

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№3
2025



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Реестровая запись:
серия ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

Журнал включен
Высшей аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.П. Мамаева

Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:
432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 15.09.2025.
Дата выхода в свет 30.09.2025.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 20,5. Тираж 500 экз.
Заказ № 33 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

2025

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
В.М. Баранов (Москва, Россия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
С.Е. Каторкин (Самара, Россия)
В.К. Лядов (Москва, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Ю.Д. Удалов (Димитровград, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Л.А. Балыкова (Саранск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
Е.Р. Бойко (Сыктывкар, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
В.Е. Загайнов (Нижний Новгород, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2025

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editorial office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
Naberezhnaya reki Svivagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva

Publishing office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
L. Tolstoy St., 42.

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 15.09.2025.
Date of the press 30.09.2025.

Format 60×84 1/8.
Print. page 20,5. Circulation is 500 copies.
Order No. 33 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 3

2025

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
V.M. Baranov (Moscow, Russia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
S.E. Katorkin (Samara, Russia)
V.K. Lyadov (Moscow, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
Yu.D. Udalov (Dimitrovgrad, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
L.A. Balykova (Saransk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia)
E.R. Boyko (Syktyvkar, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
V.E. Zagaynov (Nizhniy Novgorod, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Машин В.В., Белова Л.А., Киселёва А.А., Белова Н.В., Абдрахманова А.М., Белов Д.В. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.	6
Артеменков А.А. СЕНСОРНАЯ ПОЛИМОДАЛЬНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА	20
Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Ефремова Е.В. ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТАЗОЛАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПРОШЛОЕ ИЛИ БУДУЩЕЕ?.....	41
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	60
Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Меньшенина А.П., Сурикова Е.И., Моисеенко Т.И. СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН	60
Дудина М.А., Никликина А.А., Цыбочкина А.И., Комарова Е.В. ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ. МЕТААНАЛИЗ ДАННЫХ ПО РОССИИ	86
Павлова В.А., Вебер В.Р., Жмайлова С.В. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ПРИМЕРЕ ВАЛСАРТАНА И ПЕРИНДОПРИЛА	99
Балеев М.С. СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШОК В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ ПО ДАННЫМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ВРЕМЯ-РАЗРЕШЕННОГО ИМИДЖИНГА FLIM	108
Окороков О.А., Цирульников А.И., Березюк М.В., Окорокова Т.О. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБОККЛЮЗИИ УСТЬЯ КРУПНОЙ ТОЩЕКИШЕЧНОЙ ВЕТВИ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ ПРИСТЕНОЧНОГО ТРОМБОЗА	118
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	130
Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТОДИКИ УПРАВЛЯЕМОГО ДЫХАНИЯ НА СИСТЕМУ ВЕГЕТАТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЦЕМ	130
Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Викторов Д.А., Саенко Ю.В. ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ТОКСИНА MU-AGATOXIN-AA1A НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК.....	140
Каримов Д.О., Рябова Ю.В., Каримов Д.Д., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А., Хмель А.О. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПИЩЕВЫХ КОНСЕРВАНТОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА.....	154
Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ В ГОРНЫХ РАЙОНАХ ЮГА КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ: РЕСУРСНЫЙ ПОДХОД.....	165

CONTENTS

REVIEWS	6
Mashin V.V., Belova L.A., Kiseleva A.A., Belova N.V., Abdrakhmanova A.M., Belov D.V. STUDY OF NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL SYNDROMES OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN THE LONG-TERM.....	6
Artemenkov A.A. SENSORY POLYMODAL INTEGRATION OF THE HUMAN BRAIN COGNITIVE FUNCTIONS	20
Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Shiryayevskiy O.A., Efremova E.V. ACETAZOLAMIDE IN HEART FAILURE: PAST- OR FUTURE-ORIENTED TREATMENT.....	41
CLINICAL MEDICINE	60
Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Men'shenina A.P., Surikova E.I., Moiseenko T.I. MODERN CONCEPTS FOR ANTITUMOR VACCINE DESIGN	60
Dudina M.A., Niklikina A.A., Tsybochkina A.I., Komarova E.V. IMPACT OF COVID-19 ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM. DATA META-ANALYSIS FOR RUSSIA	86
Pavlova V.A., Veber V.R., Zhmaylova S.V. EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM BLOCKERS ON LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: VALSARTAN AND PERINDOPRIL THERAPY	99
Baleev M.S. COMPARISON OF METABOLIC PROCESSES IN SMALL AND LARGE INTESTINE TISSUES IN THE ACUTE SPINAL INJURY ACCORDING TO FLUORESCENCE LIFETIME IMAGING MICROSCOPY (FLIM)	108
Okorokov O.A., Tsurul'nikov A.I., Berezyuk M.V., Okorokova T.O. CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL X-RAY ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY LARGE JEJUNAL BRANCH SUBOCCLUSION IN PATIENT WITH MURAL THROMBOSIS	118
BIOLOGICAL SCIENCES	130
Odegov A.K., Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N. INFLUENCE OF CONTROLLED BREATHING TECHNIQUES ON HEART AUTONOMIC CONTROL SYSTEM	130
Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Yurova E.V., Sugak D.E., Viktorov D.A., Saenko Yu.V. EFFECT OF MU-AGATOXIN-AA1A PEPTIDE TOXIN ON THE EXPRESSION OF GENES REGULATING ISCHEMIA-REPERFUSION CELL INJURY	140
Karimov D.O., Ryabova Yu.V., Karimov D.D., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A., Khmel' A.O. HISTOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RATS EXPOSED TO FOOD PRESERVATIVES UNDER CHRONIC STRESS	154
Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G. REGIONAL CHARACTERISTICS OF ADAPTATION OF MOUNTAIN REGION POPULATION IN THE SOUTH OF THE KYRGYZ REPUBLIC: RESOURCE APPROACH.....	165

ОБЗОРЫ

УДК 616.831-001.34-008.6

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-6-19

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

В.В. Машин¹, Л.А. Белова¹, А.А. Киселёва¹, Н.В. Белова²,
А.М. Абдрахманова¹, Д.В. Белов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² ФГБ НУ «Российский центр неврологии и нейронаук», г. Москва, Россия

Закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) относится к наиболее распространенным типам повреждений и составляет до 50 % всех видов травм. В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту числа травм мозга и их утяжелению. Частота ЗЧМТ и тяжесть ее последствий придают проблеме большое социальное значение. ЗЧМТ преимущественно получает наиболее активный в социальном и трудовом отношении контингент населения – лица молодого, трудоспособного возраста. В современном мире в связи с увеличением числа вооруженных конфликтов и военных операций все более распространенным явлением становится боевая ЧМТ, приводящая к развитию посттравматического стрессового расстройства. У большинства пациентов наблюдаются краткосрочные или долгосрочные неврологические или нейропсихологические нарушения. После ЗЧМТ у 50–90 % пациентов сохраняются различные неврологические проявления или формируются новые синдромы в структуре травматической болезни головного мозга, что приводит к высокой инвалидизации (до 60 %). Основными жалобами (10–77 % случаев) в отдаленном периоде ЗЧМТ являются симптомы психоаффективного характера (астенический, депрессивный, тревожный синдромы). Место нейропсихологического исследования в клинко-инструментальном диагностическом комплексе определяется тем, что качество жизни и социальная реадaptация больных, перенесших ЗЧМТ, в значительной степени зависит от сохранности психической сферы. Целью данной статьи является анализ и обобщение последних данных зарубежной и отечественной литературы о неврологических и нейропсихологических проявлениях в отдаленном периоде ЗЧМТ.

Ключевые слова: закрытая черепно-мозговая травма, отдаленные последствия ЧМТ, неврологические и нейропсихологические нарушения.

Введение. Закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) – травматическое повреждение головного мозга, представляющее собой первичное и вторичное повреждение ткани мозга и повышение внутричерепного давления, которое ведет к временному или постоянному нарушению функции мозга [1]. Согласно статистике ВОЗ каждый год 1,5 млн человек в мире получают травмы головы. Также регистрируется рост нейротравматизма (около 2 % в год). Чаще травму головы получают лица

трудоспособного возраста, в большинстве случаев – мужчины в возрасте от 20 до 39 лет [2]. Возникающие в результате физические, психические, эмоциональные и когнитивные расстройства снижают качество жизни людей [3, 4].

Наиболее распространенной является легкая ЗЧМТ, на ее долю приходится 80–90 % от всех травм головы. К этой группе относят сотрясение головного мозга и ушиб мозга легкой степени тяжести [2].

Однако даже после травм, которые в остром периоде расцениваются как легкие, в 50–70 % случаев быстро формируют отдаленные последствия [5]. Так, через 3 мес. после перенесенного сотрясения головного мозга и ушиба головного мозга легкой степени тяжести когнитивные расстройства наблюдаются более чем у 46 % больных, после перенесенного ушиба мозга средней степени тяжести – у 82 % пострадавших. В периоде от 2 до 10 лет неврологические синдромы и расстройства психических функций наблюдаются в 90 % случаев [6]. Временная протяженность отдаленного периода при клиническом выздоровлении составляет до 2 лет, при прогрессивном течении она не ограничена [7]. Легкую ЧМТ и ее последствия часто называют скрытой эпидемией из-за их широкой распространенности, но при этом малозаметности.

Важным направлением диагностики ЗЧМТ являются нейропсихологические нарушения у пациентов с последствиями как взрывной, так и механической травмы. Актуальными являются вопросы повторной легкой ЧМТ вследствие воздействия факторов низкой и средней мощности у спортсменов и воинского контингента. Интерес представляет и изучение влияния функционального состояния организма в момент получения травмы, имеющихся заболеваний, анатомических особенностей и факторов образа жизни на течение и исход травм головы [8].

Неврологические и нейропсихологические нарушения – частые последствия ЧМТ, требующие комплексного подхода с учетом результатов неврологического и психологического обследований, батареи когнитивных и поведенческих нейропсихологических тестов, данных нейровизуализирующих и нейрофизиологических методов исследования, которые в ряде случаев необходимо проводить в динамике.

Цель исследования. Проанализировать и обобщить данные зарубежной и отечественной литературы о неврологических и нейропсихологических проявлениях в отдаленном периоде ЗЧМТ.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора изучались статьи и

опубликованные результаты исследований, размещенные в базах данных PubMed, Google Scholar, Cyberleninka, eLIBRARY.RU. Глубина архивного поиска составила 15 лет, однако предпочтение отдавалось статьям, опубликованным в последние 5 лет.

Результаты и обсуждение

Особенности повреждения при ЗЧМТ

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, возникающие после ЗЧМТ, обозначены термином «посткоммоционный (или постконтузионный) синдром», что указывает на наличие когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений. Некоторые авторы обозначают это состояние термином «травматическая энцефалопатия».

Травматическая энцефалопатия (ТЭ) – это комплекс неврологических и психологических нарушений, возникающих в остром, промежуточном или отдаленном периоде после ЗЧМТ. ТЭ обусловлена дегенеративными, дистрофическими, атрофическими и рубцовыми изменениями мозговой ткани вследствие травмы [11].

В современной науке утвердилось представление о том, что в основе патофизиологии ЗЧМТ лежат молекулярные и клеточные изменения, возникающие вследствие механического воздействия после травмы. Запускается каскад реакций, включающий в себя нарушение энергетического обмена, вегетативную дисфункцию, связанную с артериальной гипертонией и нарушением микроциркуляции. Эти изменения приводят к накоплению амилоида в головном мозге, возникает нейродегенерация и таупатия, что является одним из механизмов развития когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ЗЧМТ средней и тяжелой степени, а также повторные легкие ЗЧМТ. При однократной травме данные изменения обратимы, а при повторных и множественных травмах они носят, как правило, необратимый характер [10].

С. Chiamulera, А. Piva, W.C. Abraham отмечают, что важную роль в патогенезе ЗЧМТ играет дисфункция глутаматергических систем мозга. Физиологический процесс высвобождения глутамата и его обратного захвата

строго контролируется с целью оптимизации синаптической передачи и предотвращения эксайтотоксичности, вызванной избытком внеклеточного глутамата. Нарушение обратного захвата глутамата, приводящее к изменению синаптической передачи, способствует возникновению нарушений обучения и памяти [13].

О.С. Левин, А.Ю. Никитина в патогенезе легкой ЗЧМТ значительное внимание уделяют интенсивному выбросу провоспалительных цитокинов. Экспериментальные исследования демонстрируют связь между когнитивными и аффективными нарушениями и уровнем интенсивности нейровоспалительного процесса, а также изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера. При сотрясении головного мозга наблюдается снижение фракционной анизотропии белого вещества, особенно в области мозолистого тела, что может служить основой для ухудшения внимания. Данные функциональной нейровизуализации показывают уменьшение перфузии корковых зон, что связано с нарушениями памяти [14].

Патогенез промежуточного и отдаленного периодов ЗЧМТ характеризуется развитием локальных и дистантных деструктивно-дистрофических и репаративно-дегенеративных процессов. При благоприятном исходе наблюдается клиническое уравнивание патологических сдвигов, обусловленных ЗЧМТ. При неблагоприятном течении происходит клиническое проявление процессов, спровоцированных травмой, таких как спаячные, рубцовые, атрофические изменения, нарушения гемо- и ликвородинамики, вегетовисцеральные дисфункции, аутоиммунные реакции. В конечном итоге они могут привести к формированию травматической болезни головного мозга [9].

