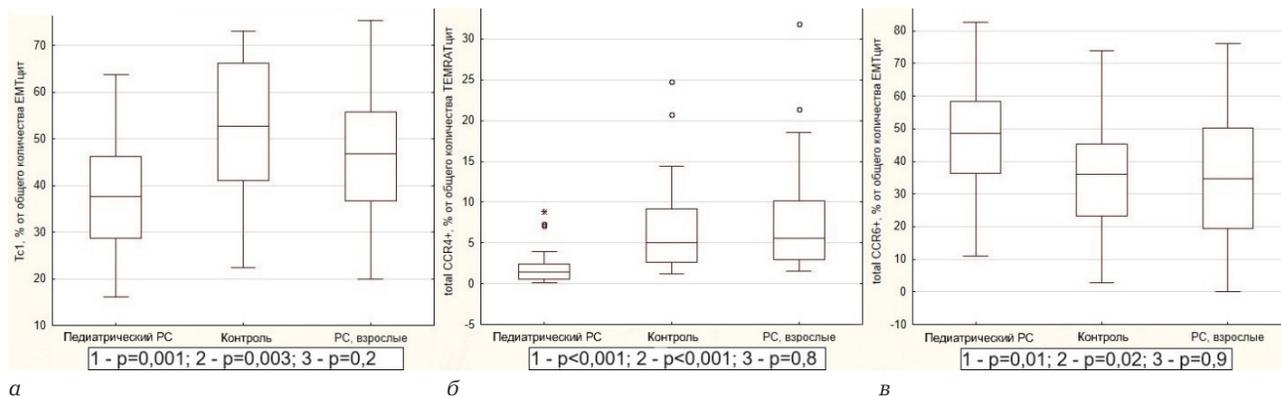


Рис. 3. Относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти, секретирующих интерферон-гамма (Тс1) (а), терминально-дифференцированных цитотоксических Т-лимфоцитов (TEMRA Тцит), экспрессирующих CCR4 (б), и цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (EM Тцит), экспрессирующих CCR6 (в) в обследованных группах (U-критерий Манна – Уитни, с применением метода поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез): 1 – значение р между группой пациентов с педиатрическим РС и группой контроля; 2 – значение р между группой пациентов с педиатрическим РС и взрослыми с РС; 3 – значение р между группой взрослых с РС и группой контроля

Fig. 3. Relative number of effector memory cytotoxic T-cells secreting interferon-gamma (Tc1) (a), terminally differentiated cytotoxic T-cells (TEMRA Tcyt) expressing CCR4 (b), and effector memory cytotoxic T-cells (EM Tcyt) expressing CCR6 (v) in the examined groups (Mann – Whitney U test, using the Bonferroni correction for multiple hypothesis testing): 1 – p-value between the group of patients with pediatric MS and the control group; 2 – p-value between the group of patients with pediatric MS and adults with MS; 3 – p-value between the group of adults with MS and the control group

Сравнительный анализ относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти, экспрессирующих CCR6 (CCR6+ EMТцит), у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом, на основании соответствия критериям высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС) (U-критерий Манна – Уитни)

Relative number of effector memory cytotoxic T-cells expressing CCR6 (CCR6+ EMТcyt) in patients with pediatric multiple sclerosis based on compliance with the criteria for highly active multiple sclerosis (Mann – Whitney U test)

	Подростки с РС, соответствующие критериям ВАРС, n = 12	Подростки с РС, не соответствующие критериям ВАРС, n = 21	Значение р
Относительное содержание CCR6 + EMТцит, % от общего количества EMТцит	58,5 [39,5, 72,3]	43,9 [36,4, 52,3]	0,04

Пр и м е ч а н и е: данные представлены в следующем виде: медиана [25-й перцентиль, 75-й перцентиль].

Участие цитотоксических Т-лимфоцитов в патогенезе РС находит обоснование не первое десятилетие [14 – 18]. По мере совершенствования клеточных и молекулярных методов исследований появляются новые научные аргументы Т-клеточных механизмов развития и активности РС. Многочисленные исследования показали, что Тцит, подобно Т-хелперам 17 типа, способны вырабатывать широкий спектр провоспалительных цитокинов, нарушающих функцию гематоэнцефалического барьера, что делает его проницаемым для иммунных клеток, циркулирующих в периферической крови [19]. В одном из исследований было продемонстрировано, что в периферической крови, цереброспинальной жидкости и очагах демиелинизации пациентов с РС выявлялось лишь несколько клонов Тцит, определенных на основании анализа строения CDR3 участка Т-клеточного рецептора (ТсR) [14]. При этом вышеуказанная олигоклональность клеток была характерна только для Тцит, тогда как субпопуляционный состав Т-хелперов во всех исследованных тканях был весьма гетерогенен. Примечательно, что большинство клонов CD3 + CD8 + клеток, обнаруживаемых в составе

очагов демиелинизации, обычно представлены в значительной степени и в периферической крови пациентов с рассеянным склерозом [20].

Особый интерес для исследования представляют эффекторные Тцит. Данная популяция клеток несет на своей поверхности большое число различных адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов, отвечающих за миграцию в очаги воспаления, что позволяет рассматривать эффекторные и терминально-дифференцированные Тцит в качестве ведущих игроков в патогенезе рассеянного склероза [15]. Кроме того, сохраняется интерес к спектру хемокиновых рецепторов, экспрессирующихся на поверхности вышеупомянутых субпопуляций Тцит, а также их роли в процессах регуляции миграции и дифференцировки Т-клеток. Показано, что CCR6-позитивные Тцит, продуцирующие IL-17, участвуют в патогенезе рассеянного склероза [19]. Данный вывод основан на наблюдении, что подавляющее большинство CD4 + и CD8 + Т-клеток, обнаруженных в периваскулярных пространствах активных очагов демиелинизации, вырабатывали IL-17, что показано при помощи иммуногистологических исследований и

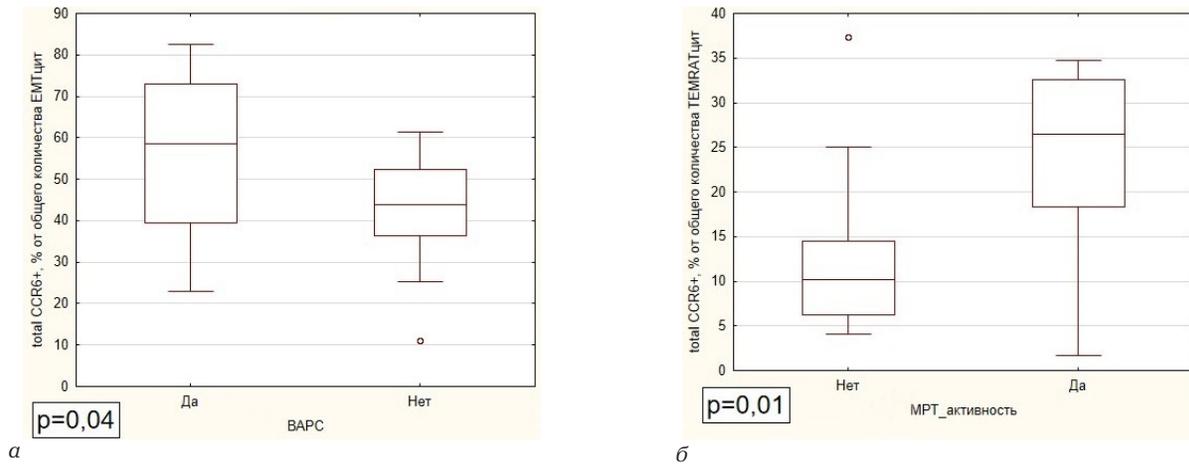


Рис. 4. Взаимосвязь клинической (а) и радиологической (б) активности педиатрического рассеянного склероза с относительным содержанием эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих CCR6 (CCR6 + ЕМТцит и ТЕМРАТцит соответственно) (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 4. Relationship between clinical (a) and radiological (b) disease activity of pediatric multiple sclerosis with the relative number of effector cytotoxic T-cells expressing CCR6 (CCR6 + ЕМТcyt and ТЕМРАТcyt, respectively) (Mann – Whitney U test)

метода гибридизации *in situ*. Напротив, неактивные очаги поражения содержали лишь небольшое количество Т-клеток, продуцирующих IL-17 [19]. Более того, V. Annibali et al. (2011) выявили значительное увеличение количества CD161high CD8 + Т-клеток в периферической крови пациентов с рассеянным склерозом [16]. Эта подгруппа CD8 + Т-клеток включает большую часть CCR6-позитивных эффекторных Т-клеток памяти с провоспалительными свойствами. Интересно, что CCR6 также участвует в трансмиграции Т-клеток в интактную ЦНС через сосудистые сплетения [21].

Представленная работа является первым комплексным клиничко-патогенетическим исследованием, определяющим взаимосвязь между клиническими и иммунологическими особенностями педиатрического рассеянного склероза в сравнении со взрослой популяцией пациентов с РС и контрольной группой. Впервые у пациентов с педиатрическим РС наряду с исследованием субпопуляционного состава Тцит периферической крови проведено исследование экспрессии хемокиновых рецепторов (CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5) на Тцит различных этапов дифференцировки, выявленных на основании CD45RA и CD62L.

По результатам настоящего исследования частота обострений у пациентов с педиатрическим РС по сравнению со взрослыми и частота ВАРС в группе педиатрического РС в 1,5 раза превысила аналогичные показатели в группе взрослых. При этом различия между группами по частоте обострений РС сохраняли статистическую значимость независимо от разницы в длительности заболевания. Это подтверждает описанную ранее тенденцию к более активному течению РС у детей и подростков [22 – 24]. Продемонстрирована равнозначная взаимосвязь степени выраженности мозжечковых нарушений с высокоактивным течением рассеянного склероза как в группе педиа-

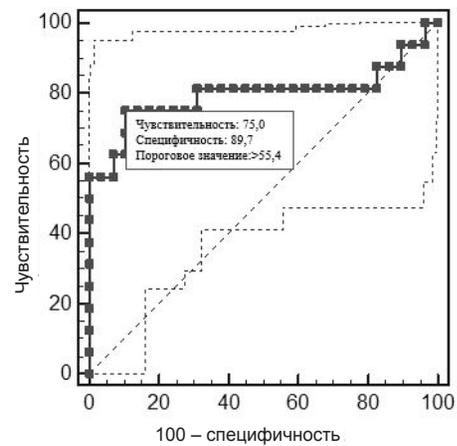


Рис. 5. Результаты ROC-анализа относительного содержания цитотоксических CCR6-позитивных Т-лимфоцитов эффекторной памяти в отношении риска развития высокоактивного течения рассеянного склероза (ВАРС) у пациентов с педиатрическим рассеянным склерозом (РС). Размер площади под кривой ROC-анализа и высокие показатели чувствительности и специфичности свидетельствуют о высокой прогностической значимости показателя в отношении развития ВАРС при педиатрическом РС

Fig. 5. Results of ROC analysis of the relative number of cytotoxic CCR6-positive effector memory T-cells in relation to the risk of highly active multiple sclerosis (HAMS) in patients with pediatric multiple sclerosis (MS). The size of the area under the ROC curve and high sensitivity and specificity indices indicate high prognostic significance of the indicator in relation to the highly active pediatric MS

трического РС, так и у взрослых пациентов с РС. Кроме того, показана зависимость между частотой обострений заболевания и степенью выраженности мозжечковой недостаточности, а также уровнем инвалидизации по РШСИ. Все вышесказанное указывает на сопоставимый риск инвалидизации и утраты трудоспособности подростков и взрослых, в том числе при ВАРС, что не согласуется и является в определенной степени вызовом имеющимся данным литературы [25, 26].

Ранее было продемонстрировано вовлечение Тцит первого типа, продуцирующих интерферон-гамма, в патогенез РС [27]. Показано, что в очагах демиелинизации количество CD8+ лимфоцитов в 50 раз превышает содержание CD4+ клеток [28], в том числе популяций Тцит, секретирующих интерферон-гамма [29]. В нашей работе выявлен сниженный уровень Тцит первого типа в периферической крови у пациентов с педиатрическим РС, что может быть связано с усиленной миграцией данной популяции клеток в их эффекторную зону в ЦНС.

Впервые определена связь между относительным содержанием эффекторных Тцит, экспрессирующих CCR6, и высокоактивным течением педиатрического РС, что с учетом более высокого относительного содержания этой популяции клеток у пациентов с педиатрическим РС может объяснять более высокую частоту встречаемости ВАРС в группе подростков по сравнению со взрослыми. Кроме того, установлено повышенное относительное содержание CCR6-позитивных терминально-дифференцированных Тцит более чем в 2,5 раза у пациентов с МР-признаками активности процесса по сравнению с периодом радиологической ремиссии. Результаты ROC-анализа показали высокую чувствительность и специфичность показателя CCR6+ -позитивных Тцит эффекторной памяти в прогнозировании активности течения педиатрического РС. Повышение уровня эффекторных CCR6+ CD8+ Т-клеток может являться одним из факторов, определяющих различия в клинической картине РС у подростков и взрослых. Нами показана высокая значимость определения уровней EM и TEMRA CCR6+ CD8+ Т-клеток крови для клинической лабораторной диагностики, так как уровень этих клеток может рассматриваться как новый маркер активности РС, хотя это требует дальнейших исследований.

Тем не менее, исследование имеет ряд возможных ограничивающих факторов. Так, исследование проведено на малых выборках, что связано с орфанной встречаемостью педиатрического рассеянного склероза. Как было указано выше, длительность заболевания в группе взрослых пациентов была достоверно выше ($p < 0,001$), что может оказывать влияние на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. Однако у обследованных нами взрослых пациентов в первые 3 года заболевания частота обострений и встречаемости ВАРС достоверно не отличалась от периода последующего наблюдения ($p = 0,5$ и $p = 0,8$ соответственно), что позволяет сделать предположение об отсутствии значимых различий в активности патологического процесса в первые годы заболевания и на этапе проведения исследования в группе взрослых с РС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень инвалидизации имеет достоверную взаимосвязь с частотой обострений как у взрослых

пациентов с РС, так и у пациентов с педиатрическим РС, а частота обострений у пациентов с педиатрическим РС в первые годы заболевания превышает частоту обострений у взрослых. Клинико-иммунологические особенности педиатрического РС указывают на более высокую по сравнению со взрослыми активность Т-клеточного звена иммунной системы, в частности, эффекторных клеток памяти различных уровней дифференцировки. Показатель относительного содержания CCR6-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов выше порогового значения 55,4% может рассматриваться как прогностический маркер развития ВАРС у пациентов с педиатрическим РС.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Данная работа выполнена при финансовой поддержке плановой темы НИР ФГБНУ «Института экспериментальной медицины» FGWG-2025 – 0004 (per. № 1022041101001-1).

Acknowledgments

This work was carried out with the financial support of the planned research topic of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine» FGWG-2025 – 0004 (reg. N1022041101001-1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. Рассеянный склероз. Москва : Реал Тайм, 2009.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. Москва : Реал Тайм, 2011.
3. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M., Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? // Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders. – 2017. – Vol. 2, № 5. – P. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0022-6>.
4. Jeong A., Oleske D., Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature // J Child Neurol. – 2019. – Vol. 34, № 12. – P. 705–712. <https://doi.org/10.1177/0883073819845827>.
5. Ельчанинова Е. Ю., Смагина И. В. Педиатрический рассеянный склероз // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 64–71. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71>.

6. Клинические рекомендации Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (дата обращения: 13.09.2024).

7. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. – 1983. – Vol. 33, № 11. – P. 1444–1444. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.

8. Степанова А. Д., Евдошенко Е. П., Шумилина М. В. и др. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2023. – Т. 45, № 1. – С. 41–49. <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.

9. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol*. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

10. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.

11. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 69, № 2. – P. 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

12. Кудрявцев И. В., Борисов А. Г., Волков А. Е. и др. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 2, № 60. – С. 30–35.

13. Kudryavtsev I. V., Arsentieva N. A., Korobova Z. R. et al. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and ‘Polarization’ in Acute and Convalescent COVID-19 Patients // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1906. <https://doi.org/10.3390/v14091906>.

14. Skulina C., Schmidt S., Dornmair K. et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood // *PNAS*. – 2004. – Vol. 101, № 8. – P. 2428–2433.

15. Серебрякова М. К., Ильвес А. Г., Лебедев В. М. и др. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови и спинномозговой жидкости при рассеянном склерозе // *Российский иммунологический журнал*. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 149–160. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1533-CTC>.

16. Annibaldi V., Ristori G., Angelini D. F. et al. CD161(high) CD8+T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, № 2. – P. 542–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awq354>.

17. Mexhitaj I., Nyrenda M. H., Li R. et al. Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain*. – 2019. – Vol. 142, № 3. – P. 617–632. <https://doi.org/10.1093/brain/awz017>.

18. Saxena A., Martin-Blondel G., Mars L. T., Liblau R. S. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis // *FEBS Lett*. – 2011. – Vol. 585, № 23. – P. 3758–63. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.08.047>.

19. Tzartos J. S., Friese M. A., Craner M. J. et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis // *Am. J. Pathol*. – 2008. – Vol. 172, № 1. – P. 146–155.

20. Planas R., Metz I., Martin R., Sospedra M. Detailed characterization of T cell receptor repertoires in multiple sclerosis brain lesions // *Front. Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00509>.

21. Reboldi A., Coisne C., Baumjohann D. et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation

of EAE // *Nat Immunol*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 514–23. <https://doi.org/10.1038/ni.1716>.

22. Yeh E. A., Chitnis T., Krupp L. et al. Pediatric multiple sclerosis // *Nat Rev Neurol*. – 2009. – Vol. 5, № 11. – P. 621–31. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.158>.

23. Gorman M. P., Healy B. C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis // *Arch Neurol*. – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 54–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>.

24. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.

25. Menascu S., Khavkin Y., Zilkha-Falb R. et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 81–94. <https://doi.org/10.1002/acn3.51244>.

26. Duignan S., Brownlee W., Wassmer E. et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment // *Dev Med Child Neurol*. – 2019. – Vol. 61, № 9. – P. 1039–1049. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14212>.

27. Salehi Z., Doosti R., Beheshti M. et al. Differential Frequency of CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0159565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159565>.

28. Hauser S. L., Bhan A. K., Gilles F. et al. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions // *Annals of neurology*. – 1986. – Vol. 19, № 6. – P. 578–87. <https://doi.org/10.1002/ana.410190610>.

29. Zang Y. C., Li S., Rivera V. M. et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis // *J Immunol*. – 2004. – Vol. 172, № 8. – P. 5120–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.8.5120>.

REFERENCES

1. Gusev E. I., Boiko A. N., Stolyarov I. D. Multiple Sclerosis. Moscow: Real Taim; 2009. (In Russ.).

2. Gusev E. I. Multiple Sclerosis. Clinical guidance. Gusev E. I., Zavalishin I. A., Boiko A. N., eds. Moscow: Real Taim; 2011. (In Russ.).

3. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M., Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? // *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2017;2(5):1–14. <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0022-6>.

4. Jeong A., Oleske D., Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature // *J Child Neurol*. 2019;34(12):705–712. <https://doi.org/10.1177/0883073819845827>.

5. El'chaninova E. Yu., Smagina I. V. Pediatric multiple sclerosis // *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2017;22(2):64–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64>.

6. Klinicheskie rekomendacii Rasseyanjy skleroz. Vserossijskoe obshchestvo nevrologov. 2022. (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (accessed 13.09.2024).

7. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. 1983;33(11):1444–1444. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.

8. Stepanova A. D., Evdoshenko E. P., Shumilina M. V. et al. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Medical Technologies // Assessment and Choice*. 2023;(1):41–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.

9. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald

criteria // *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

10. Krupp L. B., Tardieu M., Amato M. P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult Scler.* 2013;19(10):1261–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.

11. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

12. Kudryavtsev I. V., Borisov A. G., Volkov A. E. et al. CD56 and CD57 expression by distinct populations of human cytotoxic T lymphocytes // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2015;2(60):30–35. (In Russ.).

13. Kudryavtsev I. V., Arsentieva N. A., Korobova Z. R. et al. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and ‘Polarization’ in Acute and Convalescent COVID-19 Patients // *Viruses.* 2022;14(9):1906. <https://doi.org/10.3390/v14091906>.

14. Skulina C., Schmidt S., Dormmair K. et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood // *PNAS.* 2004;101(8):2428–2433.

15. Serebriakova M. K., Ilves A. G., Lebedev V. M. et al. Cytotoxic T cell subsets in peripheral blood and cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis // *Russian Journal of Immunology.* 2023;26(2):149–160. (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1533-CTC>.

16. Annibaldi V., Ristori G., Angelini D. F. et al. CD161(high)CD8+T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis // *Brain.* 2011;134(2):542–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awq354>.

17. Mexhitaj I., Nyirenda M. H., Li R. et al. Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain.* 2019;142(3):617–632. <https://doi.org/10.1093/brain/awz017>.

18. Saxena A., Martin-Blondel G., Mars L. T., Liblau R. S. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis // *FEBS Lett.* 2011;585(23):3758–63. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.08.047>.

19. Tzartos J. S., Friese M. A., Craner M. J. et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis // *Am. J. Pathol.* 2008;172(1):146–155.

20. Planas R., Metz I., Martin R., Sospedra M. Detailed characterization of T cell receptor repertoires in multiple sclerosis brain lesions // *Front. Immunol.* 2018;9:509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00509>.

21. Reboldi A., Coisne C., Baumjohann D. et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE // *Nat Immunol.* 2009;10(5):514–23. <https://doi.org/10.1038/ni.1716>.

22. Yeh E. A., Chitnis T., Krupp L. et al. Pediatric multiple sclerosis // *Nat Rev Neurol.* 2009;5(11):621–31. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.158>.

23. Gorman M. P., Healy B. C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis // *Arch Neurol.* 2009;66(1):54–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>.

24. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H. et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty // *Eur J Neurol.* 2014;21(3):441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.

25. Menascu S., Khavkin Y., Zilkha-Falb R. et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients // *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(1):81–94. <https://doi.org/10.1002/acn3.51244>.

26. Duignan S., Brownlee W., Wassmer E. et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment // *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(9):1039–1049. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14212>.

27. Salehi Z., Doosti R., Beheshti M. et al. Differential Frequency of CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns // *PLoS One.* 2016;11(7):e0159565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159565>.

28. Hauser S. L., Bhan A. K., Gilles F. et al. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions // *Annals of neurology.* 1986;19(6):578–87. <https://doi.org/10.1002/ana.410190610>.

29. Zang Y. C., Li S., Rivera V. M. et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis // *J Immunol.* 2004;172(8):5120–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.8.5120>.

Информация об авторах

Лебедев Валерий Михайлович, зав. отделением неврологии, младший научный сотрудник, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Кудрявцев Игорь Владимирович**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7204-7850; **Ирикова Мария Алексеевна**, кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8924-5300; **Серебрякова Мария Константиновна**, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2596-4220; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

Information about authors

Lebedev Valeriy M., Head of the Department of Neurology, Junior Research Fellow, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3358-5768; **Kudryavtsev Igor V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7204-7850; **Irikova Mariia A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Functional Diagnostics, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), Federal Research Fellow of the Research Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8924-5300; **Serebriakova Mariia K.**, Research Fellow of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), Herzen University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2596-4220; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.



© Коллектив авторов, 2025
УДК [796.015.6 : 665.213] :612.11
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-69-78>

Е. А. Князева^{1*}, А. В. Дерюгина¹, П. В. Ястребов¹, Г. А. Бояринов^{1,2}

¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского
603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

² Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ РЫБЬЕГО ЖИРА В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Поступила в редакцию 05.10.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Цель — оценка влияния рыбьего жира и озонированного рыбьего жира на динамику биохимических показателей плазмы крови при моделировании физической нагрузки «до отказа» у крыс.