Даже после легкой ЗЧМТ в головном мозге длительное время сохраняются структурные и функциональные изменения, которые выявляются с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), компьютерной электроэнцефалографии, развернутого нейропсихологического

обследования и исследования вызванных потенциалов [15–17]. Прямые эффекты травмы на церебральные сосуды включают острое повреждение и структурную дегенерацию сосудистой стенки, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и снижение дилятаторной функции в ответ на изменение внутрисосудистого давления. Эти острые повреждения в дальнейшем приводят к развитию хронических вторичных изменений, характеризующихся периваскулярной астроцитарной дегенерацией, ремоделированием внеклеточного матрикса, дегенерацией гладкомышечных элементов сосудистой стенки и их окклюзией [18].

Клинические проявления

Клиническая симптоматика в отдаленном периоде ЗЧМТ либо исчезает, либо приобретает устойчивый резидуальный характер, сочетая признаки выпадения, раздражения и разобщения. Могут появляться новые неврологические проявления [8]. Симптомы, связанные с ЗЧМТ, включают не только соматические и когнитивные, но и психоаффективные нарушения, проявляющиеся в виде подавленности, повышенной тревожности и астении [19–22].

Посткоммоционный синдром (ПКС) – это состояние, возникающее у больных после легкой ЗЧМТ. ПКС проявляется головной болью, быстрой утомляемостью, нарушением сна, головокружением, раздражительностью, тревожностью, депрессией или аффективной лабильностью, изменением поведения, в частности аспонтанностью или апатией, вегетативной дисфункцией, повышенной чувствительностью к свету и звуку [14].

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся при повторных легких ЗЧМТ. Большинство случаев ХТЭ регистрируется у спортсменов, занимающихся американским футболом, боксом, регби и хоккеем, где чаще возникают травмы головного мозга легкой степени [23, 24], а также встречается у военнослужащих и больных эпилепсией [13]. Патоморфологически в нейронах и астроцитах выявляется

накопление гиперфосфорилированного тау-протеина. После цикла травм симптомы ХТЭ возникают через 8–10 лет (в среднем), хотя описаны случаи развития через 40 лет или сразу после получения травмы. Клинически при ХТЭ наблюдаются нарушения памяти и регуляторных функций. Приблизительно у половины больных выявляется снижение памяти на недавние события. На поздних стадиях болезни нарушаются речевые и зрительно-пространственные функции. Реже отмечаются тревога, апатия или биполярное расстройство [14].

На основании анализа клинических проявлений последствий ЗЧМТ выделяют следующие основные синдромы отдаленного периода: психоорганический, церебрально-очаговый, судорожный, вегетативных дисфункций, гипертензионно-гидроцефальный. Моносиндромное течение наблюдается редко, обычно у больных отмечается несколько синдромов, которые могут изменяться по характеру и степени выраженности [25].

Неврологические симптомы

Неврологические симптомы в отдаленный период травмы весьма многогранны. По результатам медицинского обследования призывников Пензенской области (422 чел. в возрасте от 18 до 27 лет.) наиболее частыми жалобами в отдаленном периоде ЗЧМТ были жалобы на цефалгию (85,3 %), головокружение (45,9 %), снижение памяти, слабость и быструю утомляемость (70,2 %), повышенную метеозависимость (60,2 %), диссомнию (49,3 %), приступы с потерей сознания, подтвержденные исследованием ЭЭГ (10 %). При объективном неврологическом осмотре присутствовала рассеянная микроочаговая симптоматика. Особенностью являлось наличие не одной изолированной жалобы, а их комплексность [25].

Причинами неврологических нарушений могут быть прямое повреждение мозга, вызванное непосредственно травмой с формированием контузионных очагов, диффузное аксональное повреждение, внутричерепная гипертензия, обычно связанная с отеком мозга, первичное или вторичное повреждение ствола мозга, субарахноидальное кровоизлияние [26].

При оценке неврологического статуса отмечаются колебания мышечного тонуса, легкая анизорефлексия и нарушения сенсорно-болевой адаптации [27].

Необходимо отметить, что одним из наиболее важных клинических симптомов, встречающихся в отдаленный период после ЗЧМТ, является цефалгия.

Посттравматическая головная боль (ПТГБ) – инвалидизирующее неврологическое расстройство, которое возникает после легкой ЗЧМТ и классифицируется как вторичная головная боль. В большинстве случаев данное клиническое проявление способно к самопроизвольной ремиссии, но некоторые пациенты испытывают постоянную головную боль, длящуюся годами и не поддающуюся терапии [28]. Исследование, проводившееся среди ветеранов боевых действий в Афганистане, Чечне и на Украине с установленным диагнозом посттравматической энцефалопатии с цефалгическим синдромом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн (г. Уфа), выявило, что хронической головной болью страдают 60 % больных, мигренью – 6 %. Кроме того, у исследуемых наблюдается снижение концентрации внимания, его истощаемость [29].

Помимо цефалгии, среди последствий ЗЧМТ, проявляющихся в отдаленном периоде, можно выделить головокружение. В 2019 г. с целью выявления причин и механизмов головокружения ученые исследовали 20 пациентов (средний возраст составил $50,6 \pm 17,3$ года) с давностью ЗЧМТ от 2 до 5 лет. После сбора анамнеза у участников было обнаружено, что их головокружение часто имело несистемный характер и провоцировалось гипервентиляцией, нахождением в замкнутых пространствах, а также усиливалось после эмоциональных перегрузок. По результатам анализа было выявлено, что одним из главных механизмов развития головокружения являются психоэмоциональные нарушения (по шкале тревоги и депрессии HADS). Головокружение в отдаленном периоде часто связано либо со стойкими неврологическими нарушениями,

либо с постурально-фобическими формами головокружения [29].

У ряда пациентов после ЗЧМТ развивается травматическая эпилепсия, которая характеризуется разнообразием клинических форм, определяемых тяжестью, характером и локализацией зоны травматического поражения головного мозга. [31]. Изучение данного последствия затруднительно ввиду того, что в некоторых случаях приступы посттравматической эпилепсии (ПТЭ) начинаются в первый год от момента ЗЧМТ, а иногда через 10 лет, у многих пациентов эпилепсия не развивается вовсе [31, 32]. Однако, по данным S. Fordington et al., риск развития посттравматической эпилепсии максимален в течение первых 2 лет после ЗЧМТ [33]. Учеными Z. Liu, Q. Chen, Z. Chen et al. была доказана связь между сроком возникновения приступов и локализацией травмы: наиболее рано приступы возникают, если очаг повреждения локализован в двигательных областях коры, позже – в височной области, в еще более отдаленный промежуток времени – в лобной и затылочной долях [34]. К прогностическим факторам риска относят наличие паренхиматозного кровоизлияния, вследствие которого накапливается гемосидерин, обладающий эпилептогенным эффектом, вдавленный перелом черепа, смещение срединных структур более чем на 5 мм, наличие субдуральной гематомы, возраст младше 5 лет, длительная посттравматическая амнезия, кома продолжительностью более 24 ч [35, 36]. Отмечаются и такие факторы риска, как повреждение твердой мозговой оболочки металлическим предметом, генетическая предрасположенность (аллель e4 апополипротеина E и аллель гаптоглобина Hp2-2) [35, 37]. По результатам исследований Н.Е. Маслова и др. существенным фактором риска является и наличие психических нарушений, в частности депрессии. При изучении депрессивного фона у больных ПТЭ с помощью шкалы Монтгомера – Асберга было выявлено преобладание депрессии умеренной степени тяжести у 80 % пациентов [32].

Синдром посттравматических вегетативных дисрегуляций

Данный синдром возникает вследствие поражения гипоталамуса, ретикулярной фор-

мации ствола мозга, неспецифических структур лобно-базальных и височно-медиобазальных отделов мозга, т.е. различных звеньев лимбической системы, включающей и надсегментарные вегетативные образования. Вегетативные дисрегуляции обозначают как синдром вегетодистонии. После ЧМТ чаще всего отмечаются вегетовисцеральные и вегетосудистые формы вегетодистонии. Клиническое течение при этом может быть перманентным или пароксизмальным и может возникать или усугубляться в зависимости от физических и эмоциональных нагрузок, метеоусловий, суточной периодики, изменений сезонных ритмов и т.д. Вегетативные нарушения проявляются преходящей артериальной гипертонией, синусовой тахикардией, брадикардией, ангиоспазмами, нарушением терморегуляции, реже – обменно-эндокринными нарушениями. В субъективном статусе отмечаются сенсорные феномены (соматалгии, сенестопатии, парестезии, феномены деперсонализации и дереализации). Обязательным для посттравматической вегетативной дисрегуляции являются нарушения вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности [40].

Нейропсихологические синдромы

После тяжелых ЗЧМТ в отдаленном периоде посттравматическая энцефалопатия характеризуется нейропсихологическими и поведенческими нарушениями, приводящими к дезадаптации в повседневной жизни и социальной сфере [41]. Проявлениями посттравматической энцефалопатии могут быть когнитивные и психические расстройства. Среди посттравматических психических дисфункций преобладают синдромы пограничного уровня – астенические, неврозоподобные, психопатоподобные [24]. Поведенческие проблемы, связанные с посттравматическим стрессовым расстройством, могут привести к социальным и профессиональным, таким как потеря работы, трудности в межличностных отношениях, сложности в семье и воспитании детей или к злоупотреблению психоактивными веществами, что способствует усилению тревожности, депрессии, осложняет течение естествен-

ного выздоровления [42, 43]. Нейропсихологический подход к диагностике и коррекции когнитивных нарушений в отечественной традиции основан на теории А.Р. Лурия (1947–1948) [44–46]. Психические функции являются сложными, иерархически организованными функциональными системами. Их отдельные звенья обеспечиваются функционированием определенных зон мозга, каждая из которых вносит свой специфический вклад в целостную работу в составе функциональной системы. Аномальное функционирование отдельных участков мозга вследствие его травматического поражения может приводить к дефициту в психических процессах, затрагивая различные уровни и звенья их обеспечения [44–49].

Частыми проявлениями нейропсихических дисфункций при ЗЧМТ являются мнестические нарушения. Они связаны либо с локальным повреждением корковых центров высших мозговых функций, либо с диффузным аксональным повреждением. В исследованиях *in vivo* с помощью диффузионной магнитно-резонансной томографии выявляются поврежденные и демиелинизированные участки глубокого белого вещества [38, 48]. Локальные очаги повреждения чаще всего определяются в лобной и височной долях. Расстройства памяти могут быть обусловлены как функциональными нарушениями в регуляторных механизмах, которые связывают лобную кору и подкорковые структуры, так и органическими поражениями (макро- и микроочаговыми) в глубинных отделах мозга, коре полушарий и их связи между собой. Эти расстройства могут затрагивать способность к запоминанию, касаться объема запечатленного материала или точности воспроизведения материала. Поражение левой височной доли сопровождается нарушением памяти, которое распространяется на вербальный материал, а поражение правой височной доли затрагивает память на невербальный зрительный, пространственный материалы [38, 39].

Нейропсихологические симптомы при ЧМТ можно разделить на три группы. К первой группе относится неспецифическое сни-

жение психической активности в виде апатичности, инактивности, инертности, заторможенности (или, наоборот, импульсивности), снижении продуктивности психической деятельности. Вторая группа представлена расстройствами сознания, проявляющимися дезориентацией в пространстве, времени, собственной личности, нарушениями эмоционально-личностной и мотивационной сфер. Третья группа включает специфические когнитивные расстройства – нарушения праксиса, гнозиса, речи, зрительно-пространственных функций, памяти и мышления [3]. Расстройства гнозиса (узнавание предметов и явлений) и праксиса (выполнение целенаправленных движений) выражены не сильно и возникают редко [41]. В отдаленном периоде травмы нарушения вызваны редуцированными нейропсихологическими синдромами, имеющими специфическую структуру и требующими избирательной коррекции. Форма и преимущественная локализация нарушений играют определяющую роль в формировании симптомокомплекса и его динамике, а степень выраженности и специфика нейропсихологических синдромов зависят от возрастных и индивидуальных особенностей больных [49].

Локальные очаги повреждения чаще всего определяются в лобной и височной долях. По результатам субтестов шкалы MMSE в группе больных с органическим нарушением отмечено достоверное снижение таких показателей, как кратковременная память, ориентация во времени и пространстве, концентрация внимания [50]. Тяжелый стресс, вызванный травмой, может негативно повлиять на гиппокамп, регулирующий механизм формирования эмоций и памяти, правильной обработки снов и воспоминаний [51–53]. У пациентов, перенесших ЧМТ, возникают жалобы на быструю утомляемость, общую слабость, снижение работоспособности, памяти и концентрации внимания, изменения эмоциональной сферы и поведенческих реакций [12, 54]. Частыми симптомами могут быть повышенная раздражительность, эмоциональная лабильность, гиперестезия, «кошмарные, цветные» сны [27]. Характерно

частое сочетание когнитивных и аффективных нарушений. У 33,3 % лиц, перенесших ЗЧМТ, обнаруживается большое депрессивное расстройство, почти у 80 % – тревожные расстройства, у 56,7 % – нарушения поведения [55]. В 2021 г. И.В. Литвиненко, А.А. Юрин, Н.О. Ушакова, Е.В. Костина опубликовали результаты обследования пациентов в отдаленном периоде легкой ЗЧМТ (более 2 мес.) с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, батареи лобной дисфункции, символично-цифрового теста, таблиц Шульте, теста 10 слов по А. Лурия и стандартного неврологического осмотра. С помощью более чувствительных методик (тест 10 слов и символично-цифровой тест) было выявлено нарушение кратковременной памяти, внимания и повышенная истощаемость при необходимости длительное время концентрироваться на

выполняемом задании. Также наблюдались повышение уровня тревожности (тест Спилбергера – Ханина), повышенный уровень астении (опросник астении MFI-20); у части больных (21 %) была диагностирована депрессия умеренной степени тяжести [20].

Заключение. Таким образом, отдаленные последствия ЗЧМТ, проявляющиеся в виде стойких нарушений, требуют дальнейшего, более глубокого изучения. Очевиден недостаток исследований, сосредоточенных на расстройствах сна и памяти, возникающих после ЗЧМТ, и на нейропсихологических синдромах. В современных условиях, травмы головы становятся все более распространенными, особенно среди военнослужащих, необходимо активизировать научные исследования, направленные на изучение и преодоление их долгосрочных последствий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Машин В.В., Белова Л.А., Киселева А.А., Белова Н.В., Абдрахманова А.М., Белов Д.В.
Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Машин В.В., Белова Л.А., Киселева А.А., Белова Н.В., Абдрахманова А.М., Белов Д.В.
Анализ и интерпретация данных: Машин В.В., Белова Л.А., Киселева А.А., Белова Н.В., Абдрахманова А.М., Белов Д.В.
Написание и редактирование текста: Машин В.В., Белова Л.А., Киселева А.А., Белова Н.В., Абдрахманова А.М., Белов Д.В.

Литература

1. Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Кенжаев Л.Т., Журакулов А.К., Наубетова С.Д., Шарапов М.М., Дурдиев Х.У. Роль тканевого калликреина в системе свертывания крови у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой. *ReFocus*. 2022; 1: 201–207.
2. Ребко А.А. Легкая черепно-мозговая травма: современный взгляд на проблему. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020; 64 (2): 21–27.
3. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма. *Вестник экстренной медицины*. 2019; 12 (2): 61–66.
4. Chauhan N.B. Chronic neurodegenerative consequences of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2014; 32 (2): 337–365.
5. Самитов Э.О. Головные боли у больных, перенесших легкую закрытую черепно-мозговую травму: клиника, диагностика, лечение. Москва; 2021. 87.
6. Шоджалилов И.Ш., Джурабекова А.Т., Абдуллаева Н.Н., Муродова Н.Б. Когнитивные и двигательные нарушения у больных с последствием черепно-мозговой травмы. *Достижения науки и образования*. 2019; 13 (54): 107–110.
7. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы. *Неврология и ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2019; 1: 56–60.
8. Bryden D.W., Tilghman J.I., Hinds S.R. 2nd. Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations. *J. Exp. Neurosci*. 2019; 13: 1179069519872213. DOI: 10.1177/1179069519872213.

9. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть III. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения. Судебная медицина. 2015; 1 (4): 34–40.
10. Kobeissy F.H. Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2015. 725.
11. Фирсов А.А., Ховряков А.В., Шмырёв В.И. Травматическая энцефалопатия. Архив внутренней медицины. 2014; 5: 29–33.
12. Никитин В.О., Литвиненко И.В., Наумов К.М., Цыган Н.М. Роль холинергической системы при нарушениях когнитивных функций и равновесия у лиц, перенесших черепно-мозговую травму в условиях боевых действий. Нервные болезни. 2024; 2: 11–16.
13. Chiamulera C., Piva A., Abraham W.C. Glutamate receptors and metaplasticity in addiction. Curr Opin Pharmacol. 2021; 56: 39–45. DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.005.
14. Левин О.С., Никитина А.Ю. Посттравматические когнитивные расстройства: возможности холинергической терапии. Клиницист. 2024; 18 (1): 88–99.
15. Evans R.W. The postconcussion syndrome: 130 years of controversy. Semin Neurol. 1994; 14 (1): 32–39. DOI: 10.1055/s-2008-1041056.
16. Hugenholtz H., Stuss D.T., Stethem L.L., Richard M.T. How long does it take to recover from a mild concussion? Neurosurgery. 1988; 22 (5): 853–858.
17. Rizzo M., Tranel D. Overview of head injury and postconcussive syndrome. In: Head Injury and Postconcussive Syndrome. New York: Churchill Livingstone; 1996.
18. Gama Sosa M.A., R. De Gasperi, D. Pryor. Low-level blast exposure induces chronic vascular remodeling, perivascular astrocytic degeneration and vascular-associated neuroinflammation. Acta neuropathol commun. 2021; 9 (1): 167. DOI: 10.1186/s40478-021-01269-5.
19. Exline J.E. Targeting the subacute progression of hippocampal cellular senescence following repetitive mild traumatic brain injury: Master's Theses in candidacy for the degree of master of science 2023. 4427: 11. URL: https://ecommons.luc.edu/luc_theses/4427/ (дата обращения: 10.01.2025).
20. Литвиненко И.В., Юрин А.А., Ушакова Н.О., Костина Е.В. Коррекция пограничных тревожных и астенических состояний в периоде последствий легкой черепно-мозговой травмы. Известия Российской военно-медицинской академии. 2021; 40 (S4): 70–74.
21. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Коломенцев С.В. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 10: 42–46.
22. Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга. Неврологический журнал. 2015; 3: 29–36.
23. Safinia C., Bershad E.M., Clark H.B., SantaCruz K., Alakbarova N. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes Involved with High-impact Sports. J Vasc Interv Neurol. 2016; 9 (2): 34–48.
24. Tharmaratnam T., Iskandar M.A., Tabobondung T.C., Tobbia I., Gopee-Ramanan P., Tabobondung T.A. Chronic Traumatic Encephalopathy in Professional American Football Players: where Are we Now? Front Neurol. 2018; 9: 445.
25. Карасева Т.А., Щербакова Д.А. Частота клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста. Инновации в диагностике и лечении пациентов с неврологическими заболеваниями. От науки к практике: материалы 2 межрегиональной научно-практической конференции. Пенза; 2019: 40–43.
26. Шмырев В., Крыжановский С. Лечение отдаленных последствий черепно-мозговой травмы. Врач. 2014; 2: 21–23.
27. Сорокина И.Б. Возможности лечения некоторых отдаленных последствий черепно-мозговой травмы. Медицинский совет. 2011; 3-4: 112–116.
28. Ashina H., Eigenbrodt A.K., Seifert T. Posttraumatic headache attributed to traumatic brain injury: classification, clinical characteristics, and treatment. Lancet Neurol. 2021; 20 (6): 460–469.
29. Ахмадеева Л.Р., Валиев В.С., Парсамян Р.Р. Цефалгия у ветеранов боевых действий, перенесших черепно-мозговую травму. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (38): 12–16.
30. Борисов А.С., Лаврик С.Ю., Шпрых В.В. Головокружение в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы. Забайкальский медицинский вестник. 2019; 3: 1–6.
31. Визило Т.Л., Власова И.В., Харькова Е.Н. Травматическая энцефалопатия: клиника и лечение. Лечащий врач. 2016; 5: 28.

32. Маслов Н.Е., Литвинова А.А., Ковалев П.С., Маслова Н.Н., Юрьева Н.В., Хамцова Е.И. Посттравматическая эпилепсия: клинические, диагностические и терапевтические особенности. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (4): 377–392. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100>.
33. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. J Neurol. 2020; 267 (10): 3105–3111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.
34. Liu Z., Chen Q., Chen Z. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2019; 77 (6): 375–380. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190071>.
35. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. Neurobiol Dis. 2019; 123: 20–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
36. Jennett B. Epilepsy and acute traumatic intracranial hematoma. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1975; 38 (4): 378–381. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.38.4.378>.
37. Rizzo M., Tranel D. Overview of head injury and postconcussive syndrome. In: Head Injury and Postconcussive Syndrome. New York: Churchill Livingstone; 1996.
38. Дзяк Л.А., Музыкина Е.В., Павлов А.И. Посттравматические мнестические нарушения. Международный неврологический журнал. 2011; 8 (46): 76–82.
39. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. Москва; 2010. 1288.
40. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. Ч. I. Дефиниции, классификация, клиническая и количественно-томографическая синдромология. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 25–29.
41. Маркин С.П. Черепно-мозговая травма в практике врача. Consilium Medicum. 2013; 15 (2): 5–10.
42. Nissen A., Cauley P., Saboonchi F. Mental health in adult refugees from Syria resettled in Norway between 2015 and 2017: a nationwide, questionnaire-based, cross-sectional prevalence study. Eur J Psychotraumatol. 2021; 12 (1): 1994218. DOI: 10.1080/20008198.2021.1994218.
43. McCarron K.K., Dasgupta M.K., Campbell C.A. Social rehabilitation for military veterans with traumatic brain injury, psychological trauma, and chronic neuropsychiatric symptoms: Intervention development and initial outcomes. Psychiatr Rehabil J. 2019; 42 (3): 296–304. DOI: 10.1037/prj0000361.
44. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Москва: АМН СССР; 1948. 236.
45. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962. 500.
46. Лурия А.Р. Восстановление функций мозга после военной травмы. Москва; 1973. 373.
47. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста. Санкт-Петербург: Питер; 2008.
48. Hayes J., Bigler E.D., Verfaellie M. Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity. J Int Neuropsychol Soc. 2016; 22 (2): 120–137. DOI: 10.1017/S1355617715000740.
49. Абдуллаева Н.Н., Касимов А.А., Бозорова С.Н., Джуманова Г.Э. Динамика состояния когнитивных функций при черепно-мозговой травме. Journal of Healthcare and Life-Science Research. 2023; 6 (2): 60–63.
50. Молчанова Ж.И. Особенности нарушения когнитивных функций в зависимости от пораженного полушария при ишемическом инсульте. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 48–54.
51. Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Шевченко О.И., Герасимов А.А., Катаманова Е.В., Лахман О.Л. Клинико-психологические особенности сочетанной травмы участников военных действий. Политравма. 2024. 2: 55–61.
52. Roberts A.L., Liu J., Lawn R.B., Jha S.C., Sumner J.A., Kang J.H. Association of posttraumatic stress disorder with accelerated cognitive decline in middle-aged women. JAMA Netw Open. 2022; 5 (6): e2217698.
53. Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., Фекличева И.В. Психологические, нейробиологические и нейроэндокринологические особенности синдрома посттравматических стрессовых расстройств. Вестник ЮрГУ. Серия «Психология». 2018; 11 (4): 73–86.
54. Браш Н.Г., Симонова Н.В., Архипова М.И., Шпинёв А.В. Оценка когнитивных функций у больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (S2): 30–31.
55. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при черепно-мозговой травме. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2019; 2: 33–43.

Авторский коллектив

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>

Киселева Ангелина Андреевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: angelinakiseleva@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-2919>.

Белова Наталья Вячеславовна – невролог, врач функциональной диагностики, заместитель руководителя Центра заболеваний системы периферической нервной, ФГБ НУ «Российский центр неврологии и нейро-наук». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: belovanv22@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>.

Абдрахманова Алина Марселевна – студент медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: abdrahmanovva78@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1142-7464>.

Белов Дмитрий Вячеславович – ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Образец цитирования

Машин В.В., Белова Л.А., Киселёва А.А., Белова Н.В., Абдрахманова А.М., Белов Д.В. Исследование неврологических и нейропсихологических синдромов в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 6–19. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-6-19.

STUDY OF NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL SYNDROMES OF CLOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY IN THE LONG-TERM

**V.V. Mashin ¹, L.A. Belova ¹, A.A. Kiseleva ¹, N.V. Belova ²,
A.M. Abdrakhmanova ¹, D.V. Belov ¹**

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Russian Center for Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia

Closed traumatic brain injury (CTBI) is one of the most common types of injuries; it accounts for up to 50 % of all types of injuries. In recent decades, there has been an increase in the number of brain injuries and their severity. CTBI frequency and severity of its consequences make problem socially significant. CTBI predominantly affects the most socially and labor-active population, namely, young, working-age individuals. In the modern world, due to the increase of armed conflicts and military operations, combat traumatic brain injury leading to the development of post-traumatic stress disorder is becoming more common. Most patients experience short-term or long-term neurological or neuropsychological impairments. After CTBI, 50–90 % of patients continue to experience various neurological manifestations. Moreover, new syndromes develop in the structure of traumatic brain disease, leading to high disability (up to 60 %). In the long-term period of CTBI, the main complaints (10–77 % of cases) are symptoms of a psychoaffective nature (asthenic, depressive, and anxiety syndromes). The place of neuropsychological research in the clinical and instrumental diagnostic complex is determined by the fact that the quality of life and social readaptation of CTBI

patients largely depends on maintaining mental health. The purpose of this article is to analyze and summarize the latest data from foreign and domestic literature on neurological and neuropsychological manifestations in the long-term period of CTBI.

Key words: closed traumatic brain injury, long-term effects of TBI, neurological and neuropsychological disorders.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Mashin V.V., Belova L.A., Kiseleva A.A., Belova N.V., Abdrakhmanova A.M., Belov D.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Mashin V.V., Belova L.A., Kiseleva A.A., Belova N.V., Abdrakhmanova A.M., Belov D.V.