Методы и материалы. Животные были разделены на 4 группы по 16 крыс. Контрольным животным перорально вводили физраствор (1 группа). Крыс 2 группы кормили рыбьим жиром (доза 35 мг/кг) (РЖ), крыс 3 группы — озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 3000) (ОРЖ 3000), 4 группа — озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 1500) (ОРЖ 1500). Физическую нагрузку моделировали методом вынужденного плавания крыс «до отказа» с грузом 10 % от массы тела. Забор крови проводили из подъязычной вены 6 раз: определяли исходный уровень показателей, после нагрузочных тестов (4 раза) и после отмены препаратов (на 3-й день). В пробах крови оценивали содержание глюкозы, лактата, мочевины, креатинина, активность АсТ, АлТ.

Результаты. Физическая нагрузка вызывала снижение концентрации глюкозы во всех группах на этапах нагрузочных тестов с последующим ее восстановлением после отмены препаратов, за исключением действия ОРЖ 3000, при котором показатель оставался пониженным. Физическая активность в контрольной группе сопровождалась наиболее выраженным ростом лактата. Использование РЖ и ОРЖ 1500 нивелировало рост лактата по сравнению с контрольной группой. Концентрация мочевины увеличивалась в контрольной группе при действии РЖ, ОРЖ 3000 и сохранялась на уровне исходных значений при действии ОРЖ 1500. Концентрация креатинина увеличивалась во всех группах, наименее выражено при действии РЖ и ОРЖ 1500, тогда как при действии ОРЖ 3000 рост показателя был наиболее выражен и не восстанавливался после отмены препарата. Во всех группах регистрировалось увеличение активности АсТ и АлТ после физической активности на этапах после нагрузочных тестов, однако при использовании РЖ и ОРЖ 1500 наблюдалось снижение показателей к 4-му нагрузочному тесту и выраженное восстановление после отмены препарата.

Заключение. Пероральное введение ОРЖ 1500 при физических нагрузках значительной интенсивности в большей степени вызывало сохранность мышечной ткани и сокращение времени восстановления организма после чрезмерных физических нагрузок «до отказа».

Ключевые слова: физическая нагрузка, рыбий жир, озонированный рыбий жир, креатинин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактат, глюкоза

Для цитирования: Князева Е. А., Дерюгина А. В., Ястребов П. В., Бояринов Г. А. Биохимические показатели крови при использовании препаратов рыбьего жира в условиях интенсивной физической нагрузки. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):69–78. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-69-78>.

* Автор для связи: Екатерина Александровна Князева, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23. E-mail: EKnyazeva.kt@yandex.ru.

Ekaterina A. Knyazeva^{1*}, Anna V. Deryugina¹, Pavel V. Yastrebov¹, Gennady A. Boyarinov^{1,2}

¹ Lobachevsky State University
23, Gagarin ave., Nizhny Novgorod, Russia, 603022

² Privolzhsky Research Medical University
10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603005

BIOCHEMICAL BLOOD COUNTS IN THE APPLICATION OF FISH OIL PREPARATIONS IN CONDITIONS OF INTENSE PHYSICAL ACTIVITY

Received 05.10.2024; accepted 25.02.2025

Summary

The objective was to evaluate the effect of fish oil and ozonated fish oil in the dynamics of biochemical parameters of blood plasma while modeling physical activity up to “to failure” in rats.

Methods and materials. The animals were divided into 4 groups of 16 rats. Saline was administered orally to control animals (group 1). Rats (group 2) were fed fish oil (dose 35 mg/kg) (FO), rats of group 3 received ozonated fish oil (dose 35 mg/kg, ozonide number 3000) (OFO 3000), group 4 – ozonated fish oil (dose 35 mg/kg, ozonide number 1500) (OFO 1500). Physical activity was simulated by the method of forced swimming of rats «to failure» with a load of 10 % of body weight. Blood sampling was performed from the hyoid vein 6 times: the initial level of indicators was determined, after stress tests (4 times) and after drug withdrawal (on day 3). The blood samples were assessed for glucose, lactate, urea, creatinine, AST, ALT.

Results. Physical activity caused a decrease in glucose concentration in all groups at the stages of loading tests with its subsequent recovery after drug withdrawal. The use of OFO 3000 showed exclusion because the index remained decreased after the drugs cancellation. Physical activity in the control group was accompanied by the most pronounced increase in lactate. The use of FO and OFO 1500 levelled the increase in lactate compared to the control group. The concentration of urea increased in the control group, with the action of FO, OFO 3000 and remained at the level of initial values with the use of OFO 1500. The concentration of creatinine increased in all groups, the least pronounced at the action of use of FO and OFO 1500. Creatinine concentration increased most strongly with OFO 3000 and did not recover after drug withdrawal. AST and ALT after physical activity increased at stages after exercise tests in all groups. However, with the use of FO and OFO 1500, a decrease in indices by the 4th exercise test and a pronounced recovery after drug cancellation were observed.

Conclusion. Oral administration of OFO 1500 with physical exertion of significant intensity to a greater extent caused the preservation of muscle tissue and a reduction in the recovery time of the body after excessive physical exertion «to failure».

Keywords: physical activity, fish oil, ozonated fish oil, creatinine, aspartate transaminase, alanine transaminase, lactate, glucose

For citation: Knyazeva E. A., Deryugina A. V., Yastrebov P. V., Boyarinov G. A. Biochemical blood counts in the application of fish oil preparations in conditions of intense physical activity. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(1):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-69-78>.

* **Corresponding author:** Ekaterina A. Knyazeva, Lobachevsky State University, 23, Gagarin ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia. E-mail: EKnyazeva.kt@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Напряженная мышечная деятельность сопровождается значительными метаболическими и гематологическими изменениями [1]. При интенсивной физической активности в организме происходит мобилизация энергетических ресурсов и перераспределение их к органам и тканям, подвергающимся нагрузке [2]. В большинстве случаев организм, до определенных пределов, изыскивает возможности адаптации и восстановления физиологических функций, но в случаях, когда резервы исчерпаны, происходят глубокие изменения и нарушения физиологических процессов [3]. На фоне запредельной активности происходят серьезные изменения в системах энергообеспечения организма, мышцах, сердечно-сосудистой системе, что впоследствии может привести к развитию патологических процессов [2, 4–6]. В связи с отмеченным для поддержания устойчивости организма к значительным физическим нагрузкам требуется применение адаптогенов – природных веществ, которые помогают организму адаптироваться к стрессу, поддерживать или нормализовать метаболические функции и стабилизировать гомеостаз [7].

Один из вариантов адаптогенов – рыбий жир, который служит источником дополнительной энергии для клеточных процессов в организме. Он включает эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК), которые снижают состояние окислительного стресса, возникающее в результате острых нагрузок, воспаление и сердечно-сосудистые риски. Огромное внимание уделяется повышению метаболических процессов, замедлению наступления утомления, улучшению нервно-мышечной передачи при использовании рыбьего жира [8–10].

Показано, что добавки с омега-3 (n-3 ПНЖК) могут свести к минимуму повреждение мышц, вызванное физическими нагрузками, благодаря своим противовоспалительным свойствам, однако их эффективность остается неясной [11]. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (n-3 ПНЖК) имеют двойную связь, которая находится ближе всего к метиловому концу (–CH₃) ацильной цепи. N-3 ПНЖК встраиваются в фосфолипиды, изменяя клеточные мембраны, которые обычно содержат большое количество арахидоновой кислоты. Это приводит к повышенному накоплению

эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты и параллельному снижению уровня арахидоновой кислоты [12]. Добавки с омега-3 (n-3 ПНЖК) снижают уровень провоспалительных цитокинов и выработку АФК и, следовательно, могут напрямую влиять на восстановление после интенсивных тренировок и маркеры воспаления [13]. При этом линолевая кислота в омега-6 (n-6 ПНЖК) играет особую и уникальную роль в поддержании структурной целостности и барьерной функции [14]. Использование линолевой кислоты в качестве частичной замены насыщенных жирных кислот способствует снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, что, вероятно, снижает риск различных заболеваний [15]. Арахидоновая кислота, содержащаяся в омега-6 (n-6 ПНЖК), участвует в передаче и регулировании воспалительных реакций [16], которые играют ключевую роль в воспалении. Однако воспалительные реакции на ранних стадиях также связаны с выработкой эйкозатриеновой кислоты и, следовательно, с развитием воспаления. Показано, что употребление арахидоновой кислоты может улучшить физическую форму и снизить воспаление [17, 19]. Это подчеркивает важность поддержания баланса ПНЖК в нашем организме. По рекомендациям ВОЗ, соотношение поступающих с пищей омега-3 и омега-6 кислот должно быть 1:2 – 1:5, то есть, омега-6 нужно потреблять в 2 – 5 раз больше, чем омега-3. Об омега-9 обычно не пишут, так как организм способен синтезировать ее сам. Идеальный баланс омега-6/омега-3, позволяющий сохранить здоровье = 5:1. К сожалению, при современном питании существенно преобладают омега-6 ПНЖК, смещая соотношение до 15:1 [19].

Поскольку рыбий жир по химическому строению представляет собой смесь омега-3 и омега-6 ПНЖК, его использование позволяет поддерживать баланс омега-6/омега-3 – один из «базовых» принципов спортсменов к повышению их работоспособности и реализации наработанных навыков в соревновательной деятельности. При этом озонированный рыбий жир (ОРЖ) содержит активные формы кислорода (АФК) и жирнокислотные энергетически значимые продукты, что обеспечивает повышение адаптационных возможностей на клеточном, тканевом и организменном уровнях за счет усиления процессов образования энергии, необходимой в процессе жизнедеятельности клетки, для повышения регенераторных возможностей тканей, работоспособности различных органов и систем организма [20]. Ранее ОРЖ в качестве адаптогена в практике спортивных тренировок не применялся.

С этих позиций, целью работы ставился анализ действия рыбьего жира и озонированного рыбьего жира при моделировании физической нагрузки «до отказа» у крыс на динамику биохимических показателей плазмы крови, которые позволяют оценить состояние организма в целом.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Объектом исследования служили лабораторные белые крысы самки линии Wistar массой 200 ± 20 г. Для проведения эксперимента 64 животных были разделены на 4 группы по 16 крыс в каждой. Животные содержались при контролируемой температуре ($18 - 22^\circ\text{C}$) и влажности (65%), на стандартном пищевом рационе.

Эксперименты одобрены локальным этическим комитетом по проведению научных исследований с участием животных в качестве объектов исследования ННГУ им. Н. И. Лобачевского (протокол № 66 от 13.10.2022 г.) и выполнены в соответствии с принципами Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях от 18 марта 1986 г. и ФЗ РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.

Контрольным животным перорально вводили физраствор (1 группа). Крыс 2 группы кормили рыбьим жиром (доза 35 мг/кг), крыс 3 группы – озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 3000), 4 группа – озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 1500).

Данные сертификата анализа исходного рыбьего жира: MEG-3 1812 TG Oil. Серия № PC00004320, произведено в Перу. Характеристики рыбьего жира: цвет по Гарднеру – 5; свободная жирная кислота (Олеиновая) – 0,10%; кислотное число – 0,2 мг КОН/г; анизидиновое число – 6; пероксидное число (на момент выпуска) 0 meq/кг; влажность 0,0%; тест на холод: остается чистым при 0°C – 3 часа; общий коэффициент окисления – 6; неомыляемое вещество – 1,1%; абсорбция (233 нм) – 0,3; олигомеры – 0,9%. Массовое содержание эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновой кислоты и докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислоты в исходном рыбьем жире составляло 16,03% и 9,09%, соответственно (ГХ-МС).

Образцы вышепредставленного рыбьего жира подвергали озонированию, используя концентратор кислорода «HG5» (Shenyang Santa Medical TECH. Co., Ltd, Китай), 5 л/мин, 0,04 – 0,08 Мра, 220В, 50 Гц и генератор озона УОТА-60-01 (ООО «Медозон», Москва, Россия). Рыбий жир обрабатывали кислород-озоновой смесью по стандартной методике путем барботирования с концентрацией озона на выходе установки 50 мг/л в течение 24 часов и более при комнатной температуре. В условиях проведенного технологического процесса получали озонированный рыбий жир с озонидным числом 3000 мэкв O_2 /кг.

Для получения озонированного рыбьего жира с озонидным числом 1500 мэкв-моль O_2 /кг (ОРЖ, 1500) смешивали озонированный рыбий жир с озонидным числом 3000 мэкв-моль O_2 /кг с исходным рыбьим жиром.

Исследования РЖ и ОРЖ выполняли в ФБУ «Государственный региональный центр стандар-

тизации, метрологии и испытаний» в Москве, протокол испытаний № 20423 от 01.02.2018 г. Рыбий жир (исходный образец) и озонированный рыбий жир контролировали по пероксидному числу (ПЧ, мэкв/кг). Пероксидное число возрастает от количества активных форм кислорода: чем оно выше, тем больше в объекте активных форм кислорода [21].

«Вынужденное плавание с грузом» осуществляли при моделировании плавания «до отказа» и строили по принципу предъявляемой плавательной нагрузки до формирования, выраженного утомления и отказа животных от дальнейшего выполнения исследований. Нагрузку осуществляли в соответствии со стандартной методикой плавания животных с грузом 10 % от массы тела в воде комфортной температуры (28 °С). Лабораторным животным после взвешивания за 1 час до нагрузки с помощью внутрижелудочного зонда перорально вводили в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе вводили эквивалентное количество физиологического раствора. За 15–20 мин до начала тестирования животных (для сглаживания возможной стресс-реакции) к крысам фиксировали подобранный груз.

При начале исследования животное без резких движений погружали в воду бассейна. Критерием прекращения исследования в тесте предельного плавания являлось погружение животного на дно бассейна. В этот момент животное извлекали из воды, проводили забор крови из подъязычной вены в количестве 1,0 мл и затем обсушивали сухим полотенцем.

Этапы исследования:

1-й этап (исходный) — проводили забор крови.

2-й этап — тест «до отказа» (1-й нагрузочный тест) — 4-й день эксперимента. В первые три дня до выполнения теста «до отказа» крысы ежедневно получали перорально в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе эквивалентное количество физраствора. Накануне проведения теста «до отказа» животных на ночь оставляли без корма при свободном доступе к воде. В день проведения теста «до отказа» (4-й день) животным за 1 час до нагрузки перорально вводили в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе — эквивалентное количество физраствора.

3-й этап — период постнагрузочного восстановления. В период постнагрузочного восстановления (в течение 5 дней) крысы ежедневно получали перорально в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе эквивалентное количество физраствора. Накануне проведения теста «до отказа» животных на ночь оставляли без корма при свободном доступе к воде.

4-й этап — тест «до отказа» (2-й нагрузочный тест на 6-й день восстановительного периода). В день проведения теста «до отказа» животным

за 1 час до нагрузки перорально вводили в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе — эквивалентное количество физраствора.

5-й этап — период постнагрузочного восстановления.

6-й этап — тест «до отказа» (3-й нагрузочный тест).

7-й этап — период постнагрузочного восстановления.

8-й этап — тест «до отказа» (4-й нагрузочный тест).

9-й этап — период остаточного действия препаратов на исследуемые показатели (после отмены препаратов на 3-й день после 4-го нагрузочного теста).

Забор крови проводили из подъязычной вены 6 раз: определяли исходный уровень показателей, после нагрузочных тестов (4 раза) и после отмены препаратов (на 3-й день).

В пробах крови оценивали содержание глюкозы, лактата, мочевины, креатинина, АсТ, АлТ. Биохимические показатели крови измеряли на биохимическом анализаторе («Stat Fax 3300», США). Использовались наборы реагентов для определения уровня глюкозы, мочевины, креатинина, АсТ и АлТ фирмы «Диакон-ДС» и реагенты фирмы «АБРИС +» для определения лактата.

Полученные экспериментальные данные рассчитывали как среднее значение (Mean) с ошибкой среднего (SEM). Сравнительный анализ данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для проверки гипотезы о виде распределения применялся метод Шапиро — Уилка. Изучение статистических закономерностей осуществлялось с применением параметрического (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) метода статистики. За величину уровня статистической значимости различий принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении биохимических показателей при интенсивной физической нагрузке было проведено исследование глюкозы и лактата для характеристики энергетического обмена, связанного с анаэробным путем обеспечения энергией организма и включения экстренных механизмов адаптации к повышению физической активности. Физическая нагрузка «до отказа» вызывала динамическое снижение концентрации глюкозы в ходе всего эксперимента во всех исследуемых группах, что характеризовалось снижением показателя после 2 нагрузочного теста. В восстановительный период после отмены физической активности концентрация глюкозы во всех группах восстанавливалась, исключение составила группа с использованием ОРЖ 3000, в которой концентрация глюкозы сохранилась на пониженном уровне. При сравнении экспериментальных групп максимальная выраженность изменения данного показателя регистрировалась при использовании ОРЖ 3000, что

Таблица 1

Концентрация глюкозы и лактата в плазме крови крыс исследуемых групп

Table 1

The concentration of glucose and lactate in the blood plasma of the rats of the studied groups

Концентрация глюкозы и лактата		Исходный уровень	Этапы нагрузочных тестов				После 3-дневного перерыва
			1	2	3	4	
Контроль	Глюкоза, ммоль/л	6,48±0,12	6,22±0,12	5,56±0,11*	5,06±0,11*	5,22±0,13*	6,29±0,14
	Лактат, ммоль/л	2,94±0,9	5,01±0,3*	5,25±0,9*	4,76±0,6*	4,72±0,6*	3,73±0,4
РЖ	Глюкоза, ммоль/л	6,52±0,11	6,44±0,12	6,12±0,11* #	5,56±0,12* #	5,44±0,11*	6,35±0,14
	Лактат, ммоль/л	2,95±0,5	3,86±0,4* #	3,77±0,3* #	3,62±0,6 #	2,69±0,7 #	2,54±0,6
ОРЖ 3000	Глюкоза, ммоль/л	6,46±0,10	6,16±0,16*	5,88±0,11*	5,35±0,12*	5,08±0,11*	5,95±0,19*
	Лактат, ммоль/л	2,97±0,3	4,68±0,4*	4,96±0,8*	4,88±0,7*	4,87±0,6*	3,72±0,5
ОРЖ 1500	Глюкоза, ммоль/л	6,44±0,11	6,36±0,11	6,18±0,12* #	5,81±0,12* #	5,92±0,14* #	6,45±0,11
	Лактат, ммоль/л	2,96±0,4	3,64±0,6 #	3,51±0,6 #	3,72±0,3* #	3,13±0,3 #	3,34±0,1

Примечание: # — статистически значимые отклонения по отношению к контролю ($p \leq 0,05$), * — статистически значимые отклонения по отношению к исходному значению ($p \leq 0,05$), РЖ — рыбий жир, ОРЖ 3000 — озонированный рыбий жир с озонидным числом 3000 и ОРЖ 1500 — озонированный рыбий жир с озонидным числом 1500.

характеризовалось продолжительным уменьшением концентрации глюкозы ниже значений контрольной группы начиная с 1-го нагрузочного теста и определило максимальное снижение глюкозы на этапах исследования (табл. 1).

Исследование концентрации лактата выявило рост показателя в контрольной группе на всех этапах исследования, при использовании РЖ зафиксирован статистически выраженный рост показателя ($p \leq 0,05$) после 1-го и 2-го нагрузочного теста относительно исходных значений, при действии ОРЖ 3000 с 1-го по 4-й нагрузочный тест, при ОРЖ 1500 после 3-го нагрузочного теста. В экспериментальных группах при использовании РЖ и ОРЖ 1500 изменения показателя были меньше по сравнению с группой контроля, при действии ОРЖ 3000 — сопоставимы с контролем.

Состояние белкового обмена при физической активности и использование препаратов рыбьего жира оценивали по содержанию мочевины — конечного продукта распада белков и креатинина, который позволяет судить о распаде белка, участвуя в энергетическом обмене мышечной ткани. Анализ концентрации мочевины в динамике эксперимента выявил увеличение показателя у контрольной группы на 2-ом — 4-ом этапах нагрузочных тестов, при использовании РЖ показатель увеличивался после 2-го — 3-го нагрузочных тестов, при использовании ОРЖ 3000 регистрировалось увеличение со 2-го нагрузочного теста и до конца исследования относительно исходных значений. Введение животным ОРЖ 1500 сохраняло концентрацию показателя без изменений (табл. 2).

Содержание креатинина после физических нагрузок возрастало: в контрольной группе и в группе при введении животным ОРЖ 3000 регистрировался

рост показателя после всех нагрузочных тестов, причем в группе с использованием ОРЖ 3000 после отмены препарата значения креатинина сохранялись на высоком уровне (табл. 2). При использовании РЖ и ОРЖ 1500 рост концентрации креатинина был менее выражен. Во всех группах за исключением действия ОРЖ 3000 после отмены препаратов показатель восстанавливался до исходных значений.

Анализ ферментов трансаминирования — АсТ и АлТ — характеризующих состояние печени и миокарда показал рост их активности во всех группах. Анализ активности АсТ и АлТ в динамике эксперимента выявил повышение показателя у контрольной группы начиная с первых этапов нагрузочных тестов, при использовании РЖ и ОРЖ 1500 показатели также возрастали после 1-го нагрузочного теста, но постепенно снижались к 4-му этапу и восстанавливались после отмены введения препаратов (табл. 3).

В группе ОРЖ 3000 после отмены препаратов показатель оставался высоким по отношению к исходному уровню, демонстрируя наибольшую нагрузку на печень и сердце у животных данной группы в течении эксперимента.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что повышенная физическая нагрузка «до отказа» приводила к усилению анаэробного энергетического обмена, опосредованного окислением глюкозы в процессе гликолиза с последующим увеличением лактата [22]. Лактат является важным биомаркером для диагностирования утомленности и кислородного голодания организма при чрезмерных физических нагрузках [1, 22]. Увеличение концентрации лактата приводит к нарушению сократительной функции скелетной мышцы и ухудшению физической работоспособности [23]. При этом показано, что лактат в первой фазе аэробной

Таблица 2

Концентрация мочевины и креатинина в плазме крови крыс исследуемых групп

Table 2

The concentration of urea and creatinine in the blood plasma of the rats of the studied groups

Концентрация мочевины и креатинина		Исходный уровень	Этапы нагрузочных тестов				После 3-дневного перерыва
			1	2	3	4	
Контроль	Мочевина, ммоль/л	9,20±0,6	9,59±0,2	10,22±0,4*	10,81±0,4*	10,99±0,6*	9,48±0,6
	Креатинин, мкмоль/л	76,69±2,7	96,24±3,5*	94,02±4,6*	103,48±3,9*	106,32±5,6*	82,59±4,9
РЖ	Мочевина, ммоль/л	9,16±0,4	9,43±0,5	9,94±0,4*	10,52±0,4*	10,01±0,5	9,23±0,3
	Креатинин, мкмоль/л	77,12±2,6	80,54±3,2 #	84,18±2,9 #	89,26±4,5 #	85,02±3,5 #	75,23±4,2
ОРЖ 3000	Мочевина, ммоль/л	9,19±0,5	10,09±0,6	10,48±0,6*	10,90±0,6*	11,02±0,6*	10,22±0,5*
	Креатинин, мкмоль/л	77,81±2,9	86,56±4,2* #	93,24±3,2*	114,11±3,5* #	119,22±4,6* #	102,23±5,7* #
ОРЖ 1500	Мочевина, ммоль/л	9,25±0,5	9,98±0,6	9,20±0,3 #	9,93±0,6	9,67±0,5 #	9,31±0,7
	Креатинин, мкмоль/л	77,54±2,6	87,10±5,6* #	86,80±4,8*	82,18±4,9 #	83,40±5,3 #	78,32±4,8

Примечание: # – статистически значимые отклонения по отношению к контролю ($p \leq 0,05$), * – статистически значимые отклонения по отношению к исходному значению ($p \leq 0,05$), РЖ – рыбий жир, ОРЖ 3000 – озонированный рыбий жир с озонидным числом 3000 и ОРЖ 1500 – озонированный рыбий жир с озонидным числом 1500.