Data analysis and interpretation: Mashin V.V., Belova L.A., Kiseleva A.A., Belova N.V., Abdrakhmanova A.M., Belov D.V.

Text writing and editing: Mashin V.V., Belova L.A., Kiseleva A.A., Belova N.V., Abdrakhmanova A.M., Belov D.V.

References

1. Avakov V.E., Ibragimov N.K., Kenzhaev L.T., Zhurakulov A.K., Naubetova S.D., Sharapav M.M., Durdiev Kh.U. Rol' tkanevogo kallikreina v sisteme svertyvaniya krovi u postradavshikh s zakrytoy cherepno-mozgovoy travmoy [The role of tissue kallikrein in the blood coagulation system in patients with closed traumatic brain injury]. *ReFocus*. 2022; 1: 201–207 (in Russian).
2. Rebko A.A. Legkaya cherepno-mozgovaya travma: sovremennyy vzglyad na problem [Mild traumatic brain injury: current point view on the problem]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2020; 64 (2): 21–27 (in Russian).
3. Sabirov D.M., Rosstal'naya A.L., Makhmudov M.A. Epidemiologicheskie osobennosti cherepno-mozgovogo travmatizma [Epidemiological features of traumatic brain injuries]. *Vestnik ekstretnoy meditsiny*. 2019; 12 (2): 61–66 (in Russian).
4. Chauhan N.B. Chronic neurodegenerative consequences of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2014; 32 (2): 337–365.
5. Samitov E.O. *Golovnye boli u bol'nykh, perenesshikh legkuyu zakrytuyu cherepno-mozgovuyu travmu: klinika, diagnostika, lechenie* [Headaches in patients with mild closed traumatic brain injury: clinical manifestation, diagnostics, and treatment]. Moscow; 2021. 87 (in Russian).
6. Shodzhailov I.Sh., Dzhurabekova A.T., Abdullaeva N.N., Murodova N.B. Kognitivnye i dvigatel'nye narusheniya u bol'nykh s posledstviem cherepno-mozgovoy travmy [Cognitive and motor impairments in patients with traumatic brain injury]. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2019; 13 (54): 107–110 (in Russian).
7. Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopkov V.A. Periodizatsiya klinicheskogo techeniya cherepno-mozgovoy travmy [Periodization of clinical course of traumatic brain injury]. *Nevrologiya i revmatologiya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. 2019; 1: 56–60 (in Russian).
8. Bryden D.W., Tilghman J.I., Hinds S.R. 2nd. Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations. *J. Exp. Neurosci*. 2019; 13: 1179069519872213. DOI: 10.1177/1179069519872213.
9. Likhterman L.B. Klassifikatsiya cherepno-mozgovoy travmy. Chast' III. Sлагаемые диагноза ChMT i printsipy ego postroeniya [Classification of traumatic brain injury. Part III. Components of TBI diagnosis and principles of its construction]. *Sudebnaya meditsina*. 2015; 1 (4): 34–40 (in Russian).
10. Kobeissy F.H. Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2015. 725.
11. Firsov A.A., Khovryakov A.V., Shmyrev V.I. Travmaticheskaya entsefalopatiya [Traumatic encephalopathy]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2014; 5: 29–33 (in Russian).
12. Nikishin V.O., Litvinenko I.V., Naumov K.M., Tsygan N.M. Rol' kholinergicheskoy sistemy pri narusheniyakh kognitivnykh funktsiy i ravnovesiya u lits, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu v usloviyakh boevykh deystviy [The role of the cholinergic system in cognitive and balance disorders in patients with military TBIs]. *Nervnye bolezni*. 2024; 2: 11–16 (in Russian).

13. Chiamulera C., Piva A., Abraham W.C. Glutamate receptors and metaplasticity in addiction. *Curr Opin Pharmacol.* 2021; 56: 39–45. DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.005.
14. Levin O.S., Nikitina A.Yu. Posttravmaticheskie kognitivnye rasstroystva: vozmozhnosti kholinergicheskoy terapii [Post-traumatic cognitive disorders: the cholinergic therapy options]. *Klinitsist.* 2024; 18 (1): 88–99 (in Russian).
15. Evans R.W. The postconcussion syndrome: 130 years of controversy. *Semin Neurol.* 1994; 14 (1): 32–39. DOI: 10.1055/s-2008-1041056.
16. Hugenholtz H., Stuss D.T., Stethem L.L., Richard M.T. How long does it take to recover from a mild concussion? *Neurosurgery.* 1988; 22 (5): 853–858.
17. Rizzo M., Tranel D. Overview of head injury and postconcussive syndrome. In: *Head Injury and Postconcussive Syndrome.* New York: Churchill Livingstone; 1996.
18. Gama Sosa M.A., Gasperi R. De, Pryor D. Low-level blast exposure induces chronic vascular remodeling, perivascular astrocytic degeneration and vascular-associated neuroinflammation. *Acta neuropathol commun.* 2021; 9 (1): 167. DOI: 10.1186/s40478-021-01269-5.
19. Exline J.E. *Targeting the subacute progression of hippocampal cellular senescence following repetitive mild traumatic brain injury: Master's Theses in candidacy for the degree of master of science 2023.* 4427: 11. Available at: https://ecommons.luc.edu/luc_theses/4472/ (accessed: January 10, 2025).
20. Litvinenko I.V., Yurin A.A., Ushakova N.O., Kostina E.V. Korrektsiya pogranichnykh trevozhnykh i astenicheskikh sostoyaniy v periode posledstviy legkoy cherepno-mozgovoy travmy [Correction of borderline anxiety and asthenic disorders in the period of the consequences of mild traumatic brain injury]. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2021; 40 (S4): 70–74 (in Russian).
21. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Kolomentsev S.V. Patogeneticheskie mekhanizmy travmaticheskoy bolezni golovnogogo mozga i osnovnye napravleniya ikh korrektsii [Pathogenetic mechanisms of traumatic brain disease and the main methods for their correction]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009; 10: 42–46 (in Russian).
22. Mikhaïlenko A.A., Odinak M.M., Litvinenko I.V., i dr. Nevrologicheskaya simptomatika v ostrom periode sotryaseniya golovnogogo mozga [Neurological symptoms in acute concussion]. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2015; 3: 29–36 (in Russian).
23. Safinia C., Bershad E.M., Clark H.B., SantaCruz K., Alakbarova N. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes Involved with High-impact Sports. *J Vasc Interv Neurol.* 2016; 9 (2): 34–48.
24. Tharmaratnam T., Iskandar M.A., Tabobondung T.C., Tobbia I., Gopee-Ramanan P., Tabobondung T.A. Chronic Traumatic Encephalopathy in Professional American Football Players: where Are we Now? *Front Neurol.* 2018; 9: 445.
25. Karaseva T.A., Shcherbakova D.A. Chastota klinicheskikh sindromov otdalennogo perioda cherepno-mozgovoy travmy v zavisimosti ot vida povrezhdeniy golovnogogo mozga u lits prizyvnoy voznrastu [Frequency of clinical syndromes of the remote period of traumatic brain injury depending on the type of brain damage in draft age personnel]. *Innovatsii v diagnostike i lechenii patsientov s nevrologicheskimi zabolevaniyami. Ot nauki k praktike: materialy 2 mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Innovations in diagnostics and treatment of patients with neurological diseases. From science to practice: Proceedings of the 2nd interregional science-to-practice conference]. Penza; 2019: 40–43 (in Russian).
26. Shmyrev V., Kryzhanovskiy S. Lechenie otdalennykh posledstviy cherepno-mozgovoy travmy [Treatment for long-term traumatic brain injury consequences]. *Vrach.* 2014; 2: 21–23 (in Russian).
27. Sorokina I.B. Vozmozhnosti lecheniya nekotorykh otdalennykh posledstviy cherepno-mozgovoy travmy [Possibilities of treatment for long-term traumatic brain injury consequences]. *Meditsinskiy sovet.* 2011; 3-4: 112–116 (in Russian).
28. Ashina H., Eigenbrodt A.K., Seifert T. Posttraumatic headache attributed to traumatic brain injury: classification, clinical characteristics, and treatment. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (6): 460–469.
29. Akhmadeeva L.R., Valiev V.S., Parsamyan R.R. Tsefalgiiya u veteranov boevykh deystviy, perenesskikh cherepno-mozgovuyu travmu [Headache in war veterans following traumatic brain injury]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023; 19 (38): 12–16 (in Russian).
30. Borisov A.S., Lavrik S.Yu., Shprakh V.V. Golovokruzhenie v otdalennom periode cherepno-mozgovoy travmy [Dizziness in the long-term period of traumatic brain injury]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2019; 3: 1–6 (in Russian).

31. Vizilo T.L., Vlasova I.V., Khar'kova E.N. Travmaticheskaya entsefalopatiya: klinika i lechenie [Traumatic encephalopathy: Clinical manifestation and treatment.]. *Lechashchiy vrach*. 2016; 5: 28 (in Russian).
32. Maslov N.E., Litvinova A.A., Kovalev P.S., Maslova N.N., Yur'eva N.V., Khamtsova E.I. Posttravmaticheskaya epilepsiya: klinicheskie, diagnosticheskie i terapevticheskie osobennosti [Post-traumatic epilepsy: Clinical, diagnostic and therapeutic characteristics]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2021; 13 (4): 377–392. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100> (in Russian).
33. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020; 267 (10): 3105–3111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.
34. Liu Z., Chen Q., Chen Z. Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77 (6): 375–380. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190071>.
35. Dadas A., Janigro D. Breakdown of blood brain barrier as a mechanism of post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 20–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.022>.
36. Jennett B. Epilepsy and acute traumatic intracranial hematoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1975; 38 (4): 378–381. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.38.4.378>.
37. Rizzo M., Tranel D. Overview of head injury and postconcussive syndrome. In: *Head Injury and Post-concussive Syndrome*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
38. Dzyak L.A., Miziakina E.V., Pavlov A.I. Posttravmaticheskie mnesticheskie narusheniya [Posttraumatic mnesic disorders]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2011; 8 (46): 76–82 (in Russian).
39. Belova A.N., Prokopenko S.V. *Neirokehabilitatsiya* [Neurorehabilitation]. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow; 2010. 1288 (in Russian).
40. Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Uchenie o posledstviyakh cherepno-mozgovoy travmy. Ch. I. Definitcii, klassifikatsiya, klinicheskaya i kolichestvenno-tomograficheskaya sindromologiya [The doctrine on the consequences of traumatic brain injury. Part I. Definitions, classification, clinical and quantitative tomographic syndromology]. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine*. 2021; 5: 25–29 (in Russian).
41. Markin S.P. Cherepno-mozgovaya travma v praktike vracha [Traumatic brain injury in physician practice]. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (2): 5–10 (in Russian).
42. Nissen A., Cauley P., Saboonchi F. Mental health in adult refugees from Syria resettled in Norway between 2015 and 2017: a nationwide, questionnaire-based, cross-sectional prevalence study. *Eur J Psychotraumatol*. 2021; 12 (1): 1994218. DOI: 10.1080/20008198.2021.1994218.
43. McCarron K.K., Dasgupta M.K., Campbell C.A. Social rehabilitation for military veterans with traumatic brain injury, psychological trauma, and chronic neuropsychiatric symptoms: Intervention development and initial outcomes. *Psychiatr Rehabil J*. 2019; 42 (3): 296–304. DOI: 10.1037/prj0000361.
44. Luriya A.R. *Osnovy neiropsikhologii* [Fundamentals of Neuropsychology]. Moscow: AMN SSSR; 1948. 236 (in Russian).
45. Luriya A.R. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions in men]. Moscow; 1962. 500 (in Russian).
46. Luriya A.R. *Vosstanovlenie funktsiy mozga posle voennoy travmy* [Restoring brain function after war trauma]. Moscow; 1973. 373 (in Russian).
47. Mikadze Yu.V. *Neiropsikhologiya detskogo vozrasta* [Pediatric neuropsychology]. St. Petersburg: Piter; 2008 (in Russian).
48. Hayes J., Bigler E.D., Verfaellie M. Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016; 22 (2): 120–137. DOI: 10.1017/S1355617715000740.
49. Abdullaeva N.N., Kasimov A.A., Bozorova S.N., Dzhumanova G.E. Dinamika sostoyaniya kognitivnykh funktsiy pri cherepno-mozgovoy travme [Dynamics of cognitive function state in traumatic brain injury]. *Journal of Healthcare and Life-Science Research*. 2023; 6 (2): 60–63 (in Russian).
50. Molchanova Zh.I. Osobennosti narusheniya kognitivnykh funktsiy v zavisimosti ot porazhennogo polushariya pri ishemicheskom insulte [Characteristics of cognitive dysfunctions in patients with right-side and left-side ischemic stroke]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 4: 48–54 (in Russian).
51. Vasil'eva L.S., Slivnitsyna N.V., Shevchenko O.I., Gerasimov A.A., Katamanova E.V., Lakhman O.L. Kliniko-psikhologicheskie osobennosti sochetannoy travmy uchastnikov voennykh deystviy [Clinical

- and psychological features of combined trauma in participants of military operations]. *Politravma*. 2024. 2: 55–61 (in Russian).
52. Roberts A.L., Liu J., Lawn R.B., Jha S.C., Sumner J.A., Kang J.H. Association of posttraumatic stress disorder with accelerated cognitive decline in middle-aged women. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (6): e2217698.
53. Tseylikman V.E., Tseylikman O.B., Feklicheva I.V. Psikhologicheskie, neyrobiologicheskie i neyroendokrinologicheskie osobennosti sindroma posttravmaticheskikh stressovykh rasstroystv [Psychological, neurobiological and neuroendocrinological characteristics of post-traumatic stress disorder syndrome]. *Vestnik YurGU. Seriya «Psikhologiya»*. 2018; 11 (4): 73–86 (in Russian).
54. Brash N.G., Simonova N.V., Arkhipova M.I., Shpinev A.V. Otsenka kognitivnykh funktsiy u bol'nykh v otдалennom periode cherepno-mozgovoy travmy [Assessment of cognitive functions in patients in the long-term period of traumatic brain injury]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022; 21 (S2): 30–31 (in Russian).
55. Levin O.S., Chimagomedova A.Sh. Kognitivnye narusheniya pri cherepno-mozgovoy travme [Cognitive impairment in traumatic brain injury]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2019; 2: 33–43 (in Russian).

Received February 04, 2025; accepted June 09, 2025.

Information about the authors

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Exercise Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>

Kiseleva Angelina Andreevna, Postgraduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: angelinakiseleva@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-2919>.

Belova Natal'ya Vyacheslavovna, Neurologist, Functional Diagnostician, Deputy Head of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Russian Center for Neurology and Neurosciences. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 80; e-mail: belovanv22@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>.

Abdrakhmanova Alina Marselevna, Student, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: abdrahmanovvva78@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1142-7464>.

Belov Dmitriy Vyacheslavovich, Resident, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

For citation

Mashin V.V., Belova L.A., Kiseleva A.A., Belova N.V., Abdrakhmanova A.M., Belov D.V. Issledovanie nevrologicheskikh i neyropsikhologicheskikh sindromov v otдалennom periode zakrytoy cherepno-mozgovoy travmy [Study of neurological and neuropsychological syndromes of traumatic brain injury in the long-term]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 3: 6–19. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-6-19 (in Russian).

УДК 612.821

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-20-40

СЕНСОРНАЯ ПОЛИМОДАЛЬНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

А.А. Артеменков

ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет», г. Череповец, Россия

В данной статье на основе проанализированных публикаций из научной электронной библиотеки eLibrary.RU и базы данных PubMed, находящихся в открытом доступе, сформулированы представления автора о механизмах полимодальной интеграции когнитивной деятельности и поведения человека при его взаимодействии с внешним миром. Раскрыты основные теоретические положения полимодальной интеграции, согласно которым мозг человека функционирует на основе объединения рефлекторных дуг в многовариантную систему нервных связей. Распад этой системы полимодальных связей происходит в результате дезинтеграции нервных процессов, лежащей в основе соматовегетативной патологии. Полимодальная интеграция в мозге человека также синхронизирует физиологические процессы организма и проявляется в виде многовариантности когнитивной деятельности и поведения. Полимодальность и многовариантность взаимосвязей между соматовегетативными показателями заключаются в интегративной функции нейронов мозга, объединяющихся в нервные цепи не хаотично, а направленно, на основе взаимодействия значимых внешне-средовых стимулов, для обеспечения осознанной ответной реакции организма. Полимодальная интеграция сенсорных сигналов является основой всей когнитивной деятельности человека, познания им окружающей действительности и социального поведения в обществе. Таким образом, общее представление о полимодальной интеграции позволяет расширить понимание об интегративной деятельности мозга человека как сложной многофункциональной системы «Человек в среде». «Глубина» научного поиска также привела к пониманию того, что на уровне сенсорной полимодальной интеграции в мозге человека осуществляется взаимосвязь физиологических и психических процессов осознания происходящих в жизни событий. Эти знания послужат базой для создания новых нейронатологических моделей нарушения процессов взаимодействия человека и среды обитания, что в дальнейшем позволит понять истинные механизмы работы высших интегративных систем мозга человека.

Ключевые слова: среда обитания, человек, поведение, когнитивная деятельность, полимодальная интеграция, сознательный выбор, дезинтеграция.

Введение. С нейробиологической точки зрения мозг человека можно представить как универсальный орган, созданный природой в процессе эволюции не только для регулирования функций организма, но и для получения новых знаний и социальной жизни в обществе. Естественно, такой анатомически сложно устроенный орган нервной системы должен обладать способностью различать и объединять разные полимодальные сигналы, поступающие из внешней и внутренней сред организма, и модулировать их в когнитивное поведение. Но за счет каких механизмов и процессов осуществляется интегративная деятельность мозга человека? В этом вопросе и

заключается суть и смысл проблемы полимодальной интеграции когнитивной деятельности и поведения человека при его адаптации к условиям окружающей природной среды.

На наш взгляд, мозг человека функционирует в течение всей жизни, перестраивая свою работу в целях организации когнитивной деятельности и осознанного целенаправленного поведения. Именно осознанность и целенаправленность поведения обеспечивают в ходе полимодальной интеграции объединение значимых стимулов и «отсев» неподходящих сигналов. Конечно, для понимания этого процесса необходимо иметь более полное представление о сущности и значении полимо-

дальной интеграции высшей нервной деятельности человека; об устройстве и принципах работы человеческого мозга как сенсорного агрегата, состоящего из нервных структур и физиологических процессов, способных одновременно взаимодействовать друг с другом при формировании динамической системы поведения. Понятно, что процесс полимодальной интеграции не является простым сложением стимулов в ассоциативных зонах коры, поскольку в мозге одни участки возбуждаются, а другие остаются заторможенными и не работают. К тому же очень сложно обнаружить нейронные связи в разноуровневой конструкции восприятия сенсорных раздражителей. Однако уже сейчас есть понимание того, что для реализации мозгом высшей интегративной функции необходимо разнообразие таких связей. Это значит, что понять сложный динамический процесс полимодальной интеграции сейчас представляется возможным только в общем виде и только в системе «Человек в среде». Как и нельзя пока прийти к единому результату в расшифровке механизмов полимодальной интеграции. Тем не менее рассмотрим некоторые аспекты деятельности высших интегративных систем мозга человека.

Цель исследования. Обзор и анализ опубликованных данных о механизмах деятельности высших интегративных систем мозга человека.

Материалы и методы. Изучены имеющиеся в базах данных eLibrary.RU и PubMed научные публикации, касающиеся проблемы полимодальной интеграции когнитивной деятельности и поведения человека. Проанализированы обзоры клинических и нейробиологических исследований.

Результаты и обсуждение

Нейроанатомия и нейрофизиология полимодальной интеграции

В естественно-научной литературе существует мнение о том, что живые существа, в т.ч. человек, характеризуются аутопозной организацией, так как молекулярные компоненты их тела динамически связаны между собой и со средой обитания, образуя сеть непре-

рывных взаимодействий. Сенсомоторная коррекция поведенческих реакций организма осуществляется и реализуется посредством активности межнейронной сети вставочных нейронов, поскольку последняя обладает неограниченным числом состояний и, соответственно, возможных вариантов поведения. То есть сопряжение между сенсорной и моторной областями в мозге достигается с помощью сложноорганизованной нейронной сети, конфигурация которой может варьировать в мозге в достаточно широких пределах. Следовательно, поведение животных и человека в среде обитания осуществляется через многочисленные цепи нейронной активности, что указывает на операционную замкнутость нервной системы. Иными словами, нервная система функционирует как замкнутая сеть нейронных структурных компонентов [1].

В то же время их активность напрямую зависит от количества взаимодействий организма с элементами естественной среды обитания: чем больше таких внешнесредовых взаимодействий, тем выше уровень возбуждения нервной системы и тем большее время требуется на ее восстановление до исходного состояния. Особенно чувствительной к внешним средовым воздействиям является новая кора (неокортекс), поскольку она является субстратом когнитивных процессов. Сильно увеличенная префронтальная кора позволяет человеку предвидеть и планировать будущее, проявлять гибкость мышления, реализовывать подходящие и тормозить непринятые в обществе схемы поведения [2]. То есть префронтальная кора мозга человека является высшим центром полимодальной интеграции, который управляет сложным когнитивным поведением человека. Причем уровень интеллекта и когнитивные способности зависят исключительно от числа нейронов в мозговой коре, которая является наибольшей структурой среди отделов головного мозга [3].

Однако гибкость поведения человека можно объяснить не только морфологией коры, но и двумя взаимодополняющими механизмами деятельности высшей интегративной системы мозга. Одним из них является поли-

модальность, которая непосредственно вытекает из природы организации сенсомоторных процессов, лежащих в основе поведения, а другим – параллелизм, который отражает параллельное развертывание во времени поведенческих процессов [4].

В реальной жизни человека, чтобы сформировать единое восприятие окружающего мира, мозг объединяет в первую очередь слуховую и визуальную информацию. И в этой нелинейной аудиовизуальной интеграции нейронная активность мозга наиболее выражена в левой нижней лобной извилине и левой височной областях, поскольку эти области непосредственно участвуют в понимании речи и жестов. Таким образом, повышенная нейронная активность в этих областях мозга отражает аудиовизуальную интеграцию поступающих сигналов и указывает на то, что информация речевых жестов активно взаимодействует с языковыми областями мозга [5].

Отметим, что в мозге человека происходит интеграция не только внешних и внутренних полимодальных стимулов, но и эмоциональных воздействий. Так, при исследовании нейробиологических основ эмпатии у человека выявлены важные гендерные различия в работе нервных сетей мозга, участвующих в формировании аффективных и когнитивных форм постижения эмоций другого человека. Показано, что качественные различия между полами заключаются в том, как именно эмоциональная информация интегрируется в мозге и используется для формирования процессов принятия решений [6].

Если рассматривать полимодальную интеграцию с точки зрения когнитивных предпосылок, мотивационных функций и задействованных областей мозга, то можно предположить, что такие человеческие качества, как благодарность и гордость, имеют общую основу для условно-рефлекторного подкрепления. Однако благодарность больше связана с теорией разума, а гордость – с самореферентной обработкой информации в мозге. На этой основе была предложена когнитивная нейробиологическая модель, объясняющая динамику благодарности и гордости [7].

Интересно, что посредством фМРТ-исследования также удалось изучить активность областей мозга, участвующих в обработке сенсорных стимулов, и особенности ответных реакций на эмоции других людей. Так, установлено, что просмотр счастливых и грустных людей на фотоснимках вызывал активацию областей мозга, участвующих в осознании и интеграции сенсорной информации, эмпатии и планировании действий: поясной извилины, островковой доли, нижней лобной и средней височной извилины. То есть при восприятии изображений счастливого лица показатели фМРТ были связаны преимущественно с более сильной активацией областей мозга, участвующих в осознании, сочувствии и в обработке информации о себе и другом человеке [8]. В этой связи когнитивная нейробиология может руководствоваться принципом, согласно которому существует обнаруживаемое соответствие между воспринятыми эмоциями и состояниями мозга человека. Этот факт подтверждается убедительными наблюдениями и выводами, полученными на основе регистрации событийно-связанных потенциалов мозга при функциональной визуализации людей [9].

Однако не следует забывать о нейроэндокринном компоненте полимодальной интеграции эмоций человека, поскольку любые эмоциональные реакции всегда сопровождаются изменением гормонального статуса. Конечно, нейроэндокринная система мозга представляет собой ключевой интегратор всех функций организма человека, обеспечивающий связь между его внутренними ментальными состояниями и внешним миром. Нарушение этого взаимодействия является центральным компонентом многих патологических эмоционально-поведенческих состояний [10]. Таким образом, изучение нейрогормонов, связывающих мозг и поведение воедино, необходимо для понимания ответного действия, расширения представлений о механизмах их синтеза, локального действия [11].

То есть становится все более очевидным, что в мозге человека большое количество коллатералей аксонов распространяется от гипоталамуса в другие области. Следовательно,

высшая полимодальная интегративная система «гипоталамус – окситоцин», как и другие системы моноаминов, образует богатую функциональную сеть в нескольких областях мозга. Обнаружены гетерорецепторные комплексы высокого порядка, связанные с G-белком рецептора окситоцина и посредством аллостерических взаимодействий типа «рецептор – рецептор» модулирующие потенциальное воздействие на мозг и поведение. Таким образом, полимодальная интеграция нейронных сигналов в мозге осуществляется через гетерорецепторные комплексы высокого порядка, а также рецепторы дофамина, норадреналина, серотонина или другие типы рецепторов, связанных с G-белком [12].

Кроме того, в имеющихся в нейробиологических моделях подчеркивается взаимодействие между корковыми и лимбическими областями мозга, которое модулирует процесс привыкания. Однако не надо забывать, что информационные потоки между мозгом, телом и внешней средой выступают необходимым элементом формирования любого зависимого поведения. Общая схема формирования зависимости, как правило, включает нейронную сеть, которая не только регулирует деятельность сердечно-сосудистой системы, но и получает обратную связь от периферических рецепторов сердечно-сосудистой системы через барорефлекторную петлю. Отсюда возникает необходимость проведения дополнительных физиологических, молекулярных и поведенческих исследований, касающихся интеграции нейронных и периферических сердечно-сосудистых сигналов во время переживания организмом определенных внутренних состояний и при воздействии окружающей среды, которая определяет поведение [13].