Таблица 3

Активность АСТ и АЛТ в плазме крови крыс исследуемых групп

Table 3

Activity of AST and ALT in blood plasma of the rats of the studied groups

Активность АСТ и АЛТ		Исходный уровень	Этапы нагрузочных тестов				После 3-дневного перерыва
			1	2	3	4	
Контроль	АСТ, Е/л	4,92±0,62	5,36±0,41	5,87±0,52	6,25±0,42*	6,04±0,63*	5,66±0,35
	АЛТ, Е/л	5,26±0,68	6,68±0,47*	7,45±0,72*	7,82±0,62*	7,92±0,66*	6,34±0,53
РЖ	АСТ, Е/л	4,86±0,54	5,22±0,57	5,79±0,61	5,87±0,40*	5,26±0,42	4,95±0,56
	АЛТ, Е/л	5,05±0,48	5,98±0,71	6,49±0,76	6,89±0,58*	6,82±0,52*	6,10±0,67
ОРЖ 3000	АСТ, Е/л	4,90±0,49	5,46±0,42	5,76±0,65	6,58±0,62*	6,83±0,49*	6,62±0,42* #
	АЛТ, Е/л	5,15±0,73	6,89±0,83*	7,75±0,61*	8,24±0,60*	8,48±0,76*	7,31±0,44* #
ОРЖ 1500	АСТ, Е/л	4,88±0,47	5,48±0,71	5,82±0,40*	6,14±0,52*	5,76±0,46*	5,12±0,60
	АЛТ, Е/л	5,20±0,65	6,02±0,60	5,91±0,68 #	6,60±0,55*	6,31±0,48 #	5,89±0,68

Примечание: # – статистически значимые отклонения по отношению к контролю ($p \leq 0,05$), * – статистически значимые отклонения по отношению к исходному значению ($p \leq 0,05$), РЖ – рыбий жир, ОРЖ 3000 – озонированный рыбий жир с озонидным числом 3000 и ОРЖ 1500 – озонированный рыбий жир с озонидным числом 1500.

реакции не нейтрализуется полностью. Во второй фазе происходит его накопление в ведущих задействованных мышцах двигательного акта, что оказывает непосредственное влияние на трофику тканей, провоцирует развитие в организме гиперлактатемии с повреждением тканей работающих мышц [24]. На фоне применения РЖ и ОРЖ 1500 уровень лактата был существенно ниже по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об уменьшении негативных проявлений на мышцах.

При этом показано, что у животных и человека рыбий жир ускоряет катаболизм ЛПОИП за счет

усиления кровообращения капиллярных липаз или экспрессии липаз [25]. Можно предположить, что менее выраженное снижение концентрации глюкозы при использовании РЖ и его озонированной формы связано с усилением липолиза жиров при физической нагрузке.

Следует отметить, что при использовании РЖ и в большей степени при использовании ОРЖ 1500 наблюдалось сохранение концентрации мочевины на уровне исходных значений до нагрузки. Вероятно, данный факт можно рассматривать как показатель адаптации организма к физической

активности и сохранности белковых структур, которые, как показано для запредельной физической нагрузки, могут использоваться для восстановления углеводных запасов [20]. Средне- и короткоцепочечные жирные кислоты — продукты озонолиза рыбьего жира, служат активными инициаторами энергетического метаболизма. Они обеспечивают дополнительное увеличение выработки энергии в результате активации энзимозависимых путей образования энергии из продуктов как углеводной природы, так и жиров [26, 27].

В свою очередь, значительное повышение уровня креатинина в контрольной группе и при использовании ОРЖ 3000 может говорить о поражении мышечной ткани ввиду чрезмерных физических нагрузок и отсутствии адекватной адаптивной реакции организма. По увеличению концентрации креатинина можно судить о состоянии креатинфосфокиназной системы [28] и задействованной в энергетическое обеспечение не только гликолиза, но креатинфосфокиназного механизма энергообразования [2, 29].

Кроме того, высокий уровень креатинина в крови позволяет выявить наличие повреждения мышечной ткани [6, 30]. Высокие физические нагрузки могут привести к увеличению уровня активных форм кислорода, повышению проницаемости клеточных мембран, повреждению мышечных волокон, что приводит к повышению креатинина [30]. Более того, повышенный распад мышечной ткани может свидетельствовать о наибольшей интенсивности ПОЛ в группе ОРЖ 3000. Литературные данные показывают, что озонированный рыбий жир в высокой концентрации содержит большое количество озонидов — биологически активных окислителей, которые приводят к увеличению процессов ПОЛ и, как следствие, накоплению продуктов свободнорадикального окисления и снижению функциональной способности мышечной ткани [31].

Анализ АлТ и АсТ свидетельствует об одностороннем повышении активности данных ферментов как в контрольной, так и в экспериментальных группах. Факт повышения активности АлТ в крови можно расценивать двойственно: во-первых, это формальный признак поражения печени; во-вторых, с метаболической точки зрения это признак активации глюкозоаланинового шунта. Его активация служит для компенсации возможной гипогликемии [5]. В целом повышение активности АлТ и АсТ в спортивной практике до 65 % может отражать повышение функциональной работы печени и сердца [32]. Существенное повышение активности ферментов на фоне отдыха после физической нагрузки выступает как маркер перетренированности. Биохимические маркеры адаптации высококвалифицированных спортсменов к различным физическим нагрузкам [33]. Данное состояние отмечено только при действии ОРЖ 3000.

Учитывая, что для полного восстановления после тренировки может потребоваться от 2 до 7 дней

можно говорить, что использование РЖ и ОРЖ 1500 способствует не только повышению адапционных возможностей организма при сверхнагрузках, но и восстановлению после нагрузок [34].

Итак, анализируя выше представленные результаты проведенного исследования, можно заключить, что основная биологическая активность озонированного РЖ обусловлена двумя образующимися в нем важными продуктами, участвующими в синтезе энергии на клеточном уровне — активные формы кислорода (первичные озониды — 1,2,3-триоксоланы и вторичные озониды — 1,2,4-триоксоланы) и средне- и короткоцепочечные жирные кислоты. При этом следует обратить внимание, что в настоящее время имеются лишь отдельные сообщения о механизмах действия 1,2,4-триоксоланов на организм при пероральном применении, в которых, однако, показано благоприятное их влияние на окислительный и энергетический метаболизм в условиях гипоксии и иммобилизационного стресса, при лечении язвы желудка и ожогов у крыс [27, 35, 36]. Выявлена активация NADP/H и NAD/H-зависимых ферментов (глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы), а также супероксиддисмутазы и каталазы, нормализация показателей перекисного окисления липидов под действием 1,2,4-триоксоланов [37].

Следует также заметить, что средне- и короткоцепочечные жирные кислоты, по сравнению с длинноцепочечными ЖК, быстрее метаболизируются в клетках, повышая их энергетический потенциал [38, 39].

При этом важным фактором является степень озонирования РЖ, что может в значительной степени отразиться на усилении окислительных процессов и вызвать негативное влияние на фоне физической активности «до отказа».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование РЖ и ОРЖ вызывает увеличение адаптации организма к повышенным нагрузкам. При этом на фоне использования ОРЖ 1500 наблюдается более выраженная сохранность мышечной ткани и сокращение времени восстановления организма после чрезмерных физических нагрузок «до отказа».

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутова О. А., Масалов С. В. Адаптация к физическим нагрузкам: анаэробный метаболизм мышечной ткани // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2011. – № 1. – С. 123–128.
2. Рахманов Р. С., Сапожникова М. А., Блинова Т. В. и др. Оценка некоторых биохимических показателей системы энергообеспечения организма при значительных физических нагрузках // Медицинский альманах. – 2015. – № 1 (36). – С. 141–143.
3. Хабибулин И. М. Влияние физических нагрузок и адаптогенов на морфофункциональные характеристики организма хомяков: дисс. кандидат наук: 03.03.01 – Физиология. ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К. А. Тимирязева». – 2021. – 144 С.
4. Васильев Д. И., Антоненко М. Н., Зотин В. В. Озонотерапия как метод реабилитации спортсменов // Форум молодых ученых. – 2018. – № 5. – С. 8–9.
5. Ермолаева Н. Е., Кривохижина Л. В. Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (9). – С. 1815–1821.
6. Banfi G., Colombini A., Lombardi G., Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine // Adv Clin Chem. – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 1–54. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394317-0.00015-7>.
7. Irfan M., Kwak Y. S., Han C. K. et al. Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of cardiovascular functions // Journal of Ginseng Research. – 2020. – Vol. 44, № 4. – P. 538–543. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.03.001>.
8. Квицинская Н. А., Зайцев А. Б., Слепов А. В., Марков С. Н. Внешнее дыхание на фоне системной озонотерапии // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – № 2. – С. 17.
9. Da Voit M., Hunter A. M., Gray S. R. Fit with good fat? The role of n-3 polyunsaturated fatty acids on exercise performance // Metabolism. – 2017. – № 66. – P. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.10.007>.
10. Barquilha G., Dos Santos C. M. M., Caçula K. G. et al. Fish Oil Supplementation Improves the Repeated-Bout Effect and Redox Balance in 20–30-Year-Old Men Submitted to Strength Training // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 7. – P. 1708. <https://doi.org/10.3390/nu15071708>.
11. Kyriakidou Y., Wood C., Ferrier C. et al. The effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on exercise-induced muscle damage // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 45–54. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00405-1>.
12. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man // Biochem Soc Trans. – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 1105–1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>.
13. Shei R. J., Lindley M. R., Mickleborough T. D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the optimization of physical performance // Mil Med. – 2014. – № 179. – P. 144–156.
14. Feingold K. R. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin // J Lipid Res. – 2009. – № 50. – P. 417–422. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800039-JLR200>.
15. Froyen E., Burns-Whitmore B. The effects of linoleic acid consumption on lipid risk markers for cardiovascular disease in healthy individuals: a review of human intervention trials // Nutrients. – 2020. – № 12. – P. 12. <https://doi.org/10.3390/nu12082329>.
16. Pereira M., Liang J., Edwards-Hicks J. et al. Arachidonic acid inhibition of the NLRP3 inflammasome is a mechanism to explain the anti-inflammatory effects of fasting // Cell reports. – 2024. – Vol. 43, № 2. – P. 113700. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113700>.
17. De Souza E. O., Lowery R. P., Wilson J. M. et al. Effects of arachidonic acid supplementation on acute anabolic signaling and chronic functional performance and body composition adaptations // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 5. – e0155153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155153>.
18. Roberts M. D., Iosia M., Kerksick C. M. et al. Effects of arachidonic acid supplementation on training adaptations in resistance-trained males // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2007. – Vol. 4. – P. 21. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-4-21>.
19. Mullins V. A., Snider J. M., Michael B. et al. Impact of fish oil supplementation on plasma levels of highly unsaturated fatty acid-containing lipid classes and molecular species in American football athletes // Nutrition & metabolism. – 2024. – Vol. 21, № 1. – P. 43. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00815-x21>.
20. Машкин А. И., Зацепина Е. В., Коломыйцев М. В., Перепелица К. Н. Уровень мочевины в крови как маркер степени восстановления в гребном спорте // E-Scio. – 2022. – № 9(72). – С. 2–7.
21. Дерюгина А. В., Бояринов Г. А., Ястребов П. В. и др. Влияние рыбьего жира и озонированного рыбьего жира на клинико-лабораторные показатели красной крови и функциональную активность крыс при сверхпороговой физической нагрузке в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2024 – Т. 31, № 3. – С. 83–89.
22. Мухамеджанов Э. К. Лактат – важнейший регулятор гомеостаза глюкозы / Научные известия. – 2022. – № 29. – С. 98–104.
23. Lindinger Mi., Kowalchuk J. M., Heigenhauser G. J. Applying physicochemical principles to skeletal muscle acid-base status. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2006. – Vol. 289, № 3. – P. 891–894. <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00225.2005>.
24. Спасский А. А., Мяжкова М. А., Левашова А. И. и др. Методология комплексной оценки адаптационного потенциала спортсменов к нагрузке // Спортивная медицина: наука и практика. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 49–61.
25. Slivkoff-Clark K. M., James A. P., Mamo J. C. The chronic effects of fish oil with exercise on postprandial lipaemia and chylomicron homeostasis in insulin resistant visceraally obese men // Nutr Metab (Lond). – 2012. – Vol. 9. – P. 9. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-9>.
26. Киселевич В. Е., Бессонова Н. Е., Бояринов Г. А. и др. Комплекс озонированных ненасыщенных жирных кислот и его применение. Патент Бюл. № 19. 08.07.2020. R U 2725980 С 1.
27. Melnikova N. B., Malygina D. S., Yastrebov P. V. et al. The effect of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil on oxidative and energy metabolism under hypoxia and immobilization stress in rats // Opera Medica et Physiologica. – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. 32–48. <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2023-3-32-48>.
28. Горохов Н. М., Тимощенко Л. В. Изменение активности отдельных ферментов сыворотки крови у спортсменов разных специализаций при кратковременной физической нагрузке // Теория и практика физической культуры. – 2007. – № 10. – С. 26–28.
29. Шамитова Е. Н., Александрова Н. Л., Михайлова К. Н. Биохимический контроль реакции организма на повышенную физическую нагрузку // Научное обозрение. Биологические науки. – 2018. – № 2. – С. 27–31.

30. Алиев С. А. Влияние интенсивных физических нагрузок на оксидативный стресс и антиоксидантные изменения организма спортсменов // *Кронос: естественные и технические науки*. – 2020. – № 2(30). – С. 17–22.

31. Дерюгина А. В., Ястребов П. В., Бояринов Г. А. и др. Влияние рыбьего жира и озонированного рыбьего жира на окислительный статус животных при моделировании физической нагрузки // *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 28–36. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-28-36>.

32. Гулеп И. Л., Будко А. Н., Гаврилова С. О., Кочерина Н. В., Шведова Н. В. Определение референтных интервалов биохимических показателей крови с учетом вида спорта при выполнении тренировочных нагрузок различной направленности // *Прикладная спортивная наука*. – 2021. – № 1 (13). – С. 28–35.

33. Раджаббадиев Р. М. Биохимические маркеры адаптации высококвалифицированных спортсменов к различным физическим нагрузкам // *Наука и спорт: современные тенденции*. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 81–91.

34. Peak J. M., Neubauer O., Della Gatta P. A., Nosaka K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise // *J Appl Physiol*. – 2017. – № 122. – P. 559–570.

35. Малыгина Д. С., Ястребов П. В., Фаянс А. Э. и др. Фармацевтическая композиция 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире. Влияние на окислительный и энергетический метаболизм при лечении ожогов у крыс // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 253–263.

36. Zamora Z., Gonzalez R., Guanche D. et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats // *Mediators Inflamm*. – 2007. – Vol. 2007. – P. 65873. <https://doi.org/10.1155/2007/65873>.

37. Zamora Z., Gonzalez R., Guanche D., Merino N., Menendez S., Hernandez F., Alonso Y., Schulz S. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa // *Inflamm Res*. – 2008. – Vol. 57, № 1. – P. 39–43. <https://doi.org/10.1007/s00011-007-7034-1>.

38. Mickleborough T. D. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Physical Performance Optimization // *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. – 2013. – № 23. – P. 83–96.

39. Joumard-Cubizolles L., Lee J. C., Vigor C. et al. Insight into the contribution of isoprostanoids to the health effects of omega 3 PUFAs // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. – 2017. – № 133. – P. 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017>.

REFERENCES

1. Butova O. A., Masalov S. V. Adaptation to physical exercise: anaerobic metabolism of muscular tissue // *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo*. 2011;(1):123–128. (In Russ.).

2. Rahmanov R. S., Sapozhnikova M. A., Blinova T. V. et al. Evaluation of several biochemical parameters of the system of body energy supply at significant physical loads // *Medicinskij al'manah*. 2015;(1):141–143. (In Russ.).

3. Habibulin I. M. The effect of physical exertion and adaptogens on the morphological and functional characteristics of the hamster organism]. Diss. cand. med. sciences: 03.03.01 – Fiziologiya. FGBOU VO «Rossijskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet – MSHA imeni K. A. Timiryazeva». 2021:144. (In Russ.).

4. Vasil'ev D. I., Antonenko M. N., Zotin V. V. Ozonotherapy as a method of rehabilitation of athletes // *Forum molodyh uchenyh*. 2018;(5):8–9. (In Russ.).

5. Ermolaeva N. E., Krivohizhina L. V. Indicators of damage during physical exertion of varying intensity // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;(1(9)):1815–1821. (In Russ.).

6. Banfi G., Colombini A., Lombardi G., Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine // *Adv Clin Chem*. 2012;56(1):1–54. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394317-0.00015-7>.

7. Irfan M., Kwak Y. S., Han C. K. et al. Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of cardiovascular functions // *Journal of Ginseng Research*. 2020;44(4):538–543. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.03.001>.

8. Квицинская Н. А., Зайцев А. Б., Слепов А. В., Марков С. Н. Внешнее дыхание на фоне системной озонотерапии // *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016. № 2. С. 17.

9. Da Boit M., Hunter A. M., Gray S. R. Fit with good fat? The role of n-3 polyunsaturated fatty acids on exercise performance // *Metabolism*. 2017;(66):45–54. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.10.007>.

10. Barquilha G., Dos Santos C. M. M., Caçula K. G. et al. Fish Oil Supplementation Improves the Repeated-Bout Effect and Redox Balance in 20–30-Year-Old Men Submitted to Strength Training // *Nutrients*. 2023;15(7):1708. <https://doi.org/10.3390/nu15071708>.

11. Kyriakidou Y., Wood C., Ferrier C. et al. The effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on exercise-induced muscle damage // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2021;18(1):45–54. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00405-1>.

12. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man // *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105–1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>.

13. Shei R. J., Lindley M. R., Mickleborough T. D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the optimization of physical performance // *Mil Med*. 2014;(179):144–156.

14. Feingold K. R. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin // *J Lipid Res*. 2009;(50):417–422. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800039-JLR200>.

15. Froyen E., Burns-Whitmore B. The effects of linoleic acid consumption on lipid risk markers for cardiovascular disease in healthy individuals: a review of human intervention trials // *Nutrients*. 2020;(12):12. <https://doi.org/10.3390/nu12082329>.

16. Pereira M., Liang J., Edwards-Hicks J. et al. Arachidonic acid inhibition of the NLRP3 inflammasome is a mechanism to explain the anti-inflammatory effects of fasting // *Cell reports*. 2024;43(2):113700. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113700>.

17. De Souza E. O., Lowery R. P., Wilson J. M. et al. Effects of arachidonic acid supplementation on acute anabolic signaling and chronic functional performance and body composition adaptations // *PLoS One*. 2016;11(5):e0155153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155153>.

18. Roberts M. D., Iosia M., Kerksick C. M. et al. Effects of arachidonic acid supplementation on training adaptations in resistance-trained males // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007;4:21. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-4-21>.

19. Mullins V. A., Snider J. M., Michael B. et al. Impact of fish oil supplementation on plasma levels of highly unsaturated fatty acid-containing lipid classes and molecular species in American football athletes // *Nutrition & metabolism*. 2024;21(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00815-x21>.

20. Mashkin A. I., Zacepina E. V., Kolomycev M. V., Perepelica K. N. The level of urea in the blood as a marker of the degree of recovery in rowing // *E-Scio*. 2022;(9(72)):2–7. (In Russ.).

21. Deryugina A. V., Bojarinov G. A., Jastrebov P. V. et al. The effect of fish oil and ozonated fish oil on clinical and

laboratory parameters of red blood and functional activity of rats under excessive exercise in the experiment // *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. 2024;31(3):83–89. (In Russ.).

22. Muhamedzhanov E. K. Lactate is the most important regulator of glucose homeostasis // *Nauchnye izvestiya*. 2022;(29):98–104. (In Russ.).

23. Lindinger Mi., Kowalchuk J. M., Heigenhauser G. J. Applying physicochemical principles to skeletal muscle acid-base status // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2006;289(3):891–894. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00225.2005>.

24. Spasskij A. A., Myagkova M. A., Levashova A. I. et al. Methodology of comprehensive assessment of the athlete's adaptive potential to the load // *Sportivnaya medicina: nauka i praktika*. 2019;9(3):49–61. (In Russ.).

25. Slivkoff-Clark K. M., James A. P., Mamo J. C. The chronic effects of fish oil with exercise on postprandial lipaemia and chylomicron homeostasis in insulin resistant viscerally obese men // *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:9. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-9>.

26. Kiselevich V. E., Bessonova N. E., Bojarinov G. A. et al. The complex of ozonated unsaturated fatty acids and its application. Patent. Bjul. № 19. 08.07.2020. R U 2725980 C 1. (In Russ.).

27. Melnikova N. B., Malygina D. S., Yastrebov P. V. et al. The effect of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil on oxidative and energy metabolism under hypoxia and immobilization stress in rats // *Opera Medica et Physiologica*. 2023;10(3):32–48. <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2023-3-32-48>.

28. Gorohov N. M., Timoshhenko L. V. Changes in the activity of individual serum enzymes in athletes of different specializations during short-term physical activity // *Teoriya i praktika fizicheskoj kul'tury*. 2007;(10):26–28.

29. Shamitova E.N., Aleksandrova N.L., Mihajlova K.N. Biohimicheskij kontrol' reakcii organizma na povyshennuju fizicheskiju nagruzku [Biochemical control of the body's response to increased physical activity // *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki*. 2018;(2):27–31. (In Russ.).

30. Aliev C. A. The effect of intense physical exertion on oxidative stress and antioxidant changes in the body of athletes // *Kronos: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2020;(2(30)):17–22. (In Russ.).

31. Deryugina A. V., Jastrebov P. V., Bojarinov G. A. et al. The effect of fish oil and ozonated fish oil on the oxidative status of animals during exercise simulation // *Uchjonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2024;31(1):28–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-28-36>.

32. Gilep I. L., Budko A. N., Gavrilova S. O. et al. Determination of reference intervals of biochemical blood parameters, taking into account the type of sport when performing training loads of various orientations // *Prikladnaja sportivnaja nauka*. 2021;(1(13)):28–35. (In Russ.).

33. Radzhabkadiev R. M. Biochemical markers of adaptation of highly qualified athletes to various physical activities // *Nauka i sport: sovremennye tendencii*. 2019;(2):81–89. (In Russ.).

34. Peak J. M., Neubauer O., Della Gatta P. A., Nosaka K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise // *J Appl Physiol*. 2017;(122):559–570.

35. Malygina D. S., Jastrebov P. V., Fajans A. Je. et al. Pharmaceutical composition of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil. Effects on oxidative and energy metabolism in the treatment of burns in rats // *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(2):253–263.

36. Zamora Z., Gonzalez R., Guanche D. et al. Anti-oxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats // *Mediators Inflamm*. 2007;2007:65873. <https://doi.org/10.1155/2007/65873>.

37. Zamora Z., Gonzalez R., Guanche D., Merino N., Menendez S., Hernandez F., Alonso Y., Schulz S.. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa // *Inflamm Res*. 2008;57(1):39–43. <https://doi.org/10.1007/s00011-007-7034-1>.

38. Mickleborough T. D. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Physical Performance Optimization // *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2013;(23):83–96.

39. Joumard-Cubizolles L., Lee J. C., Vigor C. et al. Insight into the contribution of isoprostanooids to the health effects of omega 3 PUFAs // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2017;(133):111–122. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017>.

Информация об авторах

Князева Екатерина Александровна, магистр кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0009-0009-8753-4841; **Дерюгина Анна Вячеславовна**, доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-8812-8559; **Ястребов Павел Викторович**, младший научный сотрудник кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-0443-9527; **Бояринов Геннадий Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7557-0564.

Information about authors

Knyazeva Ekaterina A., Master of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0009-0009-8753-4841; **Deryugina Anna V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0001-8812-8559; **Yastrebov Pavel V.**, Junior Research Fellow of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0009-0008-0443-9527; **Bojarinov Gennady A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University; Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0002-7557-0564.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 618.17 + 316.346.32

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-79-88>

М. Ф. Ипполитова^{1*}, В. Ф. Беженарь², А. А. Потапчук², Ю. С. Лунева¹, И. М. Нестеров²

¹Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювента»

190020, Россия, Санкт-Петербург, Старо-Петергофский пр., д. 12

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ МОЛОДЕЖИ О ПОНЯТИИ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ» И ОТНОШЕНИЕ К НЕМУ

Поступила в редакцию 03.01.2025 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Семейные ценности и репродуктивные установки молодежи, которые формируются под влиянием множества факторов, включая возраст, пол, состояние здоровья и психологические характеристики, социальное окружение, религию, необходимо формировать. Репродуктивные установки оказывают влияние на репродуктивное поведение, а значит, и на репродуктивное здоровье, охрана которого находится под особым контролем государства.

Цель. На основании анализа анкет дать оценку состояния репродуктивных установок посетителей СПб ГБУЗ ЦОЗРЗП «Ювента» и студентов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Методы и материалы. В период 2024 г. проведен онлайн-опрос 713 респондентов (610 женщин и 103 мужчин) в возрасте от 16 до 24 лет, являющихся посетителями ЦОЗРЗП «Ювента» и студентов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Выполнен сравнительный анализ результатов опросов.

Результаты. Репродуктивные установки носят в основном позитивный характер, что отражается в важности и ответственности за свое здоровье, будущее родительство, в готовности брать на себя обязанности по воспитанию и участию в развитии будущих детей. Важным фактором сохранения репродуктивного здоровья являются знания по вопросам психологии репродуктивных отношений, планирования семьи, правовым вопросам, ориентации на собственное мнение при принятии решения о своем здоровье, желания получать достоверную информацию от специалистов с раннего подросткового возраста и из интернет-ресурса (удобные сайты, приложения, ресурсы, предназначенные для размещения материалов о репродуктивном здоровье с учетом поло-возрастных особенностей).

Заключение. Наиболее важной информацией, способствующей формированию репродуктивных установок молодежи, направленных на сохранение репродуктивного потенциала, являются знания о планировании семьи, ответственном родительстве, семейных ценностях, что подчеркивает необходимость разработки профилактических программ с включением просветительских мероприятий, адаптированных для молодежи с учетом возрастных, психологических и социальных особенностей, современных технологий и возможностей.

Ключевые слова: репродуктивные установки, репродуктивное поведение, репродуктивное здоровье, охрана репродуктивного здоровья, контрацепция, планирование семьи, планирование беременности

Для цитирования: Ипполитова М. Ф., Беженарь В. Ф., Потапчук А. А., Лунева Ю. С., Нестеров И. М. Осведомленность молодежи о понятии «репродуктивное здоровье» и отношение к нему. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025; 32(1):79–88. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-79-88>.

* **Автор для связи:** Марина Федоровна Ипполитова, Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювента», 190020, Россия, Санкт-Петербург, Старо-Петергофский пр., д. 12. E-mail: dr.ippolitova@gmail.com.

Marina F. Ippolitova^{1*}, Vitaly F. Bezhenar², Alla A. Potapchuk², Yulia S. Luneva¹, Igor M. Nesterov²

¹ Saint-Petersburg Center for Adolescent Reproductive Healthcare «Juventa»
12, Staro-Petergofsky pr., Saint Petersburg, Russia, 190020

² Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

YOUTH AWARENESS ABOUT THE CONCEPT OF «REPRODUCTIVE HEALTH» AND ATTITUDES TO IT

Received 03.01.2025; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. Youth's family values and reproductive attitudes, which are formed under the influence of many factors, including age, sex, health status and psychological characteristics, social environment, religion, need to be shaped. Reproductive attitudes influence the reproductive behavior, and therefore, the reproductive health, the protection of which is under special state control.

Objective. Based on the analysis of questionnaires, to assess the state of reproductive attitudes of visitors of Saint-Petersburg Center for Adolescent Reproductive Healthcare "Juventa" and students of the Pavlov University.

Methods and materials. An online survey was conducted in the period of 2024. It consisted of 713 respondents (610 women and 103 men) aged from 16 to 24, who were visitors of Saint-Petersburg Center for Adolescent Reproductive Healthcare "Juventa" and students of the Pavlov University. A comparative analysis of the survey results was performed.

Results. Reproductive attitudes are mostly positive, which is reflected in the importance and responsibility for health, future parenthood, and readiness to take on responsibilities for the upbringing and participation in the development of future children. An important factor in maintaining reproductive health is knowledge on the psychology of reproductive relations, family planning, legal issues, orientation to the own opinion when making decisions about the health, the desire to receive reliable information from specialists from early adolescence and from an online resource (convenient sites, applications, resources made to host materials about reproductive health taking into account sex and age characteristics).

Conclusions. The most important information contributing to the formation of youth's reproductive attitudes aimed at preserving reproductive potential is knowledge on family planning, responsible parenthood, and family values, which emphasizes the need to develop preventive programs including educational activities adapted for youth, taking into account age, psychological and social characteristics, modern technologies and capabilities.

Keywords: reproductive attitudes, reproductive behavior, reproductive health, reproductive healthcare, contraception, family planning, pregnancy planning

For citation: Ippolitova M. F., Bezhenar V. F., Potapchuk A. A., Luneva Yu. S., Nesterov I. M. Youth awareness about the concept of "reproductive health" and attitudes to it. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(1):79–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-4-79-88>.

* **Corresponding author:** Marina F. Ippolitova, Saint-Petersburg Center for Adolescent Reproductive Healthcare "Juventa", 12, Staro-Petergofsky pr., Saint Petersburg, Russia, 190020. E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Восприятие семьи как ценности среди современной молодежи сегодня особенно актуально в свете ухудшения демографической ситуации в России. Именно роль молодежи имеет важное значение в замещении старших поколений и формировании социально-демографической структуры нашего общества.

По определению Всемирной организации здравоохранения, репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов.

Важным «демографическим резервом» с точки зрения решения проблемы высокой естественной убыли населения является молодая семья [1]. Так, в рамках Концепции государственной политики в отношении молодой семьи, утвержденной Минобрнауки России в 2007 г., молодая семья была выделена в качестве особого типа семьи, по отношению к которому должна проводиться политика государства [2]. Оказание государственной помощи молодым семьям

в дальнейшем было включено в перечень задач Концепции государственной семейной политики на период до 2025 г., утвержденной в 2014 г., и направленной на реализацию молодежной политики, отраженных в Федеральном законе РФ «О молодежной политике в Российской Федерации», принятом в 2020 г.

Данный особый тип семьи имеет ряд своих специфических особенностей: нестабильность отношений между супругами (высокий уровень разводов), сложности в освоении новых социальных ролей (супругов, родителей), наличие материальных и жилищных проблем в семейной жизни молодых семей, необходимость больших финансовых вложений (особенно в начале становления семейной жизни), которые связаны с необходимостью приобретения собственного жилья и устройства быта [1]. В результате мы видим уязвимость положения молодых семей. Их высокий демографический потенциал, необходимость его поддержания и реализации требуют дополнительного изучения факторов, влияющих на рост числа молодых семей, а также на установки и ценности, лежащие в основе их образования.

Безусловно важными факторами, которые влияют на увеличение числа молодых семей, являются репродуктивные ценности и установки. Семейные ценности и репродуктивные установки молодежи необходимо формировать. Непростой жизненный путь молодого человека в мир взрослой жизни суров и противоречив. С одной стороны, это раннее половое созревание и стремление к сексуальной реализации, с другой — нежелание и неготовность принять на себя ответственность, которую влечет за собой семья и брак. Молодежи становится все труднее разобраться в вопросах, связанных со взаимоотношениями, созданием семьи и рождением детей. Кроме того, репродуктивные установки молодежи зависят от нестабильной ситуации в обществе и отсутствия очевидных ценностей, что приводит к кризису семьи как социального института. Молодые люди стремятся быстрее войти в мир взрослых, но часто это противоречит их социальному и психологическому развитию, создавая множество проблем, которые усложняют их социальное взаимодействие. Важными аспектами являются репродуктивная культура и ее составные части: репродуктивное здоровье, поведение и установки.

Репродуктивные установки формируются под влиянием множества факторов, включая возраст, пол, состояние здоровья и психологические характеристики, социальное окружение, религию.

Исследователи демографии населения считают, что число детей в семье соответствует потребности в них, а следовательно, важно у будущих родителей формировать адекватную модель родительства, актуализировать потребность в родительстве как таковом, корректировать дисфункциональные родительские установки (получение материальной выгоды, рождение ребенка ради удержания партнера и т. д.) [3]. Экономисты указывают на то, что снижение уровня семейных доходов удерживает молодые семьи от рождения первого и последующих детей. Например, студенты Ижевска объясняют невозможность раннего создания семьи и рождения большого числа детей социально-экономическими проблемами (финансовыми, жилищными, необходимостью карьерного роста, взаимоотношениями в семье, наличием вредных привычек) [4]. В связи с чем особенно актуальными являются экономические реформы последних лет, направленные на поддержку молодых семей и многодетность. Только по мнению 7 % студентов, ничто не должно влиять на желание и возможность иметь детей, что является крайне маленьким процентом опрошенных, и показывает необходимость учета многих социально-психологических факторов, влияющих на семейные и репродуктивные установки молодежи [5]. Как показывают опросы, опыт семейной жизни родителей повлиял на взгляды подавляющего большинства (90 %) молодых людей, при этом важно учитывать, что модель брака и родительства может носить как негативный, так и

позитивный характер. Следовательно, в контексте работы с молодежью важно проводить мероприятия, направленные на коррекцию и профилактику дисфункциональных семейных отношений. Пропаганда семейных ценностей (совместное воспитание детей, основанное на заботе и уважении друг к другу, ценность брака, ведение совместного хозяйства, гармония и взаимопонимание) имеет большое значение для 84 % студентов [6]. Важную роль играют и моральный принцип поиска надежного партнера для серьезных отношений [7].

В исследовании И. Б. Назаровой и М. П. Зеленской (2017) произведено обобщение результатов нескольких эмпирических исследований репродуктивных установок молодежи, позволяющее выделить группы факторов, которые влияют на создание семьи и рождение детей: социально-психологические (собственные убеждения, мнение близких людей, ограничение временного ресурса (в том числе сочетание учебы с работой)); незапланированная беременность и отношение к аборту; наличие и качество партнера; социальная и психологическая зрелость (готовность к браку); отношение к будущему (уверенность в завтрашнем дне); религиозность; опыт (пример) семейной жизни родителей); социально-демографические (возраст; структура родительской семьи — число детей в семье, наличие в семье родителей, бабушек/дедушек); экономические (наличие и качество жилья; материальное положение); физические (состояние здоровья); институциональные (государственная семейная политика, влияние церкви, СМИ, ценности и традиции общества) [3].

Молодежь, и, в частности, подростки, не имеют достаточного жизненного опыта, который позволяет сделать нравственный выбор в условиях противоречивой информации СМИ, а в некоторых случаях пропаганды определенных ценностей или антиценностей в сфере семьи, брака, материнства (отцовства) [6]. В случае, если низкий уровень информированности по вопросам, связанным с планированием и созданием семьи, рождением детей, заботой о своем здоровье сочетается с практиками раннего начала, активной и рискованной сексуальной жизни, мы получаем группу риска, склонную к формированию негативных репродуктивных установок. Несмотря на безусловный авторитет и позитивный пример родителей, большинство молодых людей самостоятельно получают необходимую информацию о сексуальных отношениях, в том числе посредством негативного и болезненного опыта. Сложившаяся ситуация указывает на актуальность разработки программ, направленных на формирование ответственного отношения к родительству и репродуктивному здоровью [9].

Сегодня выделяют три основных типа сформированности ценностно-смысловой сферы в отношении родительства: 1) большинство уважают традиционные семейные ценности, стремятся (желают) им следовать и в той или иной мере следуют; 2) значительная

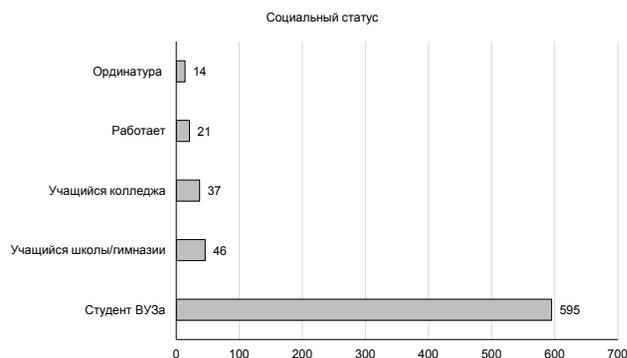


Рис. 1. Социальные характеристики респондентов
Fig. 1. Social characteristics of respondents

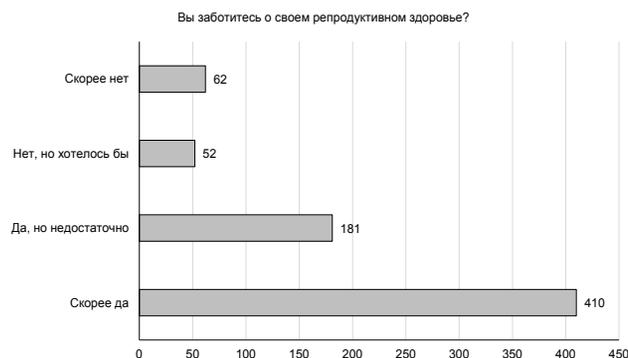


Рис. 2. Озабоченность молодежи собственным репродуктивным здоровьем
Fig. 2. Youth's concern for their own reproductive health

часть уважает институт семьи, но допускает альтернативные формы отношений (сожительство без регистрации брака); 3) примерно каждый десятый не уважает и не следует традиционным ценностям в вопросах брака и деторождения, выступает против них; ее представители не задумываются о моральных аспектах семейных отношений [10].

Для дальнейшего стратегического планирования работы в сфере охраны репродуктивного здоровья и разработки программ формирования ответственного отношения к родительству нами было проведено исследование актуального состояния репродуктивных установок молодежи.

Цель исследования — на основании анализа анкет дать оценку состояния репродуктивных установок посетителей СПб ГБУЗ ЦОЗЗП «Ювента» и студентов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В период 2024 г. проведен онлайн-опрос 713 респондентов (610 женщин и 103 мужчин) в возрасте от 16 до 24 лет, являющихся посетителями ЦОЗЗП «Ювента» и студентов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Выполнен сравнительный анализ результатов опросов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 713 респондентов (610 женщин и 103 мужчин) в возрасте от 16 до 24 лет, являющихся посетителями ЦОЗЗП «Ювента» — 104 человека и 609 студентов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России (рис. 1). Для динамической оценки состояния репродуктивных установок была разработана анкета, включающая группы вопросов относительно медико-социальной характеристики пациентов, их информированности и предпочтениях в отношении репродуктивного здоровья, инфекций, передающихся половым путем, контрацепции, а также вопросы о планировании семьи и будущей беременности.

Среди анкетированных респондентов 73,51 % определяли репродуктивное здоровье как способность человека к рождению детей, здоровым репродуктивным отношениям и созданию семьи; 16,71 %, как отсутствие болезней репродуктивной системы, и лишь 8,92 % опрошенных понимали под репродуктивным здоровьем физическое, психическое социальное благополучие. Можно предположить, что репродуктивное здоровье ассоциируется у молодежи не только с отсутствием патологий репродуктивной системы, но и с будущей возможностью построения семьи, являясь важным фактором, влияющим на процесс зачатия и рождения детей. Важно отметить, что 83,71 % респондентов заботятся о собственном репродуктивном здоровье, при этом 25,64 % из них высказывали желание уделять репродуктивному здоровью больше внимания (рис. 2).

Из факторов, мешающих заботиться о репродуктивном здоровье, называли: ранний возраст (16,57 %), стеснение (8,07 %), недостаточность информации (8,64 %), что указывает на наличие необходимости дальнейшей разработки программ укрепления репродуктивного здоровья: а также психо-образовательных, профилактических мероприятий (рис. 3).

Среди так называемых здоровьесберегающих факторов молодежь чаще всего называла: защита себя от риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) (78,75 %), отсутствие вредных привычек (56,80 %), занятия спортом (54,25 %), ответственное отношение к планированию родительства (48,44 %), регулярное посещение акушера-гинеколога (41,36 %) (рис. 4).

Вступление в половые отношения. Результаты опроса дают представление о факторах, влияющих на принятие решения о начале половой жизни. Главными причинами вступления в так называемые репродуктивные отношения для молодежи являлись: доверительные отношения (57,79 %), самостоятельность, независимость от других (юридическая, финансовая и др.) (50,85 %), обоюдное стремление к созданию семьи, рождению детей (49,01 %), взаимные чувства (52,55 %), окончание

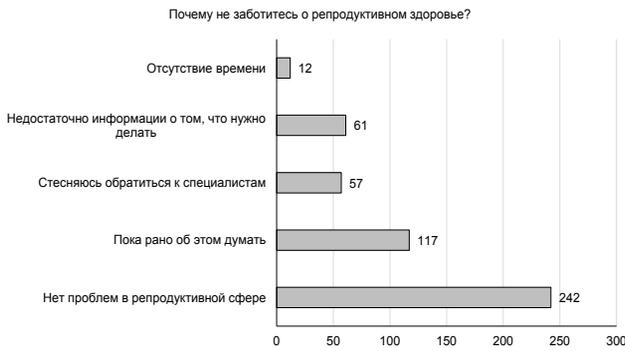


Рис. 3. Причины безответственного отношения к репродуктивному здоровью

Fig. 3. Reasons for irresponsible attitudes to reproductive health

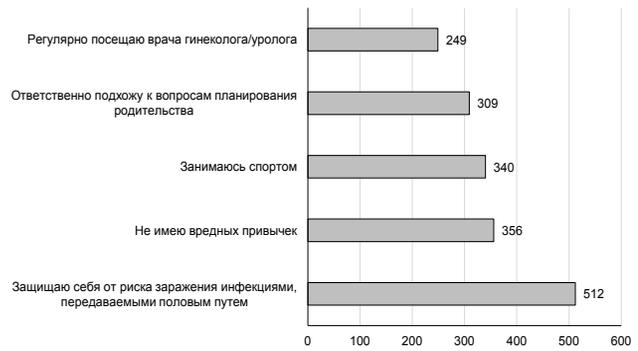


Рис. 4. Здоровьесберегающие факторы

Fig. 4. Health-preserving factors

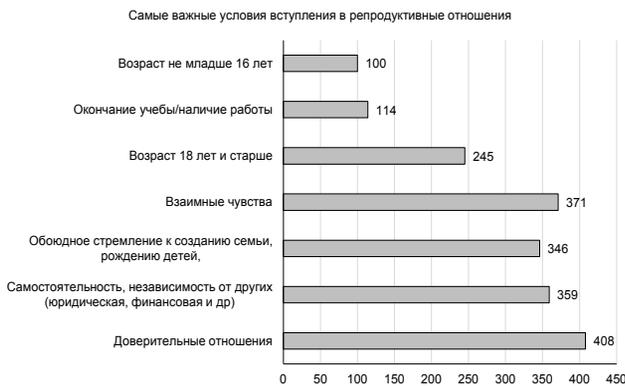


Рис. 5. Условия вступления в репродуктивные отношения

учебы/наличие работы (16,15%). При этом возраст вступления в репродуктивные отношения не имел для опрошиваемых большого значения: для 16,15% респондентов важно преодоление 16-летнего возраста, а наступление возраста совершеннолетия было важным для 34,7%. Осведомленность же о возрасте сексуального согласия составляла 88,39%. Молодые девушки и юноши в большей мере опираются на собственные чувства, качество отношений с партнером при принятии решения о репродуктивных отношениях, и в меньшей мере на правовые аспекты отношений и социальные факторы.

Семейные ценности и планирование семьи. Для большинства респондентов (59,21%) оптимальным возрастом создания семьи является 25–30 лет, что согласуется с недавним исследованием медиахолдинга Rambler & Co, в котором по результатам опроса 30 тыс. пользователей был получен средний оптимальный возраст создания семьи – 26–30 лет. Полученные данные также согласуются с исследованиями современных моделей родительства и материнства, которые указывают на повышение среднего возраста материнства, что является отражением предпочтения женщин – создание условий для своей экономической, социальной и культурной независимости [12].

Интересным представляется тот факт, что респонденты старшего подросткового возраста (15–17 лет) чаще выбирали более ранний возраст

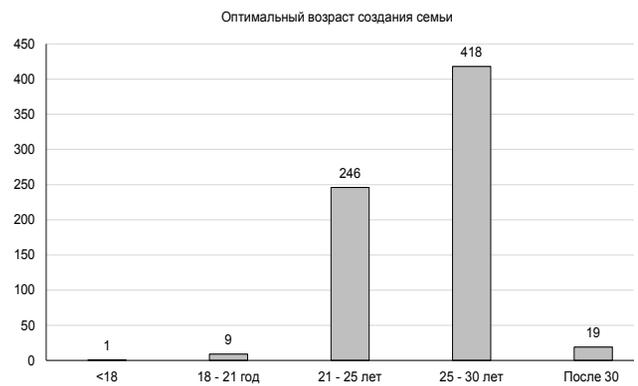


Рис. 6. Оптимальный возраст создания семьи

Fig. 6. Optimal age for starting a family

создания семьи. Оптимальным создание семьи в возрасте 18–21 года считали 4,55% (по сравнению с 2,21% в группе респондентов 17–19 лет и 0,26% в группе 20 лет и старше), в 21–25 лет 40,91% (по сравнению с 37,13% в группе респондентов 17–19 лет и 30,77% в группе 20 и старше) (рис. 6).

В Указе Президента Российской Федерации от 22 ноября 2023 г. № 875 «О проведении в Российской Федерации Года семьи» и от 23 января 2024 г. № 63 «О мерах социальной поддержки многодетных семей» зафиксированы семьи, которые могут считаться многодетными, причем в бессрочном статусе. Кроме того, утвержден ряд льгот для родителей, которые воспитывают трех и более детей. На демографическую проблему указывает и суммарный коэффициент рождаемости в России – то есть показатель того, сколько одна женщина в среднем родила бы за весь репродуктивный период. В настоящий момент он равен 1,42 (в Санкт-Петербурге – 1,26) [12, 13]. Президент РФ в указе «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 г. и на перспективу до 2036 г.» поставил задачу о повышении рождаемости, в том числе добиваться более частого рождения третьих и последующих детей. К 2030 г. планируется повысить суммарный коэффициент рождаемости до 1,6 и до 1,8 – к 2036 г. [14]. Очевидным становится рост внимания к современной российской семье, ориентация государственной

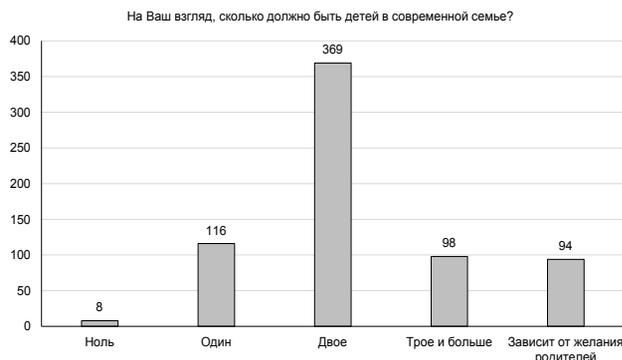


Рис. 7. Желаемое количество детей в семье
Fig. 7. Desired number of children in a family



Рис. 8. Факторы благополучия детей в современной семье
Fig. 8. Factors of children's well-being in a modern family

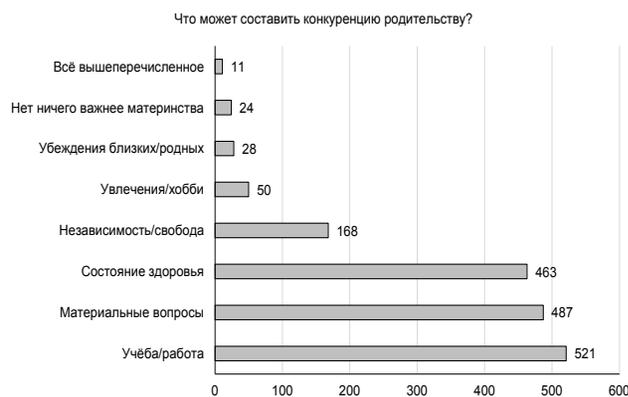


Рис. 9. Ценности, конкурирующие с родительством
Fig. 9. Values competing with parenthood



Рис. 10. Оценка знаний по вопросам репродуктивного здоровья
Fig. 10. Assessment of knowledge on reproductive health issues

политики на повышение рождаемости, популяризацию традиционных семейных ценностей, поскольку в последние годы именно этот социальный институт претерпевает большие изменения.