Теперь остановимся на роли базальных ганглиев в полимодальной интеграции поведенческих высших функций мозга человека. Как известно, базальные ганглии состоят из множества подкорковых ядер, участвующих в управлении моторикой и исполнительных функциях, таких как поведенческий контроль и возникновение эмоций. В частности, полосатое тело, как основной компонент базаль-

ных ганглиев, активно участвует в когнитивном планировании целенаправленных двигательных действий благодаря своим структурным особенностям и нейронным связям с корой головного мозга. В целом кортикостриатальные цепи, несущие двигательную информацию, расположены в мозге параллельно цепям, исходящим из ассоциативных и лимбических областей, и функционально интегрированы в полосатое тело. Подобная морфофункциональная интеграция между областями мозга достигается за счет моделей согласованной деятельности [14]. Так, например, нейробиологами выявлена дихотомия моторных и когнитивных функций холинергических нейронов среднего мозга, анатомически способствующая полимодальной деятельности. В частности, показано, что холинергические нейроны этого отдела мозга тесно взаимосвязаны со всеми структурами базальных ганглиев, а также с двигательными центрами ствола и продолговатого мозга. Но вопрос заключается в том, являются ли эти холинергические нейроны частью локомоторной области мозга. Впрочем, локомоторная область головного мозга человека напрямую регулирует двигательную активность и, скорее, выполняет модулирующую роль в его адаптивном поведении, включающем как двигательные, так и когнитивные процессы. Холинергические нейроны, возможно, усиливают поведенческие действия, сигнализируя о предсказании вознаграждения и формируя адаптацию в поведении во время непредвиденных обстоятельств, возникающих в окружающей среде. Другими словами, холинергические нейроны, взаимодействуя с базальными ганглиями, играют ведущую роль в контроле произвольных движений и действий [15].

Немаловажная роль в организации когнитивного поведения принадлежит и мозжечку. Структурно-функциональную интеграцию можно наблюдать в мозжечке на примере деятельности клеток Пуркинье. Цепь восходящих нервных волокон от клеток Пуркинье является одной из самых мощных и высокоспециализированных в ЦНС человека. Эти клетки оказывают мощное возбуждающее действие

на вышележащие нервные центры, что обеспечивает нормальное функционирование мозжечка. К тому же, ветвящиеся волокна и сложные спайки в мозжечке предоставляют другим отделам мозга прогнозирующие сигналы о параметрах движения, а входные сигналы ветвящихся волокон контролируют кодирование поведенческой информации при активации импульсов клетками Пуркинье [16]. То есть ядра мозжечка действуют как конечная полимодальная интегративная единица обработки сигналов в нервных сетях мозжечка, в конечном итоге контролируя временные и пространственные характеристики моторной информации. Заметим, что сама внутренняя организация мозжечка и его связь с афферентными и эфферентными путями в целостном мозге изучены довольно плохо. А ведь ядра мозжечка определяют степень конвергенции и дивергенции мозжечковых корковых путей к различным нейронам и подобластям. Такая полимодальная интегративная функция мозжечка обеспечивается мелкодисперсной топографической организацией его коры и ядер, позволяющей кодировать образы внешнего мира [17]. Таким образом, мозжечок мозга человека обеспечивает пластичность движений и реализует познавательную деятельность человека. Он также выполняет высшие интегративные функции посредством асимметричности взаимодействий. Но его функциональная асимметрия имеет довольно сложную природу и проявляется в отношении первичных двигательных и высших когнитивных функций. Эта функциональная асимметрия может быть связана с паттерном связей между большим количеством областей мозга, поскольку наиболее важную роль в латерализации функций мозжечка играют церебро-мозжечковые цепи [18].

Полимодальное взаимодействие наблюдается также в структурах верхней теменной доли мозга человека, которая выступает как анатомический сенсомоторный центр. «Разделение» этого образования мозга на корково-кортикальные и таламокортикальные связи обеспечивает его активное участие в организации физиологических и патологических процессов [19].

Например, полимодальная интеграция пищевого поведения при спонтанной физической активности, возникающей в результате термогенеза, может осуществляться гипоталамической интегративной системой мозга, так как большое количество областей мозга связано с популяциями нейротрансмиттеров. Внутримозговые связи, участвующие в регуляции пищевого поведения, действуют как центры образования энергии. Иначе говоря, существует тесная взаимосвязь между двумя видами поведения – пищевым и спонтанной физической активностью, что непосредственно влияет на потребление и расход энергии в организме. В этом отношении некоторые области мозга (например, латеральный гипоталамус) и его нейропептиды имеют особую значимость. Таким образом, нейроны латерального гипоталамуса со своими широкими проекциями и связями с другими областями мозга важны для сохранения энергетического гомеостаза и выполнения полимодальной интегративной функции мозга. Кроме того, гипоталамические орексины, как правило, участвуют как в питании, так и в спонтанной физической активности и представлены как потенциальные модели для интеграции сигналов при этих двух физиологических процессах [20]. Двигательное же поведение здоровых взрослых людей связано с полиморфизмом фермента катехол-О-метилтрансферазы, способного изменять когнитивные и поведенческие функции людей посредством регуляции доступности дофамина в префронтальной коре мозга человека [21].

Не менее важны для полимодальной интеграции когнитивного поведения и внутримозговые межфункциональные связи, поскольку они обеспечивают взаимодействие высших психических функций, особенно таких, как мышление и речь. Движение мысли к слову и обратно есть развивающийся динамический процесс, а сложные и подвижные связи и переходы между отдельными планами речевого мышления возникают только в развитии человека. Поэтому мышление и речь являются ключом к пониманию человеческого сознания [22]. У человека действительно есть более

сложные формы получения и переработки информации, чем те, которые даются восприятием. И поэтому человек обладает отвлеченным рациональным опытом и абстрактным мышлением. Этим можно объяснить возникновение у него сложных специфических (чисто человеческих) форм сознательного поведения [23]. Однако психическая деятельность мозга обусловлена взаимодействием с внешним миром. Она является отражением внешнего мира, но сама рефлекторна. Мозг – только орган психической деятельности, а не ее источник. Источником является внешний мир, воздействующий на мозг [24]. Впрочем, физиологи, в отличие от психологов, считают более перспективным направлением изучение нейронной архитектуры мозга с точки зрения изменений в паттернах функциональных связей между его конкретными областями. Так, найдены функциональные изменения в организации и топологии нервной сети, которые могут дать четкое представление о различиях в интеграции между разными функциональными состояниями мозга. То есть определено, что имеются четкие различия в полимодальной интеграции между центрами с высокой связью в преимущественно сенсомоторных/слуховых областях обработки информации во время переживания человеком своего внутреннего состояния и областях нейронной сети мозга исполнительного контроля во время выполнения какой-то внешней конкретной задачи. Такие различия между внутренней и внешней задачами связаны с изменениями в общей сетевой организации мозга, увеличением сетевой кластеризации, глобальной эффективностью и интеграцией между модулями мозга [25].

Ранее мы уже указывали на то, что ожидание подкрепления мотивирует поведение животных и человека и влияет на принятие поведенческих решений, поскольку активность нейронов во многих областях мозга модулируется предвкушаемым вознаграждением. Особая роль здесь принадлежит опять же базальным ганглиям. Благодаря значительному воздействию на двигательные области ствола мозга и таламокортикальные цепи базальные

ганглии, по-видимому, способны регулировать движения тела в случае ожидаемого подкрепления. То есть базальные ганглии играют ключевую роль в направлении взгляда к месту, где можно получить вознаграждение [26]. Возьмем к примеру полосатое тело, которое необходимо для одновременного выбора адаптивных действий и подавления возникающих неподходящих альтернатив. Современные анатомо-физиологические исследования показывают, что оно может обнаруживать дискретные сенсорные стимулы, соответствующие поставленной задаче, и постоянно отслеживать соматосенсорную информацию, связанную с генерацией простых движений и более сложных действий, интегрируя соматосенсорную информацию и двигательные сигналы на постоянной основе [27].

Полимодальная соматовегетативная интеграция

Полимодальная соматовегетативная интеграция выступает как модулятор социального поведения человека в обществе и представляет собой динамический процесс самоорганизации нервной системы, направленный на регулирование висцеральных функций и внутреннюю детерминацию поведения. Еще И.П. Павлов указывал на то, что деятельность нервной системы направлена, с одной стороны, на объединение, интеграцию работы всех частей организма, а с другой – на связь организма с окружающей средой. При этом он подчеркивал, что в коре больших полушарий мозга остаются огромные «запасы» нервных центров для образования новых временных связей. Причем занятые ранее нервные центры подвергаются изменениям для участия в другой физиологической деятельности организма. По его мнению, уже сформированная функциональная «мозаика» коры может все время пополняться и подлежит частичной перестройке [28]. Таким образом, известный русский физиолог обращает особое внимание на многофункциональность деятельности мозга, а точнее – на полимодальность нервного процесса, поскольку именно это свойство нервной системы обеспечивает постоянную корректировку поведения животных и человека в

меняющейся среде обитания. Именно средовая детерминация когнитивной деятельности и поведения является главной предпосылкой возникновения механизмов полимодальной интеграции в процессе эволюции высших животных и человека.

Способность мозга к полимодальной интеграции хорошо понимал и академик А.А. Ухтомский, который в работе «Доминанта и интегральный образ», говоря о целостной доминанте, различал в ней кортикальные и соматические компоненты и акцентировал внимание на том, что реальный жизненный опыт человека всегда имеет дело с интегральными образами. К тому же всякий интегральный образ является продуктом пережитой доминанты [29]. Конечно, формируемые в мозге интегральные образы организуют поведение человека в нужном направлении. Но эти образы возникают не спонтанно, не сами по себе, а являются результатом полимодальной интеграции, т.е. результатом интегративной деятельности нервных клеток (нейронов).

П.К. Анохин впервые поставил вопрос об интегративной деятельности нейрона в связи с нейрофизиологическим анализом стадии афферентного синтеза при формировании функциональной системы поведения. Если внимательно проанализировать стадию афферентного синтеза, то можно увидеть, как в ней происходит одновременная обработка многочисленных и разнообразных возбуждений, поступающих в ЦНС от различных рецепторов. Глубокое понимание афферентной полимодальной интеграции стимулов послужило основой для формулирования Анохиным понятия о степенях свободы нейрона, который представляет собой специфическое интегративное образование целостного мозга [30]. То есть каждый нейрон в нервной системе является своеобразным интегративным элементом когнитивной и поведенческой деятельности человека. Но один нейрон не в состоянии создать целостные интегральные образы окружающей действительности в мозге человека. Только лишь их совокупность и совместная работа позволяют осуществить этот процесс. Именно структурные единицы (нейроны) формируют интегративную деятельность мозга

человека, имеющую средовую обусловленность.

Среди физиологов также существует мнение о том, что внутренний полимодальный анализатор начинается с чувствительных окончаний, лежащих в межклеточном пространстве висцеральных органов, и выглядит как своеобразная многомерная сеть, пронизывающая всю иннервируемую массу тела. В зависимости от характера поступающей информации, определяющей уровень работы того или иного висцерального органа, внутренняя интероцептивная сенсорная система способна в той или иной мере использовать собственные рефлексy. Эти рефлексy возникают, как правило, по мере нарастания возбуждения в ЦНС, а затем распространяются на опорно-двигательный аппарат, выходя на более высокий спинальный висцеро-соматический уровень. И лишь потом к этим рефлекторным реакциям подключаются функциональные структуры сенсорных систем [31]. Таким образом, можно наглядно видеть, как в пределах центрo-периферических рефлекторных дуг происходит передача сигнала с висцеральных органов на соматические, а затем на сенсорные нервные элементы. То есть нервные сети в пределах головного мозга и на периферии переплетаются, формируя межсенсорную полимодальную интегративную систему. Тем не менее одной из ключевых проблем интегративной физиологии является выяснение роли коры больших полушарий головного мозга в контроле автономных функций и в регуляции поведения человека. В настоящее время области автономной интеграции идентифицированы в медиальной префронтальной, островковой и орбитофронтальной коре мозга. Также рассматриваются критерии идентификации этих автономных областей, изучаются особенности их строения и образования связей с таламусом, подкорковыми и стволовыми вегетативными центрами. Как и прежде, нейрофизиологами обсуждается вопрос о функциональной специализации автономных областей коры больших полушарий головного мозга с точки зрения концепций центральной

нейровисцеральной интеграции [32]. Очевидно, что нейровисцеральная интеграция является модулятором поведения человека, поскольку восприятие любого ощущения во внутренних органах или в теле человека непременно вызывает ответные рефлекторные реакции и определенные поведенческие действия. И если мозг человека получает различные сигналы из внешней и внутренней среды организма, то за счет интеграции этих стимулов в нем создается своеобразная мультимодальная сводка. Она имеет для человека первостепенное значение, так как на ее основе формируется «прогноз» будущих социально-поведенческих событий [33].

Таким образом, можно утверждать, что социальные взаимодействия между людьми в обществе являются своеобразным физиологическим индикатором, поскольку они приводят к изменению соматовегетативных показателей организма. В частности, изменение активности мозга человека происходит в ответ на социально значимые события, что указывает на взаимосвязь различных психосоциальных факторов с вегетативными проявлениями. Следовательно, включение вегетативных компонентов в систему социального поведения людей обеспечивается в большей части парасимпатическим контуром регуляции и корково-подкорковыми структурами головного мозга, т.е. образованиями префронтальной сингулярной коры и миндалевидного тела (амигдаллы). Это обстоятельство еще раз доказывает, что нейрофизиологические процессы в ЦНС и ВНС связаны двусторонними связями, а нейровисцеральная полимодальная интеграция осуществляется в сложном иерархически организованном регуляторном контуре [34]. Таким сложно организованным контуром в мозге человека может являться сеть взаимодействующих нейронов, расположенных в различных образованиях ЦНС, объединяющая импульсные потоки для выполнения конкретных когнитивных задач и формирования целенаправленного осознанного поведения. Конечно, улучшение показателей умственных способностей у человека сопровождается ростом стрессового воздействия на ре-

гуляторные системы организма. То есть оптимальная реализация поведенческих системно-приспособительных реакций всегда обеспечивается динамическим взаимодействием функциональных систем (соматовегетативной, двигательной и психоэмоциональной) [35]. Такое объединение систем в мозге человека может осуществляться на трех уровнях полимодальной интеграции: ретикулярно-стволовом, таламическом и кортикальном – с вовлечением высших отделов префронтальной коры. Это утверждение согласуется с результатами нейровизуализации, которые четко показывают, что височно-теменная область находится на месте слияния слуховых, зрительных и лимбических потоков обработки полимодальной информации. Одной из функций этой нейронной матрицы является поддержка преобразования объектных и словесных представлений, их унимодальных восприятий, а также перевод их в мультимодальные сигналы. Объяснением этого феномена может быть следующий факт: височно-полярные области височно-теменной коры становятся не дисфункциональными, а многофункциональными [36].

Таким образом, очевидно, что в понимании нейрональных механизмов, лежащих в основе многофункциональности и многозадачности поведенческих действий человека, большая роль принадлежит полимодальной интеграции. Становится ясно, что полимодальная интеграция информационных потоков в мозге человека модулирует средовые поведенческие характеристики и связанные с ними нейрофизиологические корреляты [37].

Полимодальная интеграция сознательного выбора

Как известно, сложная когнитивная деятельность и поведение человека всегда начинаются с ощущений, которые, как указывал И.М. Сеченов, представляют собой одновременный определенный комплекс движений во внешнем мире, которому всегда соответствует определенная чувственная группа, и последовательный комплекс, которому соответствует чувственный ряд. Мысль человека, по мнению известного физиолога, также является чув-

ственным выражением нервного процесса, «пробегающего» по группе отдельных проводящих нервных путей мозга [38]. Сформировав таким образом представления о чувственных группах, Сеченов как бы предсказал полимодальную интеграцию внешних физических стимулов в мыслительную осознанную деятельность человека. Действительно, для порождения только одной мысли требуется целый ряд сложных взаимодействий между тремя структурами мозга: мозговым стволом, лимбической системой и корой больших полушарий. Каждая мысль, ощущение или переживание активируют уникальный набор взаимодействий в различных зонах мозга. То есть речь идет о нейронной синхронизации, которая характеризуется как процесс спонтанной и мгновенной коммуникации многих близлежащих и удаленных друг от друга нейронов. Так, например, медитация создает новые нейронные пути в головном мозге, усиливая коммуникацию между различными областями [39]. А система ума состоит из множества автономных иерархий, связанных между собой посредством сознания [40].

Поэтому логично, что к полимодальной интеграции причастно сознание человека, поскольку обдумывание всего происходящего всегда завершается сознательным выбором, разрешающим каждую конкретную поведенческую ситуацию. Следовательно, большая часть мозга выполняет полисенсорные функции, так как его сенсорные области способны обрабатывать разномодальные сигналы, поступающие от нескольких органов чувств. Иными словами, практически все области человеческого мозга представляют собой связанные друг с другом пластичные устройства (операторы), созданные природой для обработки информации и самых разнообразных входящих сигналов. Один такой «оператор» обрабатывает информацию о пространственном расположении предметов, другой – об их движении, третий – о формах и т.д. То есть при любой активности мозга происходит выбор группы нейронов мозга, наиболее подходящей для решения определенной задачи, что обеспечивает более эффективную обработку поступающих в мозг сигналов [41]. Именно

нейропластичность является основой для формирования нового этапа когнитивной цефализации у человека, живущего сегодня уже в совершенно иных условиях техногенно-городской среды. Пластические структурно-функциональные изменения в нейронных сетях мозга формируют новую материальную основу для ускоренной интеграции физиологических и психических процессов и отражения окружающей действительности [42]. А деятельность всей когнитивной системы мозга человека носит круговой характер, в котором прослеживаются основные этапы обработки информации: восприятие, осознание, понимание, мышление, сознательный выбор, речь и движение [43]. В этих процессах явно усматривается не только распознавание полимодальных сигналов модулями коры, но и их детальное осознание.

Среди современных исследователей когнитивной деятельности человека существует мнение о том, что в коре головного мозга имеются распознающие модули. Они расположены очень близко друг к другу, формируются постепенно в течение жизни в зависимости от образов, которые приходится человеку распознавать. Каждый распознающий модуль кортикальной колонки содержит около 100 нейронов, а всего в новой коре имеется около 300 млн распознающих модулей, каждый из которых включает дендриты, посылающие сигналы в этот модуль, и имеет один аксонный выход [44].

Идея наличия распознающих модулей новой коры в целом согласуется с принципами коннектомики, поскольку в мозге человека каждый нейрон имеет характерное местоположение, форму и множество нервных связей. Как выяснилось, все нейроны в мозге подключены друг к другу и образуют иерархически организованную нейронную сеть. Чем выше расположен нейрон в этой иерархической сети, тем более сложные раздражители он способен распознавать. В итоге мы имеем многослойную модель нейронной сети – перцептрон, а также модель нейронной сети зрительного восприятия – неокогнитрон [45].

Однако нейронную сеть можно рассматривать не только как коннектом, но и как когнитом, т.е. как гиперсеть, состоящую из

нейронных групп со специфическими когнитивными свойствами. Сама же структура когнитивного как бы тождественна структуре разума, а сознание есть специфический процесс широкомасштабной интеграции когнитивных элементов в этой нейронной гиперсети [46].

Отсюда становится очевидным, что нейронная сеть (или гиперсеть) способна избирательно участвовать в восприятии предметов окружающей среды, необходимых для организации высшей нервной деятельности. Это можно наблюдать при восприятии человеком цвета внешних объектов, когда наибольшее значение для запуска эмоционального поведения имеют хроматеры, обладающие разным рельефом, информирующие человека о том, как действовать в каждой конкретной ситуации и предупреждающие о том, чего следует ожидать. Иначе говоря, восприятие человека направляет все его действия в целях сохранения жизни и здоровья в процессе приспособления к окружающей среде [47].

Таким образом, мозг человека действительно является подвижной и целостной системой, связанной со множеством различных внутренних и внешних компонентов. И нет сомнения в том, что его различные компоненты взаимодействуют и интегрируются в замкнутые системы, служащие субстратом когнитивной деятельности и осознанного поведения. И все же основная функция мозга человека связана с познанием. Поэтому сложная когнитивная деятельность и поведение человека – это своеобразный узел, в котором интегрируются внешние стимулы и формируется внутренний субъективный мир человека [48]. А если мозг человека представляет собой высшую полимодальную интегративную систему, то и процесс управления в этой системе зависит от количества «подключенных» к ней внешних объектов, необходимых для достижения осознанных целей поведения. Чем выше уровень полимодальной интеграции, тем шире диапазон возможных «подключений» и преобразований окружающей действительности [49]. То есть в целостном мозге постоянно протекают процессы взаимодействия различных структурных компонентов с образованием боль-

шого количества интегративных связей высшего порядка, а поддержание гомеостаза происходит на низших уровнях интеграции [50].

Но если говорить о структурах мозга, участвующих в поддержании гомеостатического равновесия посредством полимодальной интеграции, то, вероятнее всего, первоначальным структурным компонентом этого процесса служат ветвящиеся клетки ретикулярной формации, аксоны которых переходят в нисходящем направлении к мозжечку и спинному мозгу, а в восходящем – к подкорковым структурам и коре больших полушарий. Поэтому на более высокий (таламический) уровень поступает полимодальная информация, уже прошедшая частичную обработку на нейронах ретикулярной формации. Следующим, еще более высоким, уровнем полимодальной интеграции является ассоциативная кортикальная система, к которой конвергируют нервные импульсы, уже прошедшие через таламус от сенсорных систем организма. Таким образом, полисенсорные клетки таламического уровня интеграции обеспечивают последующую вторичную модуляцию сознательного поведения. А дальнейшая (окончательная) интеграция разномодальных сигналов и формирование целостного образа действительности из множества афферентных влияний, его осознание, понимание осуществляются в ассоциативной коре. По сути, речь идет о двух анатомически сложившихся ассоциативных системах мозга: таламопариетальной и таламофронтальной, первая из которых представляет собой центральный аппарат анализа и синтеза обстановочной афферентации и предпусковой интеграции, участвующий в формировании целостного полимодального образа, а вторая выступает в качестве аппарата для программирования осознанных поведенческих актов [51].

Итак, немаловажную роль в полимодальной интеграции имеет осознание действительности и формирование стратегии поведения за счет сознательного выбора. Предлагаемая нами трехуровневая модель осознания и отражения действительности включает неосознаваемые автоматические процессы биологиче-

ского отражения, частично осознаваемые субъективные процессы низшего сознательного и полностью осознаваемые и понимаемые процессы наивысшего сознательного. Согласно этой модели в деятельности мозга человека выделяется субъективный компонент рефлекторных актов и двойственные переходные материально-идеальные и идеально-материальные процессы [52]. В этой связи нами высказано предположение о существовании в мозге человека нейронных образований – «осознающих единиц», имеющих отношение к процессам осознания и понимания объективной реальности внешнего мира и к формированию человеком осознанного выбора. Наиболее вероятно, что в состав такой «осознающей единицы» мозга входят как минимум две группы нейронов, условно называемые нами «элементами познания» и «элементами сознания». Тогда полное осознание полимодальных сенсорных стимулов при формировании образа действительности представляется как активное взаимодействие нейронов «элементов познания» и «элементов сознания». Такое синаптическое взаимодействие нейронов в ассоциативной коре головного мозга приводит не только к осознанию чувственных образов, но и к образованию и накоплению в мозге осознанных знаний, составляющих основу сознательного человеческого опыта. А приобретение и накопление осознанных знаний в процессе когнитивной деятельности человека есть процесс познания, в то время как оперирование суммой осознанных знаний определяется как процесс мышления, в ходе которого возникает понимание происходящих в жизни событий [53].

Полимодальная интеграция при физической активности и патологии

Необходимо отметить один из значимых аспектов осознанного поведения человека, который является важным для понимания механизмов полимодальной интеграции в условиях мышечной деятельности и при возникновении психосоматической патологии. Не так давно было показано, что нейродинамические составляющие нервных процессов у спортсменов обеспечивают реализацию основных

физиологических механизмов развития двигательной быстроты, формируя модулирующие влияния со стороны центральной и вегетативной нервной системы. Однако напряженная мышечная работа у лиц, занимающихся спортом, в первую очередь приводит к сбоям регуляторного звена, обеспечивающего многофункциональность ЦНС и ВНС. Следовательно, из-за снижения возбудимости ЦНС и изменения полимодальной интеграции при мышечной работе спортсмены демонстрируют худшие показатели времени простой двигательной реакции. Эти особенности регуляции мышечной деятельности указывают на многофункциональность высшего интегративного звена мозга человека [54]. Кроме того, установлена взаимосвязь между физической активностью человека, его когнитивной деятельностью и нейронным функционированием. Но такие связи между функциями мозга человека на протяжении всей жизни меняются и обеспечивают должную физическую активность и когнитивную деятельность [55].

Использование фМРТ в нейрофизиологических исследованиях показало, что во время выполнения реальных движений нижними конечностями активируются области мозга, которые в наибольшей степени связаны с сенсомоторной активностью мозга, а при мысленном представлении движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах были активированы области мозга, связанные с контролем движений, их торможением и интеграцией сенсорного ввода и моторного вывода (теменные и затылочные) [56]. Действительно, в специальной литературе имеются сведения о способности физических упражнений поддерживать когнитивные функции человека. Это явление может быть связано с влиянием физических упражнений на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, которая имеет большое значение для создания «эпигенетической памяти», влияющей на функции мозга и поведение. Поэтому можно сказать, что физические упражнения тесно связаны с изменениями когнитивных функций и такими процессами, как метилирование ДНК, модификация гистонов и микроРНК. То есть физические упражнения

способствуют выработке долгосрочного когнитивного эффекта [57].

Исследования нейробиологов последних десятилетий также показывают эффективность физической активности в межсенсорной интеграции функций и в улучшении когнитивного здоровья на протяжении всей жизни человека. Важным стимулятором молекулярного механизма, активирующего влияния физических упражнений, является нейротрофический фактор головного мозга, который действует на стыке клеточного метаболизма и пластичности мозга [58]. В этой связи ни у кого не возникает сомнения в том, что физические упражнения могут предотвращать развитие связанных со стрессом психогенных расстройств настроения, таких, например, как депрессия и тревога [59]. Физические упражнения являются стимулятором сенсомоторной интеграции физиологических процессов в мозге человека, действие которых распространяется и на генетический аппарат клеток.