В группе опрошенных более половины респондентов (52,27 %) считали, что в современной семье должно быть не меньше двух детей, только одного ребенка хотят 16,43 %, не менее трех детей планируют 13,88 % опрошенных. Интересным представляется тот факт, что из 706 молодых людей лишь 8 человек считают, что в семье детей может не быть совсем, что составляет 1,13 % от общего количества опрошенных. В исследовании репродуктивных установок, проведенном нами в 2018 г., процент людей, избравших ответ «ноль», в возрасте от 16 до 17 лет составил 16 %, а в возрасте старше 20 лет 14 % [15]. В настоящем исследовании этот процент составляет 1,47 % и 1,03 % соответственно, что указывает на изменение отношения молодежи к институту семьи в целом и ориентацию на традиционную модель семьи. В том же исследовании 59,7 % опрошенных считали, что для рождения детей необходимо официально зарегистрированный брак. В 2024 г. этот процент составлял уже 64,73 %, что также указывает на рост актуальности традиционных семейных ценностей в группе молодежи (рис. 7).

Абсолютным лидером в ответах на вопрос «Как Вы думаете, что наиболее важно для благополучия

детей в современной семье?» является ответ «обучение и воспитание детей» (92,35 %). Далее шли варианты ответа «материальное благополучие» (79,18 %), «поддержание семейных ценностей» (66,57 %), «доверие и поддержка семьи» (67,99 %), «развитие всех членов семьи» (62,32 %), «духовное развитие детей» (50,85 %), «развитие конкурентоспособности» (46,88 %). Полученные результаты, на наш взгляд, указывают на понимание молодежью важности воспитания и участия в развитии и обучения собственных детей, ответственное отношение к будущему родительству, готовность брать на себя обязанности по воспитанию ребенка (рис. 8).

Ориентация молодежи на индивидуальные достижения, преобладание ценности самоактуализации и профессиональной состоятельности хорошо отражается в ответах на вопрос «По Вашему мнению, что из нижеперечисленного может составить конкуренцию родительству?» Главными факторами, препятствующими созданию семьи, названы учеба или работа (73,80 %), материальное состояние (68,98 %), состояние здоровья (65,58 %), независимость (23,80 %). Такие ответы обуславливают необходимость информирования молодежи о возможных мерах социальной поддержки со стороны государства, а также снятия стигмы с родительства как окончания профессионального и личного развития человека (рис. 9).

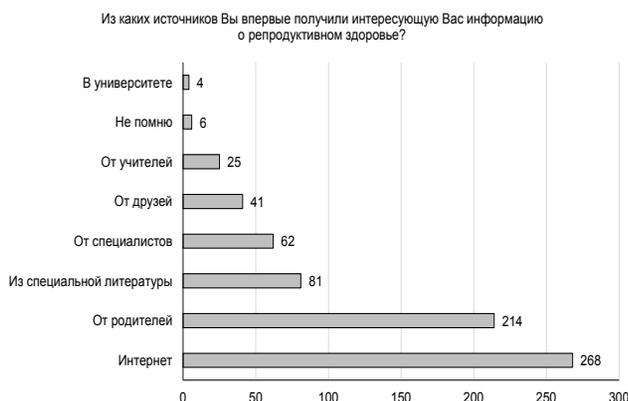


Рис. 11. Источники получения информации о репродуктивном здоровье

Fig. 11. Sources of information about reproductive health

Среди ценностных ориентиров молодежи по результатам опроса семья занимает 3-е место (54,96 %), уступая место материальному благополучию (68,13 %) и здоровью (82,58 %), опережая карьеру (43,63 %), свободу (28,05 %) и занятие любимым делом (40,1 %), что также указывает на ориентацию на ответственное отношение к родительству, стремление к здоровьесберегающему образу жизни и социальному благополучию. При этом более половины опрошиваемых при принятии решения предпочитали ориентироваться на собственное мнение (54,82 %), что говорит о внутреннем локусе контроля при принятии решений, сформированности навыков так называемого ассертивного поведения, которые, в свою очередь, являются важным фактором сохранения репродуктивного здоровья.

Осведомленность молодежи в вопросах репродуктивного здоровья. Наибольшие затруднения в теме сохранения репродуктивного здоровья вызвали вопросы, связанные с психологической и правовой сторонами репродуктивных отношений. Свои знания о психологии репродуктивных отношений в три и менее баллов оценили 31,44 %, знания по вопросам планирования семьи 36,69 %, знания по правовым вопросам репродуктивных отношений 37,11 %, что указывает на необходимость включения в профилактические учебные программы по вопросам репродуктивного здоровья тем, связанных с психологическими факторами, влияющими на репродуктивное поведение и создание семьи, а также освещения вопросов правовой и социальной стороны создания семьи и репродуктивных отношений в целом (рис. 10).

Треть опрошенных впервые получают информацию о репродуктивном здоровье из Интернета (37,96 %), еще треть респондентов от родителей (30,31 %). Далее ответы распределились между вариантами «специальная литература» (11,47 %), «специалисты» (8,78 %), «друзья» (5,81 %). Получение информации из Интернета или от родственников и друзей, не имеющих достоверных знаний в вопросах репродуктивного здоровья, может стать



Рис. 12. Предпочитаемая форма получения информации о репродуктивном здоровье

Fig. 12. Preferred form of information about reproductive health

фактором риска заболеваний репродуктивной системы, поскольку информация, получаемая из этих источников, не всегда может быть критичной и проверенной (рис. 11).

При этом 74,5 % опрошенных считали, что наиболее удачная форма получения информации о репродуктивном здоровье — индивидуальная консультация специалиста, что отражает высокую заинтересованность молодежи в получении качественной помощи и информации. На втором месте по мнению опрошенных наиболее удачной формой получения информации являются интернет-ресурсы (42,21 %), что подчеркивает актуальность создания доступных и удобных сайтов, приложений, ресурсов, предназначенных для размещения материалов о репродуктивном здоровье (рис. 12).

Более половины опрошенных (50,28 %) считали, что информацию о репродуктивном здоровье ребенок должен получать с 10 лет, и еще 36,97 %, что эту информацию необходимо рассказывать начиная с 13-летнего возраста. Эти данные указывают на необходимость создания обучающих и профилактических материалов, адаптированных под младший подростковый возраст с учетом их возрастных особенностей, особенностей психологического и социального развития (рис. 13).

Наиболее важной информацией, по мнению респондентов, способствующей сохранению репродуктивного здоровья, являются знания, касающиеся профилактики заболеваний, передающихся половым путем и способах контрацепции (75,5 % и 69,97 % соответственно). При этом наименее полезной, по мнению опрошиваемых, является информация об учреждениях и специалистах, работающих по вопросам репродуктивного здоровья (рис. 14).

Репродуктивное здоровье у молодежи в подавляющем большинстве ассоциируется не только с отсутствием патологий репродуктивной системы, но и с будущей возможностью построения семьи, являясь важным фактором, влияющим на процесс зачатия и рождения детей.

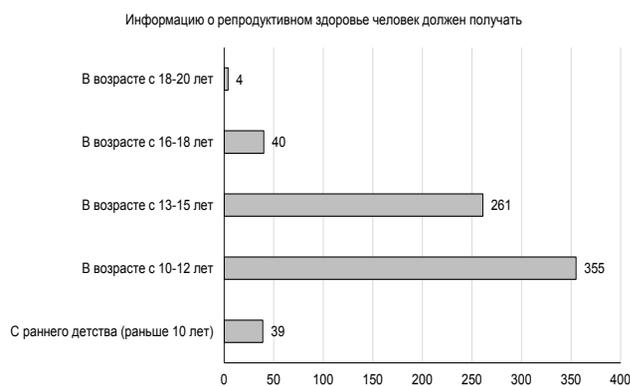


Рис. 13. Оптимальный возраст для получения информации о репродуктивном здоровье

Fig. 13. Optimal age for obtaining information about reproductive health

подавляющее большинство респондентов называют здоровьесберегающими факторами защиту себя от риска заражения ИППП, отсутствие вредных привычек, занятия спортом, ответственное отношение к планированию родительства, регулярное посещение гинеколога.

Репродуктивные установки молодых людей, как правило, носят позитивный характер.

Главными факторами вступления в репродуктивные отношения респонденты отметили доверительные отношения, самостоятельность, независимость от других (юридическая, финансовая), обоюдное стремление к созданию семьи, рождению детей, взаимные чувства, окончание учебы/наличие работы.

Для большинства респондентов осведомленность о возрасте сексуального согласия имеет важное значение.

В большей мере молодые люди опираются на собственные чувства, качество отношений с партнером при принятии решения о репродуктивных отношениях, и в меньшей мере на правовые аспекты отношений и социальные факторы.

Большинство молодежи считают оптимальным возрастом создания семьи в 25–30 лет. При этом подростки (15–17 лет) склоняются к более раннему созданию семьи в возрасте от 21 до 25 лет.

Отмечается повышение среднего возраста материнства, что является отражением предпочтения женщин создавать условия для своей экономической, социальной и культурной независимости.

В группе опрошенных более половины респондентов считают, что в современной семье должно быть не меньше двух детей. Каждый шестой — один ребенок, каждый седьмой — не менее трех детей. Интересным представляется тот факт, что 1% не планирует детей вовсе.

Полученные результаты указывают на понимание молодежью важности воспитания и участия в развитии и обучения собственных детей, ответственное отношение к будущему родительству, готовность брать на себя обязанности по воспитанию ребенка. Наиболее важным для успешности

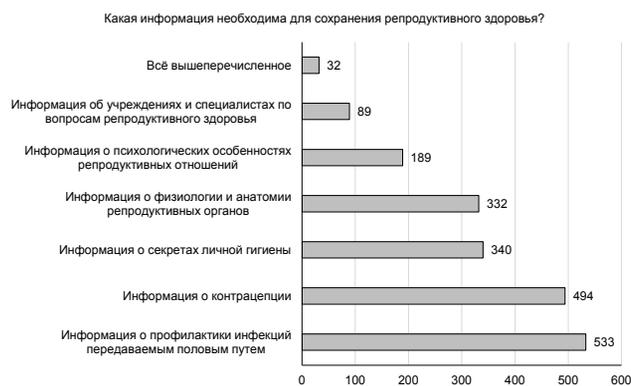


Рис. 14. Информация, необходимая для сохранения репродуктивного здоровья

Fig. 14. Information necessary for maintaining reproductive health

детей в современной семье респонденты называют обучение и воспитание детей, материальное благополучие, поддержание семейных ценностей, доверие и поддержка семьи, развитие всех членов семьи, духовное развитие детей, развитие конкурентоспособности.

Большинство опрошенных ключевыми ценностями ориентирами считают здоровье, материальное благополучие, семью, карьеру, свободу, занятие любимым делом и указывает на ориентацию ответственного отношения к родительству, стремление к здоровьесберегающему образу жизни и социальному благополучию.

Более половины опрошиваемых при принятии решения предпочитают ориентироваться на собственное мнение, что является важным фактором сохранения репродуктивного здоровья.

Каждый третий респондент оценивает свои знания по вопросам психологии репродуктивных отношений, планирования семьи, правовым вопросам репродуктивных отношений как ниже 3 из 5 баллов, что указывает на необходимость включения в профилактические программы вопросов о факторах, влияющих на репродуктивное здоровье, поведение и создание семьи.

Каждый третий респондент получает информацию о репродуктивном здоровье из Интернета, от родителей. Каждый десятый получает информацию из специальной литературы и еще меньше от специалистов, что может стать факторами риска заболеваний репродуктивной системы и позднего обращения к специалистам.

Отмечается высокая заинтересованность молодежи в получении качественной помощи и достоверной информации о репродуктивном здоровье в виде индивидуальной консультации специалиста и через интернет-ресурсы по вопросам планирования семьи, контрацепции, профилактике ИППП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что репродуктивные установки молодых людей в

большинстве носят позитивный характер, что отражается в ответственности за свое здоровье, готовности брать на себя обязанности по воспитанию, участию в развитии будущих детей.

Ориентация на ответственное отношение к родительству, стремление к здоровьесберегающему образу жизни и социальному благополучию отражает основные ценностные ориентации (здоровье, материальное благополучие, семья, карьера, свобода, занятие любимым делом). При этом важным фактором сохранения репродуктивного здоровья является ориентация на собственное мнение при принятии решения о своем здоровье.

Знания по вопросам психологии репродуктивных отношений, планирования семьи, правовым вопросам репродуктивных отношений оцениваются как недостаточные и отмечается необходимость получения достоверной информации по этим вопросам в виде индивидуальных консультаций со специалистами с раннего подросткового возраста, что позволяет предположить необходимость разработки профилактических программ с включением вопросов по охране и укреплению репродуктивного здоровья.

Интернет-ресурсы по вопросам планирования семьи, контрацепции, профилактике ИППП является важным источником получения информации, что подчеркивает актуальность создания доступных и удобных сайтов, приложений, ресурсов, предназначенных для размещения материалов о репродуктивном здоровье.

ВЫВОДЫ

1. Репродуктивные установки молодежи в целом ориентированы на здоровье, семью и ответственное родительство, что свидетельствует о высоком значении этих ценностей.

2. Недостаточный уровень знаний о правовых и психологических аспектах репродуктивных отношений подчеркивает необходимость включения данных тем в просветительские программы.

3. Основными условиями вступления в репродуктивные отношения молодежь называет доверие, взаимные чувства и стремление к семье, а не возраст или правовой статус.

4. Наиболее предпочтительными источниками информации являются интернет и родители, при низкой обращаемости к специалистам, что требует развития профессионального цифрового контента.

5. Актуальна потребность в раннем половом просвещении (с 10 – 13 лет) в доступной и интерактивной форме с учетом возрастных особенностей подростков.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернова Ж. В. Демографический резерв: Молодая семья как объект государственной политики // Женщина в российском обществе. – 2010. – № 1. – С. 23–42.
2. Ростовская Т. К., Рязанцев С. В. Социально-демографические характеристики Российской молодежи // Государственный советник. – 2015. – № 2. – С. 66–74.
3. Назарова И. Б., Зеленская М. П. Репродуктивные установки студенческой молодежи: ценностный аспект (обзор эмпирических исследований) // Вестник РУДН. Серия: Социология. – 2017. – № 4. – С. 555–567.
4. Попова Н. М., Булдаков А. А., Баширов А. А. Планирование создания семьи студентами Ижевской государственной медицинской академии в сравнении между факультетами и курсами // Современные тенденции развития науки и технологий. – Белгород, 2017.
5. Думнова Э. М. Факторы-детерминанты репродуктивных установок молодежи (на примере г. Новосибирска) // Вестник ТГПУ. – 2009. – № 9. – С. 116–119.
6. Лиманская В. О. Брачно-семейная ориентация молодежи // Партнерство цивилизаций. – 2015. – № 1–2. – С. 415–419.
7. Новгородцева А. Н., Шимаева Е. Г. Репродуктивные установки студенческой молодежи г. Екатеринбурга // Актуальные вопросы общественных наук: социология, политология, философия, история. – 2014. – № 43. – С. 9–13.
8. Пышкина А. С., Жабина У. В., Османов Э. М., Ведищев С. И. К вопросу о репродуктивных установках современной студенческой молодежи // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2011. – Т. 16, № 6–1. – С. 1532–1534.
9. Курманова А. М., Болат К. С., Попова Т. В. и др. Инновационные подходы к программам по укреплению репродуктивного здоровья студенческой молодежи: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2023. – № 4. – С. 127–135.
10. Пятунина О. И., Шубина О. А. Формирование традиционных семейных ценностей у современной студенческой молодежи // Педагогика и современность. – 2016. – № 1. – С. 71–74.
11. Козлова О. А., Секички-Павленко О. О. Модели рождаемости и репродуктивного поведения женского населения России: современные тенденции // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2020. – № 5. – С. 218–230.
12. Указ Президента Российской Федерации от 22.11.2023 № 875 «О проведении в Российской Федерации Года семьи». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202311220013> (дата обращения: 08.11.2024).
13. Указ Президента Российской Федерации от 23.01.2024 № 63 «О мерах социальной поддержки многодетных семей». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/000120240123000063>

gov.ru/document/0001202401230001 (дата обращения: 08.11.2024).

14. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202405070015> (дата обращения: 08.11.2024).

15. Страдымов Ф. И., Ипполитова М. Ф. Характеристики репродуктивных установок подростков и молодежи в возрасте до 24 лет // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения: Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 года / под ред. А. С. Симаходского, В. П. Новиковой, М. Ф. Ипполитовой. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины», 2018. – С. 77–86.

REFERENCES

- Chernova Zh. V. Demographic reserve: Young family as an object of state policy // *Woman in Russian society*. 2010;(1):23–42. (In Russ.).
- Rostovskaya T. K., Ryazantsev S. V. Socio-demographic characteristics of Russian youth // *State Counselor*. 2015(2):66–74. (In Russ.).
- Nazarova I. B., Zelenskaya M. P. Reproductive attitudes of student youth: value aspect (review of empirical studies) // *Vestnik RUDN. Series: Sociology*. 2017(4):555–567. (In Russ.).
- Popova N. M., Buldakov A. A., Bashkirov A. A. Planning of family creation by students of Izhevsk State Medical Academy in comparison between faculties and courses // *Modern trends in the development of science and technology*. Belgorod, 2017. (In Russ.).
- Dumnova E. M. Factors-determinants of reproductive attitudes of young people (on the example of Novosibirsk) // *Vestnik TSPU*. 2009(9):116–119. (In Russ.).
- Limanskaya V. O. Marriage and family orientation of young people // *Partnership of civilizations*. 2015(1–2):415–419. (In Russ.).
- Novgorodtseva A. N., Shimaeva E. G. Reproductive attitudes of student youth in Yekaterinburg // *Actual issues of social sciences: sociology, political science, philosophy, history*. 2014(43):9–13. (In Russ.).
- Pyshkina A. S., Zhabina U. V. V., Osmanov E. M. V. V. To the question of reproductive attitudes of modern student youth // *Vestnik of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences*. 2011;16(6–1):1532–1534. (In Russ.).
- Kurmanova A. M., Bolat K. C., Popova T. V. et al. Innovative approaches to programs to improve reproductive health of student youth: a review of the literature // *Reproductive Medicine*. 2023(4):127–135. (In Russ.).
- Pyatunina O. I., Shubina O. A. Formation of traditional family values in modern student youth // *Pedagogy and Modernity*. 2016(1):71–74. (In Russ.).
- Kozlova O. A., Sekitski-Pavlenko O. O. Models of fertility and reproductive behavior of the female population of Russia: current trends // *Economic and social changes: facts, trends, forecast*. 2020(5):218–230. (In Russ.).
- Decree of the President of the Russian Federation from 22.11.2023 № 875 “On holding the Year of the Family in the Russian Federation”. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202311220013> (accessed: 08.11.2024). (In Russ.).
- Decree of the President of the Russian Federation of 23.01.2024 № 63 “On measures of social support for large families”. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401230001> (accessed: 08.11.2024). (In Russ.).
- Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2024 № 309 “On the national development goals of the Russian Federation for the period up to 2030 and for the perspective up to 2036”. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202405070015> (accessed: 08.11.2024). (In Russ.).
- Stradymov F. I., Ippolitova M. F. Characteristics of reproductive attitudes of adolescents and young people under the age of 24 years // *Modern problems of adolescent medicine and reproductive health of young people. Krotin Readings: Proceedings of the 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, November 29-30, 2018* / eds by A. S. Simakhodsky, V. P. Novikova, M. F. Ippolitova. St. Petersburg: St. Petersburg Public Foundation “Support of Medicine”, 2018. P. 77–86. (In Russ.).

Информация об авторах

Ипполитова Марина Федоровна, кандидат медицинских наук, главный врач, Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювента» (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 9890-3070, ORCID: 0000-0001-7161-7196; **Беженар Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 8626-7555, ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Потапчук Алла Аскольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, проректор по воспитательной работе, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 4456-6780, ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Лулева Юлия Сергеевна**, медицинский психолог, Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювента» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-3583-7108; **Нестеров Игорь Михайлович**, кандидат медицинских наук, доцент, зав. учебной работой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), SPIN: 4158-6201 ORCID: 0000-0002-7558-7657.

Information about authors

Ippolitova Marina F., Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, Saint-Petersburg Center for Adolescent Reproductive Healthcare «Juventa» (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 9890-3070 ORCID: 0000-0001-7161-7196; **Bezhenar Vitaly F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 8626-7555, ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Potapchuk Alla A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Education, Vice-rector for Educational Work, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 4456-6780, ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Luneva Yulia S.**, Clinical Psychologist, Saint-Petersburg Center for Adolescent Reproductive Healthcare «Juventa» (Saint Petersburg, Russia), SPIN: 1927-4890, ORCID: 0009-0000-3583-7108; **Nesterov Igor M.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Educational Work of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 000-0002-7558-7657.



© А. В. Баркова, В. И. Трофимов, 2025
УДК [616.248 : 612.67-002] : 612.018
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-89-97>

А. В. Баркова, В. И. Трофимов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ВОСПАЛЕНИЕ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Поступила в редакцию 02.11.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. По крайней мере 348 млн пациентов во всем мире страдают бронхиальной астмой (БА). Установлено, что у женщин свой вклад в течение и развитие БА вносит гормональный статус, а именно женские половые гормоны, такие как эстрадиол и прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

Цель — оценить гормональный статус и показатели воспаления у женщин в менопаузе, страдающих БА.

Методы и материалы. В нашем исследовании приняла участие 71 пациентка, страдающая БА легкой и средней степени тяжести, вне обострения заболевания, в менопаузе. Контрольную группу составили 16 здоровых женщин в менопаузе. Всем обследуемым выполнялось определение уровня эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, кортизола, иммуноглобулина E, IL-1 α , IL-4 и IL-8, оксида азота (FENO), цитологическое исследование спонтанной мокроты, а также спирометрия с бронхолитиком.

Результаты. В группе больных с БА уровень эстрадиола практически в 2 раза был ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), тогда как уровень прогестерона был напротив ниже в группе контроля по сравнению с больными БА ($p < 0,05$). Уровень пролактина был практически в 2 раза ниже в изучаемой группе пациенток с БА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Выявлен более высокий уровень ФСГ в группе больных БА по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), уровни ЛГ практически не отличались в изучаемой группе и группе контроля, уровень ЛГ/ФСГ был значимо ниже в изучаемой группе больных, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Заключение. У всех пациенток по сравнению с контрольной группой уровень эстрадиола был достоверно ниже ($p < 0,05$), хотя и не выходил за рамки установленных лабораторных норм, прогестерон, напротив, был выше нормальных значений, а также значительно превышал показания контрольной группы ($p < 0,05$). Вероятно, такая гиперпрогестеронемия, не характерная для данного периода жизни женщины, наряду с относительной гиперпролактинемией может обуславливать более легкое течение БА у наших пациенток и благоприятно сказываться на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, менопауза, эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, кортизол

Для цитирования: Баркова А. В., Трофимов В. И. Гормональный статус и воспаление у женщин в менопаузе, больных бронхиальной астмой. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(1):89–97. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-89-97>.

* **Автор для связи:** Александра Викторовна Баркова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: avmiroshkina@yandex.ru.

Alexandra V. Barkova*, Vasily I. Trofimov

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

HORMONAL STATUS AND INFLAMMATION IN MENOPAUSAL WOMEN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Received 02.11.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. At least 348 million patients worldwide suffer from bronchial asthma (BA). It has been established that in women, hormonal status, namely female sex hormones such as estradiol and progesterone, prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), contributes to the course and development of BA.

The objective was to evaluate hormonal status and inflammation indices in menopausal women suffering from BA.

Methods and materials. Our study involved 71 patients suffering from mild to moderate BA, outside of exacerbation of the disease, in menopause. The control group consisted of 16 healthy menopausal women. All subjects underwent determination of the level of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, cortisol, immunoglobulin E, IL-1 α , IL-4 and IL-8, nitric oxide (FENO), cytological examination of spontaneous sputum, as well as spirometry with a bronchodilator.

Results. In the group of patients with BA, the level of estradiol was almost 2 times lower compared to the control group ($p < 0.05$), while the level of progesterone was, on the contrary, lower in the control group compared to patients with BA ($p < 0.05$). The level of prolactin was almost 2 times lower in the studied group of patients with BA compared to the control group ($p < 0.05$). A higher level of FSH was found in the group of patients with BA compared to the control group ($p < 0.05$), LH levels were practically the same in the study group and the control group, the LH/FSH level was significantly lower in the study group of patients than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. In all patients, compared to the control group, the estradiol level was significantly lower ($p < 0.05$), although it did not go beyond the established laboratory norms, progesterone, on the contrary, was higher than normal values, and also significantly exceeded the readings of the control group ($p < 0.05$). Probably, such hyperprogesteronemia, not typical for this period of a woman's life, along with relative hyperprolactinemia, can cause a milder course of BA in our patients and have a favorable effect on the prognosis of the disease.

Keywords: bronchial asthma, menopause, estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, cortisol

For citation: Barkova A. V., Trofimov V. I. Hormonal status and inflammation in menopausal women with bronchial asthma. The Scientific Notes of Pavlov University. 2025;32(1):89–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-89-97>.

* **Corresponding author:** Alexandra V. Barkova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: avmiroshkina@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одной из важнейших проблем пульмонологии и внутренней медицины в связи с распространенностью и значительным влиянием на качество жизни. Давно установлено, что заболеваемость по отдельным нозологиям у мужчин и у женщин различна, так, женщины чаще и тяжелее страдают БА [1].

Поэтому уровень половых гормонов, определяющий ключевые этапы жизни женщины (пубертатный период, беременность, климакс и старение), предполагает их важную роль в патологических изменениях структуры и функции легких [2].

С наступлением менопаузы (МП) в организме женщины происходят физиологические перемены, обусловленные угасанием функции яичников. Распространенность БА среди больных в возрасте 60 лет и старше составляет от 1,8 до 14,5 % [3]. Поздняя БА обычно имеет сразу тяжелое или средней тяжести течение, больные женщины имеют значительные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), которые быстро прогрессируют вскоре после начала заболевания.

Ведущим фактором риска развития БА у взрослых считают ожирение. Начало астмы у женщин после наступления менопаузы нередко связано с сопутствующим увеличением массы тела [4], что указывает на эндокринный механизм, такой как увеличенный эндогенный синтез эстрогенов вторичным источником, а именно жировой тканью [4].

Клинические симптомы при менопаузальной БА встречаются у 18 % женщин с отсутствием атопии. Имеют место характерные повторные синуситы, высыпания/ангиоотеки, идиосинкразия к аспирину и/или непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Также авторы отмечают у таких женщин частое исполь-

зование системных глюкокортикостероидов (ГКС) для контроля БА, выраженные обострения и более частые госпитализации [5].

Цель работы — оценить гормональный статус и показатели воспаления у женщин в менопаузе, страдающих БА.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Обследована 71 женщина с диагностированным диагнозом БА легкой и средней степени тяжести из Северо-Западного региона России в возрасте от 45 лет до 88 лет (61,00 [56,00; 68,00]), в менопаузе, европеиды, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Контрольную группу составили 16 здоровых женщин в менопаузе.

Всем женщинам проводили общеклиническое обследование, определение гормонального уровня (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, кортизол), определение уровня иммуноглобулина E (IgE), ряда цитокинов, включая провоспалительные интерлейкин (ИЛ) 1 α и ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-4 (ООО «Цитокин», Россия) методом иммуноферментного анализа, цитологическое исследование спонтанной мокроты, контроль оксида азота (FENO) в ppb прибором *ppb-graph* (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания), а также ФВД (спирограммы) с бронхолитиком вентолином (сальбутамол).

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22.0 (IBM). Уровень значимости p принимали равным 0,05. Значения p в пределах 0,051 – 0,099 расценивались как статистическая значимость на уровне тенденции. Все количественные (метрические) данные были проверены на нормальность распределения

с использованием критерия Шапиро – Уилка, учитывая размеры групп; а также на однородность дисперсии с использованием критерия Левина. Использовался дисперсионный анализ. Для сравнения групп по показателям, не соответствующим критериям нормального распределения и однородности дисперсии, использовали непараметрические критерии: критерий Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Курение было распространено у 11 % больных, стаж курения составил – 6,00 (4,00; 10,00) пачка/лет. Встречаемость профессиональных вредностей, таких как работа швеи, парикмахера, повара, составила 25 %.

При характеристике гинекологического анамнеза возраст наступления менархе составил 13,59 года, практически все (97 %) пациентки имели беременность в анамнезе. Средний возраст наступления менопаузы составил 48,47 (4,465) года. Из гинекологических заболеваний следует отметить: миома матки 27 %, эндометриоз 1 %, поликистоз и кисты яичников 1 %.

У всех пациенток было выполнено аллергологическое тестирование, по результатам которого у 83 % женщин выявлена та или иная сенсibilизация к 4 основным группам аллергенов.

При анализе параметров БА установлено, что возраст дебюта БА составил 41,45 (14,002) год. Длительность заболевания составила 20,63 (15,03) года.

Формой дебюта БА был кашлевой вариант у $1/3$ обследуемых больных, приступный вариант дебюта БА отмечен у 75 % женщин. В качестве фона первого приступа БА нами были рассмотрены: контакт с аллергеном, инфекция (чаще всего острые респираторные заболевания), стресс и состояние беременности. У 51 % пациенток фоном первого приступа послужило инфекционное заболевание верхних дыхательных путей (в 98 % – острые респираторные заболевания), контакт с аллергеном был у 23 %, в стрессовой ситуации находились 24 % больных, и такой фон первого приступа, как беременность, имел место у 3 % женщин.

У 14 % женщин были ремиссии в анамнезе заболевания. Возраст начала ремиссии был в молодом возрасте и составил 20,00 (14,75; 27,25) года, длительность ремиссии составила 16,50 (11,50; 25,75) года.

Отягощенную наследственность по БА имели 58 % больных.

При оценке очагов хронической инфекции, они выявлены у 79 % женщин. Синуситами страдали 44 %, хронический тонзиллофарингит был выявлен у 63 % женщин, хроническим циститом страдали всего 4 % пациенток, хронический пиелонефрит был диагностирован у 18 % пациенток.

Низкие дозы ИГКС в качестве базисной терапии БА были назначены 14 (20 %) больным, средние дозы ИГКС получали подавляющее большинство пациенток 56 (80 %).

При анализе дебюта БА оказалось, что у 41 женщины начало заболевания возникло до наступления менопаузы, у 10 пациенток дебют БА совпал с годом наступления менопаузы или возник в течение года после наступления менопаузы, у 20 больных дебют БА наступил после 2 лет от начала менопаузы. При этом при изучении гормонального статуса данных пациенток отличий между этими 3 группами получено не было.

Пациентки изучаемой группы были сопоставимы с группой контроля по возрасту, наличию менопаузы, отсутствию приема каких-либо системных гормональных препаратов. При оценке среднего возраста в группе больных с контрольной группой здоровых женщин он практически был одинаков, в группе пациенток с БА составил 61,00 (56,00; 65,00) лет, а в группе контроля был 59,50 (57,00; 63,75) лет. Практически все пациентки с БА имели избыточную массу тела или даже ожирение (индекс массы тела (ИМТ) 29,11 (25,64; 32,71) кг/м²), тогда как в контрольной группе все женщины были с нормальным ИМТ и лишь единичные имели избыточную массу тела (ИМТ 24,86 (22,71; 25,63) кг/м² ($p < 0,05$)).

При исследовании гормонального статуса (табл. 1) было выявлено, что в группе больных с БА уровень эстрадиола был практически в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой, тогда как уровень прогестерона был, напротив, ниже в группе контроля по сравнению с больными БА. Уровень пролактина был практически в 2 раза ниже в изучаемой группе пациенток с БА по сравнению с контрольной группой. При изучении регуляторных гормонов выявлен более высокий уровень ФСГ в группе больных БА по отношению к контрольной группе уровни ЛГ практически не отличались в изучаемой группе больных и группе контроля, уровень ЛГ/ФСГ был значимо ниже в изучаемой группе больных чем в группе контроля. Значимых различий в изучаемых группах по уровню кортизола получено не было.

Изучение показателей воспаления, таких как IL-1 и IL-8 показало, что уровень IL1 как в группе пациенток с БА, так и в группе контроля не выходил за рамки нормальных значений, тогда как ИЛ-8 был практически в 4 раза выше в группе больных с БА по сравнению с контрольной группой, где уровень ИЛ-8 не выходил за рамки нормальных значений.

Показатели ФВД у всех пациенток с БА были значимо снижены по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

При дальнейшем детальном исследовании уровней гормонов в изучаемой группе больных БА женщин и выделении подгрупп с низким, средним и высоким их уровнем достоверно была лишь следующая

Таблица 1

Гормональный статус и показатели воспаления (IL-1, IL-8) изучаемой группы с группой контроля

Table 1

Hormonal status and indicators of inflammation (IL-1, IL-8) of the studied group and the control group

Показатель	Группа с БА (n = 71)	Контрольная группа (n = 16)	Достоверность
Эстрадиол, пмоль/л	99,00 (68,00; 147,00)	198,00 (165,00; 234,25)	p<0,05
Прогестерон, нмоль/л	0,60 (0,30; 1,20)	0,40 (0,30; 0,50)	p<0,05
ФСГ, МЕ/л	57,90 (39,10; 76,60)	37,05 (30,78; 46,80)	p<0,05
ЛГ, МЕ/л	27,50 (20,50; 37,40)	29,10 (23,93; 38,03)	–
ЛГ/ФСГ	0,46 (0,35; 0,72)	0,79 (0,75; 0,87)	p<0,05
Пролактин, мМЕ/л	198,30 (142,50; 284,20)	386,90 (296,45; 410,35)	p<0,05
Кортизол, нмоль/л	296,30 (226,10; 392,30)	343,85 (225,48; 469,18)	–
IL-1, pg/ml	125,06 (74,76; 173,73)	137,16 (119,99; 159,93)	–
IL-8, pg/ml	127,70 (91,84; 205,00)	30,24 (26,35; 33,93) pg/ml	p<0,05

Таблица 2

Показатели ФВД у пациенток с БА и контрольной группы

Table 2

Respiratory function indicators in the patients with bronchial asthma and the control group

Показатель ФВД	Группа с БА (n = 71)	Контрольная группа (n = 16)	Достоверность
ОФВ1 %	93,70 (84,00; 107,60)	107,25 (99,00; 116,13)	p<0,05
Прирост ОФВ1 %	8,82 (3,71; 18,98)	3,15 (2,01; 4,07)	p<0,05
Индекс Тиффно %	91,10 (81,10; 101,00)	108,60 (102,43; 116,58)	p<0,05
Прирост индекс Тиффно %	5,32 (2,67; 9,99)	4,35 (3,38; 5,71)	–
МОС 50 %	55,80 (38,40; 98,10)	110,70 (105,15; 120,50)	p<0,05
Прирост МОС 50 %	21,98 (5,20; 41,94)	4,19 (2,78; 5,20)	p<0,05
МОС 75 %	33,00 (24,25; 63,05)	117,40 (100,93; 126,45)	p<0,05
Прирост МОС 75 %	18,18 (4,02; 54,05)	6,36 (4,05; 7,19)	p<0,05

закономерность: при увеличении уровня прогестерона увеличивался и уровень пролактина.

Все пациентки были разделены на 3 подгруппы согласно следующим уровням **пролактина**:

– в 1-ю подгруппу с более низким уровнем пролактина менее 237,3 мМЕ/л вошли 54 женщины с БА;

– 2-ю подгруппу с уровнем пролактина от 273,4 до 403,6 мМЕ/л составили 14 больных;

– в 3-ю подгруппу с более высоким уровнем пролактина более 403,7 мМЕ/л вошли 3 пациентки.

Более высокий уровень прогестерона обнаружен в 3-й подгруппе (1,50 (1,20; 2,70) нмоль/л) по сравнению с 1-й подгруппой (0,70 (0,37; 1,20) нмоль/л (p<0,05), во 2-й подгруппе уровень прогестерона составил 1,25 (0,15; 2,80) нмоль/л.

Показатели клинических анализов крови у пациенток в среднем значении не имели отклонений от нормальных величин, за исключением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), которая была незначительно >16,00 (12,00; 21,00) мм/ч. Показатели системного воспаления (уровни фибриногена и С-реактивного белка) также были в пределах нормальных значений, что подчеркивает отбор больных вне обострения заболевания. Уровень

IgE был выше нормы у 1/5 пациенток (87,35 (32,33; 185,50) МЕ/мл).

При оценке таких показателей системного воспаления, как интерлейкины (табл. 3), нами были получены следующие данные: IL-1α и IL-4 практически не выходили за рамки нормальных значений как в исследуемой группе, так и в группе контроля, а IL-8 был практически в 4 раза выше нормы и значимо превышал данный показатель в контрольной группе (p<0,05).

При дальнейшем анализе оказалось, что у лиц с ожирением (n = 39) IL-1 был в 2 раза, а IL-8 в 9 раз меньше по отношению к уровням данных интерлейкинов в группе лиц с нормальной массой тела (n = 32) (p<0,05).

При сопоставлении полученных данных с уровнями IL-1α и IL-8 в контрольной группе здоровых женщин оказалось, что они не выходят за пределы нормальных значений.

При исследовании цитологического анализа мокроты (n = 35) был установлен эозинофильный характер воспаления мокроты 20,00 (15,00; 29,00), у остальных больных на момент обследования мокроты не было.

Таблица 3

Уровни IL-1, IL-4 и IL-8 у больных с БА и в контрольной группе

Table 3

Levels of IL-1, IL-4 and IL-8 in the patients with bronchial asthma and in the control group

Показатель воспаления	Группа с БА (n = 71)	Лица с нормальным ИМТ (n = 32)	Лица с ожирением (n = 39)	Контрольная группа (n = 16)
IL-1, pg/ml	125,06 (74,76; 173,73)	183,05 (107,18; 196,34)	104,05 (67,32; 112,60)	137,16 (119,99; 159,93)
IL-4, pg/ml	2,08 (1,71; 3,13)	2,11 (1,80; 3,08)	2,00 (1,69; 3,07)	3,98 (2,02; 5,17)
IL-8, pg/ml	127,70 (91,84; 205,00)	213,04 (164,06; 312,00)	17,08 (116,04; 179,35)	30,24 (26,35; 33,93)

Все больные БА были обследованы согласно рекомендациям по трактовке уровней **оксида азота в выдыхаемом воздухе**, что позволило их разделить на 3 подгруппы:

- в 1-ю подгруппу с показателем FENO менее 25 ppb вошли 36 женщин;
- во 2-ю с показателем FENO от 25 до 50 ppb были включены 22 женщины;
- в 3-ю подгруппу с показателем FENO более 50 ppb – 13 женщин.

Были оценены различия с другими показателями воспаления, опросниками по контролю БА, показателями ФВД. В 1-й подгруппе были получены более низкие уровни IgE (107,56±17,08 МЕ/мл), которые были достоверно выше у пациенток 2-й (435,50±173,62 МЕ/мл) и 3-й подгруппы (710,22±341,06 МЕ/мл (p<0,05). Достоверной связи уровня FENO с эозинофилией крови и мокроты получено не было, эозинофилия крови в 1-й подгруппе составила 2,71±2,12 %, во 2-й – 3,52±0,70 %, а в 3-й – 7,24±1,93 %. Эозинофилия в мокроте в 1-й подгруппе была 21,52±1,76, во 2-й – 23,12±1,84, а в 3-й – 29,25±4,15. Таким образом, эозинофилия в крови и в мокроте была выше у больных 3-й группы, у которых показатели FENO были > 50 ppb.

По показателям ФВД также отмечена достоверная зависимость в виде снижения показателей индекса Тиффно, МОС 50 и МОС 75 от 1-й к 3-й подгруппам. По индексу Тиффно в 1-й подгруппе получены следующие величины 87,54±1,73, во 2-й подгруппе – 79,58±1,34, а в 3-й – 75,08±2,11 (p<0,05). Точно также снижались показатели МОС 50 и МОС 75. МОС 50 в 1-й подгруппе составил 58,43±3,27, во 2-й – 51,34±4,25, а в 3-й – 44,73±5,04 (p<0,05), МОС 75 был 46,42±3,06 в 1-й подгруппе, 38,22±4,30 во 2-й и 28,43±3,21 в 3-й (p<0,05).

Изучением патогенеза и дифференциальной диагностикой вариантов БА, а также вопросами терапии, занимаются давно.

Выявление вариантов течения БА и возможности своевременного назначения патогенетической терапии играет огромную роль в здравоохранении в связи с ее большой распространенностью и порой более трудной курабельностью среди женщин. Именно у женщин колебания уровня половых гормонов в период полового созревания, во время беременности, в разные фазы менструального цикла,

а также во время менопаузы непосредственно связаны с патогенезом БА [6].

Качество жизни женщин с наступлением менопаузы неоспоримо меняется, не только сам климактерический синдром оказывает свое влияние проявлением таким симптомов, как вазомоторные (приливы, ознобы, потливость, сердцебиение), так и эмоционально-психические, но и течение БА может меняться с наступлением менопаузы [7]. Описаны в литературе также и случаи дебюта БА, совпавшие по времени с наступлением менопаузы, такую БА многие исследователи называют поздней БА [8].

Влияние ЗГТ на течение БА изучены недостаточно, а также существуют противоположные сведения о данной терапии, как в проспективных, так и ретроспективных исследованиях. Группа ученых в 2020 г. при оценке биологических эффектов 17β-эстрадиола и прогестерона на факторы транскрипции и продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови пришла к выводу о том, что применяемая ЗГТ может незначительно повышать экспрессию GATA-3 и уровни продукции ИЛ-4 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с астмой, тем самым увеличивая тяжесть БА [9]. В 2021 г. при проведении проспективного исследования на 17-летней открытой когорте из 353 173 женщин было показано, что прием ЗГТ снижал риск развития БА у женщин в период менопаузы [10].

В нашем исследовании при тщательном клиническом и специальном гормональном обследовании 71 женщины в менопаузе также выявлены вполне определенные клинико-патогенетические особенности БА.

Так, при оценке дебюта заболевания оказалось, что наступление менопаузы совпало с развитием БА у 14 % больных, а у 28 % женщин начало заболевания наступило не менее чем через 2 года после наступления менопаузы, что подтверждает влияние гормонального фона и существования самого понятия поздней астмы.

Исследуя гормональный статус, мы выяснили, что у всех пациенток по сравнению с контрольной группой уровень эстрадиола был достоверно ниже (p<0,05), хотя и не выходил за рамки установленных лабораторных норм.

Прогестерон напротив у 65 % больных был выше нормальных значений лабораторных норм, а также

значительно превышал показания контрольной группы ($p < 0,05$).

Как известно, прогестерон обладает сродством к бета-2-адренорецепторам и, активируя их, может приводить к дилатации гладкой мускулатуры бронхов, а также способствует синтезу и секреции простагландина E₂, который также обеспечивает бронходилатирующий эффект. Оказывая противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект, прогестерон подавляет пролиферацию лимфоцитов, стимулированных митогенами и аллогенными клетками, угнетает реакции клеточной цитотоксичности, что подчеркивает его роль естественного иммунодепрессанта [11]. Вероятно, такое повышение уровня прогестерона в исследуемой группе пациенток, оказывающее противовоспалительное действие, может быть расценено как прогностически благоприятный фактор и, возможно, объясняет не тяжелое течение БА у обследуемых пациенток.

Полагают, что пролактин как полифункциональный гормон гипофиза, большинство биологических эффектов которого связаны с репродуктивной функцией, поддерживает продукцию прогестерона [12]. В нашем исследовании у пациенток с БА выявлена относительная гиперпролактинемия при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что также может быть причиной выявленной гиперпрогестеронемии. Мы проанализировали уровни пролактина по нарастанию уровня прогестерона в исследуемой группе больных и получили, что чем выше уровень прогестерона тем выше и уровень пролактина. Из литературы известно, что повышение уровня пролактина позволяет достичь оптимизации воспалительно-репаративных процессов, предупреждает их затяжное течение [12]. Такая гиперпрогестеронемия, не характерная для данного периода жизни женщины, наряду с относительной гиперпролактинемией, вероятно, может обуславливать более легкое течение БА у наших пациенток и благоприятно сказываться на прогнозе заболевания.

Уровень ФСГ в изучаемой группе пациенток, превышающий таковой в группе контроля ($p < 0,05$), можно объяснить отсутствием ингибирующего действия ГКС. Уровень ЛГ как в исследуемой группе больных, так и в группе контроля не выходил за пределы лабораторных норм. Тогда как ЛГ/ФСГ был закономерно снижен в группе пациенток с БА ($p < 0,05$) и данное соотношение, вероятно, имеет большее значение, чем отдельно взятые показатели ЛГ и ФСГ.

Уровень кортизола в изучаемой группе больных БА не превышал нормальных значений, а также был сопоставим с уровнем контрольной группы, что, возможно, связано с отсутствием ингибирующего влияния ГКС на синтез кортизола.

Доказано, что ожирение ассоциировано со многими соматическими заболеваниями, одним из которых и является бронхиальная астма, пред-

ставленная различными фенотипами. В последнее время выделяют отдельный фенотип «БА и ожирение», проявляющийся более тяжелым течением астмы и меньшей эффективностью терапии ввиду изменения воспалительного статуса [13].

Жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, вырабатывающий множество биологически активных молекул, адипокинов, которые обладают как про-, так и противовоспалительными эффектами [14]. С увеличением ИМТ наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и, наоборот, с потерей массы тела наблюдается их снижение [14].

Хроническое латентное системное воспаление при ожирении является одним из «подводных камней» патогенеза ожирения и виновником увеличения частоты встречаемости и распространенности тяжелых форм БА у пациентов с избыточной массой тела в связи с медиаторами воспаления, выделяемыми жировой тканью и активирующими иммунный ответ в легких, тем самым приводя к формированию гиперчувствительности дыхательных путей [15].

В условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянного оксидативного стресса, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии ФНО- α , осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань, что, в свою очередь, активирует и усиливает воспалительные процессы во всей жировой ткани организма и приводит к генерализации воспаления с повышением синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и др. [11].

Однако существуют исследования, в которых показана защитная роль ожирения в развитии бронхиальной астмы за счет подавления ИЛ-5 и ИЛ-17 [16].

В ходе исследования нами было выявлено, что из всей выборки обследуемых женщин у 55 % было выявлено ожирение с ИМТ > 30 кг/м². У остальных 18 % была диагностирована избыточная масса тела, нормальную массу тела имели 27 % больных.

Нами получена достоверная взаимосвязь между ожирением и показателями воспаления ($p < 0,05$). У пациенток с ожирением СОЭ была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных с нормальной массой тела, тогда как уровень ИЛ-1 α и ИЛ-8 был в 2 раза меньше по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ ($p < 0,05$). При дальнейшем анализе оказалось, что у 39 женщин, страдающих ожирением, ИЛ-1 α не выходил за рамки лабораторных норм и не превышал уровень ИЛ-1 α группы контроля, тогда как ИЛ-8 был достоверно выше контрольной группы и превышал лабораторный уровень норм в 6 раз ($p < 0,05$).

Полученные данные возможно объяснить не только вкладом жировой ткани как воспалитель-

ного процесса и рассматривать другие варианты, приводящие к росту провоспалительных цитокинов, например, гормональное влияние.

Давно известно, что воспалительный процесс при БА уникален по своей природе: стенки дыхательных путей инфильтрованы эозинофилами, макрофагами, тучными клетками и Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, которые продуцируют такие цитокины, как ИЛ-4 и др., что приводит к активации Th2-клеток воспаления и усилению синтеза IgE, который, в свою очередь, воздействуя на тучные клетки и макрофаги, становится источником цитокинов 1-й волны, таких как ИЛ-1, фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6, которые, воздействуя на эпителиальные клетки, приводят к высвобождению медиаторов 2-й волны (ГМ-КСФ, ИЛ-8, RANTES), что вызывает воспалительный ответ и активацию клеток воспаления, например, эозинофилов, которые сами синтезируют цитокины [17].

То, что ИЛ-4 во всей выборке оставался в диапазоне нормальных значений и был сопоставим с таковым группы контроля, может являться подтверждением отбора больных в стадии ремиссии заболевания, а также указывает на то, что с возрастом характер воспаления меняется с аллергического на преобладание инфекционно зависимого.

Однако эозинофильный характер воспаления в бронхах по данным проанализированных цитогрмм мокроты был установлен практически у всех обследуемых больных, что можно рассматривать как одну из причин повышения провоспалительных цитокинов. В проводимых исследованиях доказана выработка ИЛ-1 α и других провоспалительных цитокинов эозинофилами человека [18]. Это говорит о том, что эозинофил обладает способностью функционировать как антигенпрезентирующая клетка, что было продемонстрировано на мышиных моделях аллергического воспаления и, накапливаясь в дыхательных путях, после воздействия аллергена способны экспрессировать GM-CSF, ИЛ-5, CXCL8/ИЛ-8 и CCL11/эотаксин [18].

В последних исследованиях наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой показали диагностическую значимость интерлейкина-8 как прогностического маркера продолжительности приступного периода бронхиальной астмы, способного участвовать в развитии воспаления дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей [19].

Выявленное значимое повышение ИЛ-8, особенно у больных с нормальным индексом массы тела, вероятно, говорит о недостаточной противовоспалительной терапии у данных больных, а также, возможно, связано с провоспалительным действием некоторых половых гормонов.

Так, при изучении ИЛ-8 в группе пациенток с БА было достоверное его повышение по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($p < 0,05$).

Респираторная система занимает особое место по возможности протекания процессов свободнорадикального окисления [18, 20], так как здесь непосредственно осуществляется контакт тканей с кислородом — инициатором и участником окисления, проникающим через альвеолярные мембраны.

В ткани легких оксид азота синтезируется практически всеми типами клеток: эпителиоцитами, эндотелиальными клетками легочных и бронхиальных артерий и вен, тучными клетками, нейтрофилами, макрофагами, миоцитами гладкой мускулатуры бронхов и легочных артерий и др. и как межклеточный медиатор способствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в дыхательных путях [20].

Установлено, что уровень оксида азота является маркером атопического воспаления при БА, когда происходит нарушение оксидативного статуса, которое проявляется, в частности, изменением метаболизма оксида азота в респираторном тракте. Коррекция данных нарушений возможна посредством приема препаратов с антиоксидантными свойствами, среди которых наиболее изученным является N-ацетилцистеин, обладающий как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью [20]. В нашем исследовании все больные были обследованы согласно рекомендациям по трактовке уровней оксида азота в выдыхаемом воздухе и получены следующие результаты: при более низких уровнях оксида азота были выявлены и самые низкие уровни IgE ($p < 0,05$), а также получены более высокие уровни эозинофилии крови и мокроты у пациенток при повышении показателей FENO. При исследовании ФВД также получено достоверное снижение таких показателей, как индекс Тиффно, МОС 50 и МОС75 на фоне роста FENO, что подчеркивает наличие воспалительного процесса у ряда больных и требует назначения соответствующей патогенетической терапии, в том числе и антиоксидантной, поэтому в терапевтическую практику желательно включать и такое простое исследование, как определение FENO в выдыхаемом воздухе.

ВЫВОДЫ

1. У 42 % пациенток, страдающих БА, дебют заболевания наступил в год наступления менопаузы или в течение 2 лет после наступления менопаузы, что подчеркивает роль меняющегося гормонального статуса как одного из возможных триггерных механизмов начала заболевания.

2. Выявленную относительную гиперпрогестеронемию на фоне относительной гиперпролактинемии и относительной гипострогемии возможно расценивать в качестве благоприятного прогностического фона для течения бронхиальной астмы.

3. Такие прогностические маркеры воспаления, как ИЛ-8 и оксид азота в выдыхаемом воздухе,

указывают на сохраняющееся хроническое воспаление в фазу ремиссии БА и, возможно, требуют назначения целенаправленной антицитокиновой и антиоксидантной терапии.

В завершение отметим, что в фазу ремиссии заболевания сохраняются признаки как местного, так и системного воспаления, поддерживаемые разнообразием патогенетических механизмов, в том числе важную роль в поддержании данного воспаления вносят и половые гормоны, уровни которых следует определять для оценки их вклада в поддержание и развитие БА.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А. С., Фесенко О. В., Леонова Е. А. и др. Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 20. – С. 6–11. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11>.

2. Harvey B. J., McElvaney N. G. Sex differences in airway disease. – P. estrogen and airway surface liquid dynamics // *Biol Sex Differ.* – 2024. – Vol. 15. – P. 56. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00633-z>.

3. Емельянов А. В., Лешенкова Е. В., Сергеева Г. Р. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте: особенности диагностики и лечения // *Фарматека.* – 2020. – № 4. – С. 85–94. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.85-94>.

4. Han Y.-Y., Forno E., Celedón J. C. Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. Adults // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 2. – P. 158–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0996OC>.

5. Zaibi H., Touil A., Fessi R. et al. Asthma in Menopausal Women. – P. Clinical and Functional Particularities // *Tanafos.* – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 216–222. PMID: 33815542; PMID: PMC8008417.

6. Chowdhury N. U., Guntur V. P., Newcomb D. C., Wechsler M. E. Sex and gender in asthma // *Eur Respir Rev.* – 2021. – Vol. 30, № 162. – P. 210067. <https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>.

7. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147. – P. 1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

8. Nwaru B. I., Shah S. A., Tibble H. et al. Hormone replacement therapy and risk of severe asthma exacerbation in perimenopausal and postmenopausal women: 17-year national cohort study // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 2751–2760.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.052>.

9. Samimi L. N., Fallahpour M., Khoshmirsafa M. et al. The impact of 17 β -estradiol and progesterone therapy on peripheral blood mononuclear cells of asthmatic patients // *Mol Biol Rep.* – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 297–306. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06046-6>.

10. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 147, № 5. – P. 1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

11. Hellberg S., Raffetseder J., Rundquist O. et al. Progesterone Dampens Immune Responses in *In Vitro* Activated CD4⁺ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 672168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672168>.

12. Kodogo V., Azibani F., Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, № 8. – P. 831–846. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01441-x>. PMID: 30806769.

13. Маркова Т. Н., Фомина Д. С., Костенко А. А., Бобринкова Е. Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза // *Профилактическая медицина.* – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 126–132. <https://doi.org/10.17116/profmed202023041126>.

14. Ren Y., Zhao H., Yin C. et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>. PMID: 35909571; PMID: PMC9329830.

15. Dixon A. E., Que L. G. Obesity and Asthma // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 43, № 5. – P. 662–674. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742384>. PMID: 35176784.

16. Papaporfyrion A., Bartziokas K., Papachatzopoulou E. et al. Effects of menopause and fat mass in asthmatic inflammation // *J Asthma.* – 2024. – Vol. 61, № 11. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2362859>.

17. Bradding P., Porsbjerg C., Côté A. et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium // *J Allergy Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 153, № 5. – P. 1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.011>. PMID. – P. 38395082.

18. Oppenheimer J., Hoyte F. C. L., Phipatanakul W. et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2022. – Vol. 129, № 2. – P. 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>. PMID. – P. 35272048.

19. Faegqali Jan M., Muneer Al-Khafaji H., Hasan Al-Saadi B., Aneed Al-Saedi M. K. Assessment of Interleukin-8 in Bronchial Asthma in Iraq // *Arch Razi Inst.* – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 913–923. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355733.1712>. PMID: 35096327; PMID: PMC8791003.

20. Maniscalco M., Fuschillo S., Mormile I. et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases // *Cells.* – 2023. – Vol. 12, № 21. – P. 2518. <https://doi.org/10.3390/cells12212518>. PMID: 37947596; PMID: PMC10649630.

REFERENCES

1. Belousov A.S., Fesenko O.V., Leonova E.A. et al. Gender differences in inflammation mechanisms and modern

possibilities of their correction // Effective pharmacotherapy. 2023; 19(20): 6–11. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11>.

2. Harvey B. J., McElvaney N. G. Sex differences in airway disease: estrogen and airway surface liquid dynamics // Biol Sex Differ. 2024;15:56. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00633-z>.

3. Emelianov A. V., Leshenkova E. V., Sergeeva G. R. Bronchial asthma in the elderly and senile age: features of diagnosis and treatment // Pharmateka Magazine. 2020;(5):85–94. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.85-94>.

4. Han Y.-Y., Forno E., Celedón J. C. Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. Adults // Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(2):158–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0996OC>.

5. Zaibi H., Touil A., Fessi R. et al. Asthma in Menopausal Women: Clinical and Functional Particularities // Tanaffos. 2020;19(3):216–222. PMID: 33815542; PMCID: PMC8008417.

6. Chowdhury N. U., Guntur V. P., Newcomb D. C., Wechsler M. E. Sex and gender in asthma // Eur Respir Rev. 2021;30(162):210067. <https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>.

7. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // J. Allergy Clin. Immunol. 2021;147:1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

8. Nwaru B. I., Shah S. A., Tibble H. et al. Hormone replacement therapy and risk of severe asthma exacerbation in perimenopausal and postmenopausal women: 17-year national cohort study // J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(7):2751–2760.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.052>.

9. Samimi L. N., Fallahpour M., Khoshmirsafa M. et al. The impact of 17 β -estradiol and progesterone therapy on peripheral blood mononuclear cells of asthmatic patients // Mol Biol Rep. 2021;48(1):297–306. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06046-6>.

10. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // J Allergy Clin Immunol. 2021;147(5):1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

11. Hellberg S., Raffetseder J., Rundquist O. et al. Progesterone Dampens Immune Responses in *In Vitro* Activated

CD4⁺ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy // Front. Immunol. 2021;12:672168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672168>.

12. Kodogo V., Azibani F., Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review // Clin Res Cardiol. 2019;108(8):831–846. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01441-x>. PMID: 30806769.

13. Markova T. N., Fomina D. S., Kostenko A. A., Bobrikova E. N. Obesity and bronchial asthma: two diseases with common aspects of pathogenesis // Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(4):126–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023041126>.

14. Ren Y., Zhao H., Yin C. et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation // Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>. PMID: 35909571; PMCID: PMC9329830.

15. Dixon A. E., Que L. G. Obesity and Asthma // Semin Respir Crit Care Med. 2022;43(5):662–674. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742384>. PMID: 35176784.

16. Papaportfyriou A., Bartziokas K., Papachatzopoulou E. et al. Effects of menopause and fat mass in asthmatic inflammation // J Asthma. 2024;61(11)1–9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2362859>.

17. Bradding P., Porsbjerg C., Côté A. et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium // J Allergy Clin Immunol. 2024;153(5):1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.011>. PMID: 38395082.

18. Oppenheimer J., Hoyte F. C. L., Phipatanakul W. et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions // Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129(2):169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>. PMID: 35272048.

19. Faeqali Jan M., Muneer Al-Khafaji H., Hasan Al-Saadi B., Anead Al-Saedi M. K. Assessment of Interleukin-8 in Bronchial Asthma in Iraq // Arch Razi Inst. 2021;76(4):913–923. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355733.1712>. PMID: 35096327; PMCID: PMC8791003.

20. Maniscalco M., Fuschillo S., Mormile I. et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases // Cells. 2023;12(21):2518. <https://doi.org/10.3390/cells12212518>. PMID: 37947596; PMCID: PMC10649630.

Информация об авторах

Баркова Александра Викторовна, врач-пульмонолог отделения пульмонологии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0004-9943-4964; **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6430-6960, eLibrary SPIN: 1306-5645, Scopus ID: 7201729099.

Information about authors

Barkova Alexandra V., Pulmonologist of the Pulmonology Department № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0004-9943-4964; **Trofimov Vasily I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6430-6960, eLibrary SPIN: 1306-5645, Scopus ID: 7201729099.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 618.5-089.888.61 : 618.4
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-98-101>

Ю. А. Коконина^{1*}, М. Ю. Коршунов^{1,2}, У. М. Чупрун², С. Д. Чуракова²

¹ Всеволожская клиническая межрайонная больница

188643, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, г. Всеволожск, Колтушское шоссе, д. 20

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

РОДЫ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ ПОСЛЕ ПЯТИ ОПЕРАЦИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Поступила в редакцию 14.11.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

В статье представлен клинический случай первого влагалищного родоразрешения 44-летней пациентки, перенесшей ранее пять операций кесарева сечения. Роженица самостоятельно обратилась в стационар в начале второго периода родов. По данным МРТ через 2 месяца после родов толщина миометрия в области рубцов на матке варьировала от 7 до 16 мм.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, влагалищное родоразрешение

Для цитирования: Коконина Ю. А., Коршунов М. Ю., Чупрун У. М., Чуракова С. Д. Роды через естественные родовые пути после пяти операций кесарева сечения. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):98–101. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-98-101>.

* **Автор для связи:** Юлия Анатольевна Коконина, ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница», 188643, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, г. Всеволожск, Колтушское шоссе, д. 20. E-mail: julkoko@list.ru.

Julia A. Coconina^{1*}, Mikhail Yu. Korshunov^{1,2}, Uliana M. Chuprun²,
Svyatoslava D. Churakova

¹ Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital

20, Koltushskoe shosse, Leningrad Region, Vsevolozhsky District, Vsevolozhsk, Russia, 188643

² Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

VAGINAL DELIVERING AFTER FIVE CAESAREAN SECTIONS

Received 14.11.2024; accepted 25.02.2025

Summary

This article presents a clinical case of the first vaginal delivery of the 44-year-old patient, who previously had five caesarean sections. The patient arrived at the hospital during the beginning of the second stage of labor. According to an mri-test conducted two months after the delivery, the thickness of myometry in the scars area of the uterus ranged from 7 to 16 mm.

Keywords: caesarean section, uterine scar, vaginal delivery

For citation: Coconina J. A., Korshunov M. Yu., Chuprun U. M., Churakova S. D. Vaginal delivering after five caesarean sections. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(1):98–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-98-101>.

* **Corresponding author:** Julia A. Coconina, Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, 20, Koltushskoe shosse, Leningrad Region, Vsevolozhsky District, Vsevolozhsk, Russia, 188643. E-mail: julkoko@list.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Влагалищное родоразрешение женщин с рубцом на матке входит в число наиболее насущных задач современного акушерства. Гистопатические изменения миометрия в зоне рубца приводят к разрыву матки, кровотечению, эмболии околоплодными водами и гипоксии плода. Частота влагалищных родов (ВР) у пациенток с рубцом на матке составляет 1,5–15,9% [1, 2]. Доля успешных ВР при наличии рубца на матке по данным различных авторов варьирует от 50% до 85% [3, 4].

Кесарево сечение является основным оперативным вмешательством, вызывающим формирование рубца на матке. В настоящее время частота кесарева сечения в Российской Федерации достигает 30% и не имеет тенденции к снижению [5]. Клинические рекомендации, регулирующие процесс оказания медицинской помощи матери с послеоперационным рубцом на матке, указывают на необходимость избегать влагалищного родоразрешения при наличии более одного кесарева сечения в анамнезе [6]. Вместе с этим известно, что риск осложнений при плановом кесаревом сечении у данной категории пациенток существенно превышает таковой при удачной попытке влагалищного родоразрешения [7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В родильный дом ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница» 22.01.2023 г. в 04:50 самостоятельно обратилась роженица Е., 44 лет, с жалобами на регулярные схватки с 03:00 и излитие околоплодных вод с 4:00. Рост женщины — 161 см, масса тела — 72,1 кг, индекс массы тела — 27,78 кг/м² (предожирение). В анамнезе роженицы имелись сведения о наличии болезни Жильбера, желчнокаменной и мочекаменной болезни (вне обострения), ангиопатии сетчатки. В 2003 г. пациентка перенесла травму таза, в связи с чем ей проводились ушивание разрыва мочевого пузыря и фиксация крестцово-подвздошного сочленения. В 2009 г. выполнялась литотрипсия.

Менструальная функция: менструации с 16 лет по 5 дней через 25 дней, умеренные, безболезненные, регулярные. Последняя менструация 28.04.2022 г.

Половая жизнь с 18 лет. Брак — 1-й. Гинекологические заболевания — отрицает.

Репродуктивная функция: 1-я беременность в 2000 г. закончилась операцией кесарева сечения в нижнем сегменте матки в первом периоде родов в связи с начавшейся гипоксией плода. Масса плода при рождении — 3600 г / длина тела 52 см. 2-я беременность завершилась в 2005 г. операцией кесарева сечения по старому рубцу в плановом порядке. Показаниями к операции послужили рубец на матке и наличие в анамнезе травмы таза (2003 г.); плод — 3140 г / 50 см. 3-я беременность (2011 г.), 4-я (2014 г.) и 5-я (2019 г.) также были за-

кончены операцией кесарева сечения по старому рубцу в плановом порядке. Масса и рост детей при рождении составили соответственно 2750 г/48 см, 3240 г/48 см и 4250 г/54 см. Все операции проводились по старому рубцу в нижнем сегменте матки.

Настоящая беременность — 6-я. Беременная встала на учет в женскую консультацию при сроке 6 недель. Беременность протекала гладко, пациентка в госпитализации не нуждалась. В процессе наблюдения курсами в стандартных дозировках назначались: Утрожестан®, фолиевая кислота, поливитамины, Йодомарин®, Хофитол®, Канефрон®, СидерАЛ® Форте. Последний осмотр акушера-гинеколога женской консультации 17.01.2023 г. на сроке 39 недель. В этот же день в медицинской карте беременной была отмечена запись об ее отказе от плановой госпитализации. По данным ультразвукового исследования, выполненного накануне 16.01.2023 г., толщина миометрия в области рубца на матке составляла 2–3 мм. Карта беременной содержала информацию о том, что все операции кесарева сечения осуществлялись в нижнем сегменте матки, какие-либо данные о метропластике отсутствовали.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, температура тела 36,8 °С. Сердечно-сосудистая система: пульс 92 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, артериальное давление на правой руке 128/70 мм рт. ст., на левой — 129/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Легкие: дыхание везикулярное, хрипов нет. Поколачивание по пояснице безболезненное с двух сторон. Молочные железы мягкие, безболезненные. Отеков нет. Роженица указала на свободное мочеиспускание и оформленный стул, без патологических примесей. Над лоном — кожный поперечный рубец длиной 18 см, левый край которого имеет звездчатую форму, пальпация в зоне рубца вне схватки безболезненная.

Акушерский статус: живот правильной овоидной формы, увеличен в размере за счет беременной матки. Окружность живота на уровне пупка 85 см. Высота стояния дна матки над лоном 32 см. Положение продольное, предлежание головное, позиция первая, вид передний. Сердцебиение плода 140 уд./мин, ясное, ритмичное, выслушивается над лоном. Схватки регулярные, по 40–45 секунд, через 2 мин, хорошей силы. Per vaginam: раскрытие полное, головка плода в полости малого таза. Стреловидный шов в правом косом размере, малый родничок слева у лона.

Клинический диагноз:

Основной: роды 6-е, срочные быстрые, 2-й период родов. Рубец на матке после пяти кесаревых сечений (в нижнем сегменте).

Сопутствующий: болезнь Жильбера. Желчнокаменная болезнь. Хронический рецидивирующий калькулезный холецистит, фаза ремиссии. Мочекаменная болезнь. Ангиопатия сетчатки.



МРТ. T2-взвешенные изображения, сагиттальная плоскость. А — первый рубец после кесарева сечения в области перешейка матки. Ниша (С) рубца не выражена. В — второй рубец после кесарева сечения ниже перешейка с кистой и истончением

MRI-test. T2-weighted image: saggital plane. А — the first uterine scar after Caesarean Section in the isthmus of uterus zone. The niche (С) of the uterine scar is not expressed. В — the second uterine scar after Caesarean Section is below the isthmus of uterus with cyst and thinning

Оперативные вмешательства: 2000 г. — кесарево сечение; 2003 г. — ушивание разрыва мочевого пузыря и фиксация крестцово-подвздошного сочленения; 2005 г. — кесарево сечение; 2009 г. — литотрипсия; 2011, 2014 и 2019 гг. — кесарево сечение.

В 05:10 22.01.2023 г. произошли роды живым доношенным плодом мужского пола, массой 2650 г и длиной тела 49 см, с оценкой по Апгар 7 баллов. В 05:15 роженице выполнено введение 10 МЕ окситоцина внутримышечно. С появлением признаков отделения плаценты (признаки Альфельда, Кюстнера — Чукалова) в 05:45 произведена контролируемая тракция за пуповину с контртракцией матки, после чего был рожден послед: без видимых дефектов плацентарной ткани, плодные оболочки целы, пуповина длиной 70 см, без визуальных изменений.

Моча выведена катетером, светлая, 80 мл. Матка хорошо сократилась, плотная. Кровотечения нет. Продолжительность 1-го периода родов составила 1 час 50 мин, 2-го — 20 мин, 3-го — 35 мин. Общая продолжительность родов — 2 часа 45 мин.

В 07:35 был проведен осмотр мягких родовых путей: шейка матки, своды влагалища и промежность целы. Разрыв заднебоковой стенки влагалища справа ушит тремя узловыми швами (викрил 1/0). Общая кровопотеря — 228 мл.

В 08:25 было произведено наружное акушерское исследование: матка на два поперечных пальца ниже пупка, безболезненная. Выделения из поло-

вых путей кровянистые, умеренные. С целью профилактики кровотечения внутримышечно введено 10 ЕД окситоцина. По данным ультразвукового исследования органов малого таза в 09:00 22.01.2023 г.: область рубца без особенностей, данных за несостоятельность не выявлено. Жидкость в малом тазу не определяется. Послеродовый период протекал без каких-либо отклонений. Родильница была выписана домой с ребенком на пятые сутки после родов.

На 60-е сутки после родов (22.03.2023 г.) пациентка была осмотрена в условиях гинекологического кабинета. Жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Осуществляет грудное вскармливание. В зеркалах: шейка матки сформирована, эпителий не изменен, наружный зев щелевидный. Per vaginam: матка в retroflexio-versio, увеличена до 5–6 недель беременности, плотная, подвижная, безболезненная; придатки с обеих сторон не увеличены, область их безболезненна, своды влагалища свободны, инфильтратов в параметральной клетчатке нет.

По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием от 20.03.2023 г. матка находится в положении retroflexio, размеры тела матки — 65×50×79 мм (вертикальный размер × переднезадний размер × ширина). Структура миометрия неоднородная за счет умеренного расширения аркуатных вен. В миометрии передней поверхности матки выявляются два рубца (рисунок). На уровне перешейка рубец без МР-признаков несостоятельности и ниже перешейка — с истончением и кистой. Толщина миометрия в области рубцов колеблется от 7 мм (минимум), до 16 мм (максимум). Ниши их не выражены. Переходная зона имеет равномерную толщину. Толщина функционального слоя эндометрия — 7 мм. Структура шейки матки не изменена. Ширина цервикального канала — 3 мм. Контуры матки четкие и ровные. Патологические изменения в параметрии не зафиксированы. Четко прослеживаются структуры влагалища, стенки влагалища имеют достаточно равномерную ширину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентка, имеющая рубцы на матке после пяти кесаревых сечений в нижнем маточном сегменте, успешно завершила шестую беременность родами через естественные родовые пути. Данное влагалищное родоразрешение стало для нее первым. Описанная акушерская ситуация возникла спонтанно в виду позднего обращения роженицы в родовспомогательное учреждение, когда возможность запланированного кесарева сечения была исключена. Тем не менее, данный случай указывает на целесообразность поиска дополнительных критериев, позволяющих осуществлять персонализированный отбор пациенток с неоднократными оперативными вмешательствами на матке для влагалищного родоразрешения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмаков Р. Г., Баев О. Р., Пекарев О. Г. и др. Хирургическая тактика операции кесарева сечения. – М: Издательский дом «Бином». – 2019. – 82 с.
2. Леваков С. А., Боровкова Е. И., Габитова Н. А. Родоразрешение пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения // Акушерство и гинекология. – 2015. – Т. 7. – С. 5–8.
3. Guise J. M., Denman M. A., Emeis C. et al. Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, № 6. – P. 1267–78.
4. Uddin S. F., Simon A. E. Rates and success rates of trial of labor after caesarean delivery in the United States, 1990 – 2009 // Matern. Child Health J. – 2013. – Vol. 17, № 7. – P. 1309–14.
5. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1286 О направлении методического письма о внедрении классификации операции кесарева сечения М. Робсона. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72123126/?ysclid=m3da7tvonf162926374> (дата обращения: 11.11.2024).

Информация об авторах

Коконина Юлия Анатольевна, зав. родильным домом, Всеволожская клиническая межрайонная больница (г. Всеволожск, Россия), ORCID: 0009-0009-1179-5375, eLibrary SPIN: 6818-7190; **Коршунов Михаил Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-2047-8247, eLibrary SPIN: 5082-3153; **Чупрун Ульяна Михайловна**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-4987-6840; **Чуракова Святослава Дмитриевна**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-3161-0661.

Information about authors

Kokonina Julia A., Dr. Of Sci. (Med.), Head of the Maternity Hospital, Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital (Vsevolozhsk, Russia), ORCID: 0009-0009-1179-5375, eLibrary SPIN: 6818-7190; **Korshunov Mikhail Y.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department Of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-2047-8247, eLibrary SPIN: 5082-3153; **Chuprun Uliana M.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-4987-6840; **Churakova Svyatoslava D.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-3161-0661.

6. Клинические рекомендации – Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (20.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ. Москва, 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/635_1?ysclid=m3da65c3vg410402666 (дата обращения: 11.11.2024).

7. Вученович Ю. Д., Оленев А. С., Новикова В. А., Радзинский В. Е. Кесарево сечение: границы рисков и безопасности // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 93–101.

REFERENCES

1. Shmakov R. G., Baev O. R., Pekarev O. G. et al. Surgeon strategy of Caesarean section. Moscow, Binom. 2019; 82 p. (In Russ.).
2. Levakov S. A., Borovkova E. I., Gabitova N. A. Delivery of patients with scarring of the uterus after caesarean section // Akusherstvo I gynecologia. 2015;7:5–8. (In Russ.).
3. Guise J. M., Denman M. A., Emeis C. et al. Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes // Obstet. Gynecol. 2010;115(6):1267–78.
4. Uddin S. F., Simon A. E. Rates and success rates of trial of labor after caesarean delivery in the United States, 1990 – 2009 // Matern. Child Health J. 2013;17(7):1309–14.
5. Letter of Ministry of Health of Russian Federation of 19.02.2019 №15-4/И/2-1286 On sending a methodological letter on the implementation of the classification of a caesarean section M. Robson. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72123126/?ysclid=m3da7tvonf162926374> (accessed: 11.11.2024). (In Russ.).
6. Clinical recommendation – Post-operative scar on the uterus requiring medical assistance to the mother during pregnancy, baby delivering and postpartum period – 2021-2022-2023 (20.01.2023) – Stated by Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/635_1?ysclid=m3da65c3vg410402666 (accessed: 11.11.2024). (In Russ.).
7. Vuchenovich Yu. D., Olenev A. S., Novikova V. A., Radzinsky V. E. Caesarean section: risk and security boundaries // Akusherstvo I gynecologia: novosti, mneniya, obuchenie. 2019;7(3):93–101. (In Russ.).



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.316-073.432-073.755.4
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-102-106>

А. И. Яременко¹, А. Я. Разумова¹, М. А. Лайпанова^{1*}, С. И. Кутукова^{1,2},
Н. Л. Петров¹, А. А. Зубарева¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
² Городской клинический онкологический диспансер
197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая ал., 3/5

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭХО-КОНТРАСТИРОВАНИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЙ ПРОТОВОКОЙ СИСТЕМЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Поступила в редакцию 13.01.2025 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Визуализация нарушения проходимости протоковой системы слюнных желез является трудной задачей для практикующего врача. Обструкция возможна различными патологическими состояниями от конкремента до стеноза. Ультразвуковое исследование может быть первичным звеном в алгоритме диагностики слюнных желез.

Цель. Внедрение новейшего метода диагностики патологии протоковой системы околоушных слюнных желез при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с применением внутривнутрипротокового эхоконтрастного препарата на примере клинического случая.

Методы и материалы. Пациентка Л. обратилась с жалобами на увеличение левой околоушно-жевательной области при приеме пищи. Ей проведен ряд обследований, включавших УЗИ без контрастирования и без стимуляции слюноотделения на амбулаторном этапе. Конусно-лучевая компьютерная томография, совмещенная с сиалографией (КЛКТ-сиалография), диагностическая сиалоскопия, динамическая сцинтиграфия, а так же УЗИ с контрастированием протоковой системы.

Результаты. В результате проведенных исследований у пациентки была диагностирована патология Стеноноза протока левой околоушной слюнной железы. Пациентка готовится к плановому оперативному вмешательству.

Заключение. Авторами описывается клинический случай применения ультразвукового контрастного препарата при неопухольевой патологии слюнной железы. Данная методика повысила ее информативность, поэтому необходимо проведение дальнейшего исследования и накопления опыта.

Ключевые слова: эхоконтрастные препараты, околоушная слюнная железа, протоковая система, мегастенон, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Яременко А. И., Разумова А. Я., Лайпанова М. А., Кутукова С. И., Петров Н. Л., Зубарева А. А. Использование ЭХО-контрастирования как метод диагностики патологий протоковой системы слюнных желез. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):102 – 106. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-102-106>.

* **Автор для связи:** Марьям Абдуллаховна Лайпанова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alserova@yandex.ru, Lmariyam09@gmail.com.

Andrey I. Yaremenko¹, Alexandra Ya. Razumova¹, Maryam A. Laipanova^{1*},
Svetlana I. Kutukova^{1,2}, Nikolai L. Petrov¹, Anna A. Zubareva¹

¹ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
² City Clinical Oncology Dispensary
3/5, 2nd Berezovaya al., Saint Petersburg, Russia, 197022

THE USE OF ECHOCONTRASTY AS A DIAGNOSTIC METHOD FOR PATHOLOGIES OF THE DUCTAL SYSTEM OF THE SALIVARY GLANDS

Received 13.01.2025; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. Visualizing a violation of the patency of the duct system of the salivary glands is a difficult task for a medical practitioner. Obstruction is possible due to various pathological conditions from calculus to stenosis. Ultrasound examination may be the primary stage in the algorithm for diagnosing salivary glands.

The **objective** was to implement the latest diagnostic method for the pathology of the ductal system of the parotid salivary glands using ultrasound examination (ultrasound) with intraductal echocontrast agent based on a clinical case.

Methods and materials. The patient L. came with complains of enlargement of the left parotid-chewing area when eating. She underwent a number of examinations, including ultrasound without contrast and without salivation stimulation at the outpatient stage. Cone beam computed tomography combined with sialography (CBCT-sialography), diagnostic sialoscopy, dynamic scintigraphy, as well as ultrasound with contrast of the ductal system.

Results. As a result of the conducted studies, the patient was diagnosed with pathology of the Stenon duct of the left parotid salivary gland. The patient is preparing for an elective surgery.

Conclusion. The authors describe the clinical case of using ultrasound contrast agent for non-tumor pathology of the salivary gland. This method has increased its informative value. Therefore, further research and experience accumulation are necessary.

Keywords: echocontrast agent, parotid salivary gland, ductal system, megasthenon, ultrasound examination

For citation: Yaremenko A. I., Razumova A. Ya., Laipanova M. A., Kutukova S. I., Petrov N. L., Zubareva A. A. The use of echocontrast as a diagnostic method for pathologies of the ductal system of the salivary glands. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(1):102 – 106. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-102-106>.

* **Corresponding author:** Maryam A. Laipanova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alserova@yandex.ru, Lmariyam09@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Контрастный ультразвук (контрастная эхография, ультразвуковое исследование с контрастным усилением – КУУЗИ, contrast-enhanced ultrasonography – CEUS) – исследование определенного органа или системы в сочетании с внутривенным (или другим) введением в организм контрастного препарата (агента), обеспечивающего контрастное усиление визуализации (улучшение детализации структуры) определенной степени выраженности [1, 10, 13]. Данный метод исследования возможно применять при патологии печени, почек, легких, сердца, поджелудочной железы, кишечника [4, 5, 7, 8]. Преимуществом эхографии с использованием контрастного препарата является возможность непрерывного изучения зоны интереса (очага поражения) в течение всего периода исследования в режиме реального времени, а при рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением сканирование производится лишь в (или через) отдельные моменты (промежутки) времени [1].

Ультразвуковые контрастные препараты (эхоконтрасты, ЭКП) способны изменять один из трех видов взаимодействия тканей и ультразвука – поглощение, отражение или преломление. Микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диагностики представляют собой микропузырьки воздуха (или других газов), инкапсулированные в оболочку различного химического состава диаметром от 2 до 6 нм. Разница акустического импеданса между газом, выполняющим микропузырек, и окружающими его *in vivo* тканями обеспечивает усиление отраженного от таких пузырьков акустического сигнала. По данным спектрального доплеровского исследования сигнал от крови, содержащий подобный ЭКП, повышается на 27 dB [6, 15]. Доказана безопасность данного метода. Его использование возможно даже при исследовании головного мозга новорожденного, так как данный метод нерентгенологический и обладает более высокой чувствительностью, чем ультразвуковое исследование без контрастного усиления [9, 14].

Также безопасность использования ультразвукового исследования с использованием контрастных веществ подтверждена применением данного метода во время беременности во всех триместрах [12].

Применение ультразвукового исследования при нарушении проходимости протоковой системы является первичным звеном в алгоритме диагностики данной патологии. Однако не всегда удается выявить причину обструкции. Но использование эхоконтрастных веществ повышает точность ультразвуковой диагностики и помогает выявить патологию протоковой системы, в отличие от нативного УЗИ.

Применение эхоконтрастного усиления описано только при диагностике доброкачественных новообразований слюнных желез. Проведение КУУЗИ опухолей слюнных желез основано на выявлении усиленной васкуляризации в опухоли. При данном методе исследования контрастное вещество вводится и распределяется непосредственно в микроциркуляторном русле [1, 11].

Однако при анализе источников литературы выявлено, что применение данного метода при патологии протоковой системы слюнных желез не описано.

Целью нашего исследования было выявление возможностей визуализации протоковой системы при помощи ультразвукового исследования и эхоконтрастирования протоковой системы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., 47 лет, обратилась в онкологическое отделение № 8 (ЧЛХ) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава РФ с жалобами на боль и отек в левой околоушно-жевательной области при приеме пищи.

Из анамнеза было выявлено, что пациентка считает себя больной с марта 2024 г., когда при приеме пищи отметила отек и болезненность в левой околоушно-жевательной области. Обратилась к врачу-стоматологу по месту жительства, была направлена на консультацию к челюстно-лицевому хирургу. 18.09.2024 г. при повторном эпизоде отека левой околоушно-жевательной области пациентка самостоятельно обратилась на



Рис. 1. Визуализация расширения протоков системы околоушной слюнной железы слева с помощью КЛКТ-сиалографии

Fig. 1. Visualization of the dilated ductal system of the parotid salivary gland on the left using CBCT-sialography

отделение челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава РФ.

Наличие хронических заболеваний и вредных привычек пациентка отрицала.

При осмотре лицо симметричное. Кожа нормальной окраски, без патологических высыпаний. Открывание рта и глотание свободное, безболезненное. При механической стимуляции выделения слюны определялось выбухание в околоушной области слева по ходу Стенонова протока. При осмотре слизистой оболочки полости рта определялась гипертрофия и гиперемия естественного устья стенового протока, зондирование свободное, безболезненное. После зондирования при массаже левой околоушной слюнной железы в полость рта выделялась чистая слюна со слизистыми прожилками в большом количестве.

Первым этапом проведено ультразвуковое исследование без контрастного усиления, при котором выявлено компенсаторное расширение главного протока левой околоушной слюнной железы. Далее была изготовлена эхоконтрастная суспензия «Соноью» в стандартных условиях согласно действующей инструкции к препарату.

Вторым этапом проводилось бужирование и расширение устья левого протока околоушной слюнной железы, далее при помощи шприца через инъекционную камеру венфлона вводилось эхоконтрастное вещество с параллельным выполнением ультразвукового сканирования.

На ЭХО-контрастном УЗИ у данной пациентки визуализировано компенсаторное расширение протоковой системы до 7 мм по типу «мегастенона» (рис. 2), а также накопление контраста в паренхиме железы (рис. 3). После ультразвукового исследования было принято решение о проведении КЛКТ-сиалографии для подтверждения полученных данных.

При проведении КЛКТ-сиалографии определялась патологическая извитость выводного протока, неоднородное расширение его просвета до 8×12 мм — мегастенон (рис. 1), локальное сужение просвета до 2–3 мм, расширение протоков второго порядка и внутриваренхиматозное образование локусов накопления контраста — по типу кистоподобных полостей в зонах ответвления протоков второго порядка. Объем железы увеличен, отмечено накопление контрастного вещества в паренхиме железы.

Далее проводилась динамическая сцинтиграфия слюнных желез в положении пациентки, лежа на спине в носолобной проекции. Вкусовой раздражитель (раствор лимонной кислоты) введен через рот на 20-й мин исследования. Было выявлено, что реакция на вкусовой раздражитель нетипичная: после введения вкусового раздражителя происходит резкий скачок амплитуды, отражающий накопление слюнного секрета, а далее резкое падение кривой до предыдущего уровня, падения кривой не происходит (обструкция?).

При диагностической сиалоскопии под внутрипротоковой анестезии (Артикаин 1.7 — 1 карпула) слева полужестким сиалоскопом 1.1. визуализирована протоковая система. Конкрементов не обнаружено. Визуализация протоковой системы ОСЖ слева позволила выявить сужение главного протока и наличие слизистых бляшек.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения комплекса диагностических исследований пациентке был установлен диагноз: хронический сиалодохит левой околоушной слюнной железы.

Пациентке предложено хирургическое вмешательство в объеме пластики протоковой системы. На момент госпитализации пациентка от предложенного лечения отказалась, в связи с чем пациентке рекомендовано активное динамическое наблюдение у врача челюстно-лицевого хирурга и плановое хирургическое лечение в объеме пластики протоковой системы левой околоушной слюнной железы.

Нашей авторской группой были проанализированы источники литературы за период с 1989 по 2024 г. в таких источниках, как Pub Med, Google Scholar, Biomedcentral. Результаты поиска позволили выделить 148 статей, в которых есть описания использования эхоконтрастных веществ для диагностики внутренних органов, микрососудистого русла поверхностно расположенных органов и внутриваренхиматозной контрастной эхографии.

Среди проанализированных работ не было обнаружено ни одной статьи, где описывается использование эхоконтрастных веществ для диагностики протоковой системы слюнных желез, и лишь в одной статье описывается использование эхоконтрастных веществ для диагностики опухолей больших слюнных желез путем введения эхо-



Рис. 2. Визуализация расширенного Стенонова протока: УЗИ с эхоконтрастом

Fig. 2. Visualization of the dilated Stenon duct: ultrasound with echocontrast

контраста в микроциркуляторное русло железы и оцениванием накопления контраста в доброкачественном новообразовании [1].

Таким образом, внедрение и проведение дальнейших исследований эхоконтрастирования протоковой системы слюнных желез как нового эффективного метода визуализации является актуальной задачей челюстно-лицевой хирургии, поскольку ультразвуковое исследование является одним из самых доступных и безопасных методов исследования и может быть диагностическим методом первого звена. Кроме того, данное исследование можно проводить в режиме реального времени, что позволит ускорить диагностику патологии протоковой системы и начать лечебные мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере данного клинического случая мы описываем возможность использования ультразвукового исследования протоковой системы слюнных желез с контрастным усилением как диагностической методики, а также подтверждение ее эффективности при сравнении с результатами других диагностических исследований: КЛКТ-сиалографией, сцинтиграфией и сиалоскопией. На всех диагностических исследованиях нам удалось успешно выявить патологию протоковой систем, что говорит о необходимости дальнейшего изучения данной методики.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.



Рис. 3. Накопление эхоконтраста в полостях паренхимы железы

Fig. 3. Accumulation of echocontrast in the cavities of the parenchyma gland

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенча А. Н., Мозутов М. С., Пеняева Э. И. и др. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. – М.: Видар, 2015. – С. 5–117.
2. Ascenti G., Mazziotti S., Zimbaro G. et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US // Radiology. – 2007. – Vol. 243. – P. 158–165.
3. Balen F. G., Allen C. M., Lees W. R. Review ultrasound contrast agents // Clin. Radiol. – 1994. – Vol. 49. – P. 77.
4. Chiorean L., Tana C., Braden B. et al. Advantages and Limitations of Focal Liver Lesion Assessment with Ultrasound Contrast Agents: Comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Guidelines // Med Princ Pract. – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 399–407.
5. Albrecht T., Thorelius L., Solbiati L. et al. Contrast-enhanced ultrasound in clinical practice. Springer-Verlag Italy, 2005. – P. 39–49.
6. Durot I., Wilson S. R., Willmann J. K. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions // Abdom Radiol. – 2018. – Vol. 43. – P. 819–847.
7. Forsberg F., Tao Shi W. Physics of contrast microbubbles // Ultrasound contrast agents. – P. basic principles and clinical applications / Goldberg B., Raichlen J. S., Forsberg F. (eds). Dunitz, London, 2001, P. 15–23.
8. Kim A. Y., Lee M. W., Rhim H. et al. Pretreatment evaluation with contrast-enhanced ultrasonography for percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas with poor conspicuity on conventional ultrasonography // Korean J Radiol. – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 754–763.
9. Lyshchik A., Kono Y., Dietrich C. F. et al. Contrast-enhanced ultrasound of the liver. – P. technical and lexicon recommendations from the ACR CEUS LI-RADS working group // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 861–879.
10. Squires J. H., Beluk N. H., Lee V. K. et al. Feasibility and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound of the Neonatal Brain: A Prospective Study Using MRI as the Reference Standard // AJR Am J Roentgenol. – 2022. – Vol. 218, № 1. – P. 152–161. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26274>. PMID: 34286594.

11. Shpak O., Verweij M., de Jong N., Versluis M. Droplets, Bubbles and Ultrasound Interactions // *Adv Exp Med Biol.* – 2016. – Vol. 880. – P. 157–74.
12. Tian Y., Liu Z., Tan H. et al. New Aspects of Ultrasound-Mediated Targeted Delivery and Therapy for Cancer // *Int J Nanomedicine.* – 2020. – Vol. 15. – P. 401–418. <https://doi.org/10.2147/IJN.S201208>. PMID: 32021187; PMCID: PMC6982438.
13. Wilson S. R., Barr R. G. Contrast-enhanced ultrasound: the ideal contrast imaging study for pregnant patients // *Abdom Radiol.* – 2023. – Vol. 48. – P. 3553.
14. Ward M., Wu J., Chiu J. F. Ultrasound-induced cell lysis and sonoporation enhanced by contrast agents // *J Acoust Soc Am.* – 1999. – Vol. 105, № 5. – P. 2951–7. <https://doi.org/10.1121/1.426908>. PMID: 10335644.
15. Yang Z., Zhang M. B., Luo Y. K. Advances in Molecular Targeted Ultrasound Contrast Agents // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2023. – Vol. 45, № 2. – P. 298–302. (Chinese). <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.14827>. PMID: 37157079.
16. Yan J., Yin M., Foster F. S., Démoré C. E. M. Tumor Contrast Imaging with Gas Vesicles by Circumventing the Reticuloendothelial System // *Ultrasound Med Biol.* – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.ultras-medbio.2019.09.009>. PMID: 31708270.
6. Durot I., Wilson S. R., Willmann J. K. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions // *Abdom Radiol.* 2018;43:819–847.
7. Forsberg F., Tao Shi W. Physics of contrast microbubbles // *Ultrasound contrast agents: basic principles and clinical applications* / Goldberg B., Raichlen J. S., Forsberg F. (eds). Dunitz, London, 2001, p. 15–23.
8. Kim A. Y., Lee M. W., Rhim H. et al. Pretreatment evaluation with contrast-enhanced ultrasonography for percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas with poor conspicuity on conventional ultrasonography // *Korean J Radiol.* 2013;14(5):754–763.
9. Lyshchik A., Kono Y., Dietrich C. F. et al. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: technical and lexicon recommendations from the ACR CEUS LI-RADS working group // *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(4):861–879.
10. Squires J. H., Beluk N. H., Lee V. K. et al. Feasibility and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound of the Neonatal Brain: A Prospective Study Using MRI as the Reference Standard // *AJR Am J Roentgenol.* 2022;218(1):152–161. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26274>. PMID: 34286594.
11. Shpak O., Verweij M., de Jong N., Versluis M. Droplets, Bubbles and Ultrasound Interactions // *Adv Exp Med Biol.* 2016;880:157–74.
12. Tian Y., Liu Z., Tan H. et al. New Aspects of Ultrasound-Mediated Targeted Delivery and Therapy for Cancer // *Int J Nanomedicine.* 2020;15:401–418. <https://doi.org/10.2147/IJN.S201208>. PMID: 32021187; PMCID: PMC6982438.
13. Wilson S. R., Barr R. G. Contrast-enhanced ultrasound: the ideal contrast imaging study for pregnant patients // *Abdom Radiol.* 2023;48:3553.
14. Ward M., Wu J., Chiu J. F. Ultrasound-induced cell lysis and sonoporation enhanced by contrast agents // *J Acoust Soc Am.* 1999;105(5):2951–7. <https://doi.org/10.1121/1.426908>. PMID: 10335644.
15. Yang Z., Zhang M. B., Luo Y. K. Advances in Molecular Targeted Ultrasound Contrast Agents // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2023;45(2):298–302. (Chinese). <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.14827>. PMID: 37157079.
16. Yan J., Yin M., Foster F. S., Démoré C. E. M. Tumor Contrast Imaging with Gas Vesicles by Circumventing the Reticuloendothelial System // *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(2):359–368. <https://doi.org/10.1016/j.ultras-medbio.2019.09.009>. PMID: 31708270.

REFERENCES

1. Sencha A. N., Mogutov M. S., Penaeva E. I. et al. Ultrasonography with using contrast agents. Moscow, Vidar, 2015:5–117. (In Russ.)
2. Ascenti G., Mazzioti S., Zimbaro G. et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US // *Radiology.* 2007;243:158–165.
3. Balen F. G., Allen C. M., Lees W. R. Review ultrasound contrast agents // *Clin. Radiol.* 1994;49:77.
4. Chiorean L., Tana C., Braden B. et al. Advantages and Limitations of Focal Liver Lesion Assessment with Ultrasound Contrast Agents: Comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Guidelines // *Med Princ Pract.* 2016;25(5):399–407.
5. Albrecht T., Thorelius L., Solbiati L. et al. Contrast-enhanced ultrasound in clinical practice. Springer-Verlag Italy, 2005:39–49.

Информация об авторах

Яременко Андрей Ильич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Разумова Александра Ярославовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Лайпанова Марьям Абдуллаховна**, ординатор 2 года кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Кутукова Светлана Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии ФПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10, Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия); **Петров Николай Леонидович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Зубарева Анна Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Yaremenko Andrey I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Razumova Alexandra Ya.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Laipanova Maryam A.**, Resident of Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kutukova Svetlana I.**, Sci. (Med.), prof. at Dept of Maxillofacial Surgery, associate prof. at Dept of Oncology, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department № 10, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Petrov Nikolai L.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Zubareva Anna A.**, Dr. Sci. (Med.) Department of Otorhinolaryngology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующим впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев А. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, принимаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.translitteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор *С. Ф. Багненко*
Зам. главного редактора – профессор *Э. Э. Звартау*
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

• Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

• All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

• One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

• Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

• In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

• The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) – a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process – authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 – 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stated before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be con-

venient and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated into English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Урал Пресс». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77