Конечно, топографо-корковая организация сенсомоторной области мозга весьма пластична, поскольку она меняет свою конфигурацию в ответ на обучение различным двигательным задачам как у здоровых людей, так и у неврологических больных. Так, восстановление двигательных функций после болезни (например, инсульта) связано с прогрессивным изменением паттернов мозговой активации в определенных структурах мозга. Транскраниальная магнитная стимуляция и магнитоэнцефалография позволяют обнаружить структурно-функциональные изменения сенсомоторных областей. Следовательно, интегративные нейронные генераторы мозга человека обеспечивают иерархическую активацию нейронной сети [60]. Как видно, пластическая перестройка активности нейронов мозга человека обеспечивает полифункциональность поступающих сигналов, способствующих восстановлению утраченной функции. Подобная перестройка нейронной активности происходит и в случае развития пограничных дезадаптивных расстройств интегративной деятельности мозга [61].

То есть в мозге человека онтогенетически сформирована целостная полимодальная сен-

сорная система, функционирующая за счет процессов полисенсорного конвергирования и дивергенции, а рассогласование ее деятельности происходит при образовании патологической дезинтегративной системы. Эти факты подтверждаются представлениями ученых о дисрегуляторных расстройствах, относящихся к нарушениям в аппарате нервной регуляции. Данные представления открывают новые возможности для восстановления организма человека за счет более эффективных межафферентных взаимодействий, что существенно облегчает работу мозга как полимодального анализатора. Чтобы мозг вновь стал работать как полимодальный сенсорный анализатор, необходимо в первую очередь разрушить сформированную в мозге патологически дезинтегративную систему, что позволит ограничить вестибулярный афферентный поток и «освободить» корковые нейроны от возникшей информационной перегрузки [62].

Однако сочетанные полисенсорные воздействия довольно часто приводят к значительной симпатической активации сердечного ритма, изменению эмоционального фона и повышению амплитуды вызванных потенциалов в лобно-центральных областях мозга во время когнитивной деятельности человека. В этом случае для восстановления когнитивных процессов (внимания, оперативной памяти), снижения проявлений эмоционального напряжения у спортсменов можно рекомендовать применение комплексных процедур, на основе сочетанных полисенсорных воздействий на организм [63]. Так, в настоящее время в клинической практике с помощью функциональной и структурной магнитно-резонансной томографии изучается мультимодальная интеграция нейроизображений как способ выявления депрессивных расстройств. Делается попытка адаптивно интегрировать функциональные и структурные данные магнитно-резонансной томографии для анализа депрессивных состояний на основе нейровизуализации уменьшения интермодальной гетерогенности мозга человека [64]. Также убедительно показано, что у больных с афазией имеются трудности с интеграцией речи и жестов для понимания

смысла высказывания. Здесь необходимо при общении наряду с языком использовать жесты, а также рекомендуется проводить обучение типам жестов, которые облегчат понимание людей [65]. Также посредством визуализации установлено, как возникают языковые дисфункции при аномалии коры или подкорки головного мозга у пациентов с неврологическими заболеваниями [66].

Результаты исследований в области аутизма также показывают, что мозг и поведение связаны не только семантически, но и практически. Это позволяет объединить сети мозговых и поведенческих процессов на основе полимодальных интегративных сетей [67]. Напротив, дезинтеграция нервных процессов в мозге наблюдается при синдроме дефицита внимания/гиперактивности, который является биологически гетерогенным заболеванием. Один из основных маркеров это синдрома у взрослых был полимодальным и связан с морфологическими и микроструктурными эффектами в передних височных областях мозга, а другой был связан с толщиной коры. Как выяснилось, данное расстройство возникает по причине интеграции небольших эффектов разных модальностей [68]. Поэтому можно сказать, что нарушение полимодальной интеграции лежит в основе расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания/гиперактивности, которые являются клинически и биологически гетерогенными расстройствами нервного развития [69].

Особый интерес представляет применение полимодального подхода к обследованию пациентов с расстройствами сознания, возникающими после перенесенной черепно-мозговой травмы. Результаты диагностики и лечения таких больных показывают, что выявленная у пациентов гетерогенная патология мозга, связанная с расстройствами сознания, в настоящее время исключает различия между вегетативными и сознательными состояниями [70].

Таким образом, сегодня мы наблюдаем достаточно широкое применение полимодального подхода в психоневрологии и даже в хирургии [71]. Очевидно, что высшие интегративные процессы, протекающие в головном

мозге человека, прочно связаны с телесными и факторами внешней среды и что динамический анализ полимодальной интеграции позволяет выявить закономерности перехода между функционально специализированными состояниями мозга человека и патологией [72].

Заключение. Таким образом, в организме человека мозг преобразует различные входящие сигналы в определенные стратегии поведения и сознательный выбор. То есть целенаправленность сознательного поведения человека «зарождается» в ходе полимодальной интеграции нервных процессов в мозге. На уровне полимодальной интеграции в мозге осуществляется взаимосвязь физиологических и психических процессов, в которых участвуют нейроны практически всего мозга, объединяющиеся в «узлы» интеграции, выполняющие роль своеобразных триггеров. Самым низшим уровнем полимодальной интеграции является соматовегетативная интеграция, частично осознающаяся человеком, а наивысшим – сознательный выбор. В целом многофункциональность нейронов мозга человека обеспечивает формирование интегративных образов внешнего мира и социальной жизни людей. Социальные взаимоотношения между людьми реализуются с участием сознания и через активацию ретикулярно-стволовых и корково-подкорковых областей мозга и, особенно, при участии префронтальной коры и амигдаллы. Сложный процесс планирования и предвидения будущих событий определяется в ходе сознательного выбора, который является результатом полимодальной интеграции сигнальных раздражителей. Как каждый сигнальный раздражитель, поступающий в мозг, тщательно отбирается и может стать причиной того или иного ответного осознанного произвольного действия. Таким образом, физиологическая полимодальная интеграция в мозге человека является начальной стадией психического сознательного выбора. Мозг человека реализует свою деятельность за счет работы высших интегративных «осознающих модулей» – группы нейронов, имеющих отношение к сознательному поведению. Рассогла-

сование полимодальной интеграции способствует возникновению дисрегуляторных расстройств поведения. При этом в мозге форми-

руется патологическая дезинтегративная система, отрицательно влияющая на поведенческие и когнитивные функции человека.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Матурана У., Варела Ф. Дерево познания: Биологические корни человеческого понимания. М.: УРСС: ЛЕНАНД; 2019. 320.
2. Каку М. Будущее разума / перевод с англ. Н. Лисовой. М.: Альпина-нон-фикшн; 2019. 646.
3. Херкулано-Хузел С. Мозг: Такой ли он особенный? / перевод с англ. А. Анваера. М.: Издательство АСТ; 2019. 288.
4. Kolodny O., Edelman S. The problem of multimodal concurrent serial order in behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 56: 252–265.
5. Drijvers L., Jensen O., Spaak E. Rapid invisible frequency tagging reveals nonlinear integration of auditory and visual information. *Hum Brain Mapp.* 2021; 42 (4): 1138–1152. DOI: 10.1002/hbm.25282.
6. Christov-Moore L., Simpson E., Coudé G., Grigaityte K., Iacoboni M., Ferrari P.F. Empathy: gender effects in brain and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 46 (4): 604–627. DOI: 10.1016/j.neubio-rev.2014.09.001.
7. Ding K., Liu J. Comparing gratitude and pride: evidence from brain and behavior. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2022; 22 (6): 1199–1214. DOI: 10.3758/s13415-022-01006-y.
8. Acevedo B., Aron E., Aron A., Sangster M., Collins N., Brown L. The highly sensitive brain: an fMRI study of sensory processing sensitivity and response to others' emotions. *Brain Behav.* 2014; 4 (4): 580–594. DOI: 10.1002/brb3.242.
9. Schall J. On building a bridge between brain and behavior. *Annu Rev Psychol.* 2004; 55: 23–50. DOI: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141907.
10. Karatsoreos I. Circadian Regulation of the Brain and Behavior: A Neuroendocrine Perspective. *Curr Top Behav Neurosci.* 2019; 43: 323–351. DOI: 10.1007/7854_2019_115.
11. Calisi R., Saldanha C. Neurohormones, Brain, and Behavior: A Comparative Approach to Understanding Rapid Neuroendocrine Action. *Integr Comp Biol.* 2015; 55 (2): 264–267. DOI: 10.1093/icb/icv007.
12. Borroto-Escuela D., Cuesta-Martí C., Lopez-Salas A., Chruścicka-Smaga B., Crespo-Ramírez M., Tesoro-Cruz E., Palacios-Lagunas D., Perez de la Mora M., Schellekens H., Fuxe K. The oxytocin receptor represents a key hub in the GPCR heteroreceptor network: potential relevance for brain and behavior. *Front Mol Neurosci.* 2022; 8 (15): 1055344. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1055344.
13. Eddie D., Bates M., Buckman J. Closing the brain-heart loop: Towards more holistic models of addiction and addiction recovery. *Addict Biol.* 2022; 27 (1): e12958. DOI: 10.1111/adb.12958.
14. Florio T., Scarnati E., Rosa I., Censo D., Ranieri B., Cimini A., Galante A., Alecci M. The Basal Ganglia: More than just a switching device. *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24 (8): 677–684. DOI: 10.1111/cns.12987.
15. Gut N., Mena-Segovia J. Dichotomy between motor and cognitive functions of midbrain cholinergic neurons. *Neurobiol Dis.* 2019; 128: 59–66. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.09.008.
16. Streng M., Popa L., Ebner T. Complex Spike Wars: a New Hope. *Cerebellum.* 2018; 17 (6): 735–746. DOI: 10.1007/s12311-018-0960-3.
17. Uusisaari M., Schutte E. The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. *J Physiol.* 2011; 589 (14): 3441–3457. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201582.
18. Hu D., Shen H., Zhou Z. Functional asymmetry in the cerebellum: a brief review. *Cerebellum.* 2008; 7 (3): 304–313. DOI: 10.1007/s12311-008-0031-2.
19. Passarelli L., Gamberini M., Fattori P. The superior parietal lobule of primates: a sensory-motor hub for interaction with the environment. *J Integr Neurosci.* 2021; 20 (1): 157–171. DOI: 10.31083/j.jin.2021.01.334.
20. Kotz C. Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin. *Physiol Behav.* 2006; 88 (3): 294–301. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.05.031.

21. *Nogueira N., Bacelar M., Ferreira B., Parma J., Lage G.* Association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and motor behavior in healthy adults: A study review. *Brain Res Bull.* 2019; 144: 223–232. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.002.
22. *Выготский Л.С.* Мышление и речь. М.: Эксмо; 2022. 544.
23. *Лурия А.Р.* Язык и сознание. СПб.: Питер; 2021. 448.
24. *Рубинштейн С.Л.* Бытие и сознание. М.: Издательство АСТ; 2022. 400.
25. *Bolt T., Nomi J., Rubinov M., Uddin L.* Correspondence between evoked and intrinsic functional brain network configurations. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (4): 1992–2007. DOI: 10.1002/hbm.23500.
26. *Hikosaka O., Nakamura K., Nakahara H.* Basal ganglia orient eyes to reward. *J Neurophysiol.* 2006; 95 (2): 567–584. DOI: 10.1152/jn.00458.2005.
27. *Robbe D.* To move or to sense? Incorporating somatosensory representation into striatal functions. *Curr Opin Neurobiol.* 2018; 52: 123–130. DOI: 10.1016/j.conb.2018.04.009.
28. *Павлов И.П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.: Издательство «Э»; 2017. 480.
29. *Ухтомский А.А.* Избранные труды. М.: Книга по Требованию; 2012. 369.
30. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Книга по Требованию; 2013. 450.
31. *Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Филиппова Л.В., Алексеев Н.П.* Интероцептивная (висцеральная) сенсорная система – навигатор поведения висцеральных систем. Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. М.: «Истоки», 2017: 2353–2355.
32. *Александров В.Г., Кокурина Т.Н., Рыбакова Г.И., Туманова Т.С.* Автономные функции префронтальной коры. *Физиология человека.* 2021; 47 (5): 109–117. DOI: 10.31857/S0131164621050027.
33. *Свет М.С.* Введение в нейрофизиологию концептуального мышления: Код неопределенности. Как наши индивидуальные концептуальные системы определяют мышление, обуславливают поведение и формируют восприятие. М.: ЛЕНАНД; 2022. 408.
34. *Муртанзина Е.П., Матюлько И.С., Журавлев Б.В., Голубева Н.К.* Соматовегетативные компоненты сознательных взаимодействий (обзор). *Журнал медико-биологических исследований.* 2019; 7 (3): 349–362.
35. *Akhmedova O.O., Ovezgel'dyeva G.O., Grigor'ian A.G.* The psychophysiological condition of first year students with different levels of physical activity. *Fiziol cheloveka.* 2011; 37 (5): 84–90.
36. *Mesulam M.* Temporopolar regions of the human brain. *Brain.* 2023; 146 (1): 20–41
37. *Stock A., Gohil K., Huster R., Beste C.* On the effects of multimodal information integration in multitasking. *Sci Rep.* 2017; 7 (7): 4927.
38. *Сеченов И.М.* Элементы мысли: Впечатления и действительность: Исследование психики человека и ее взаимосвязи с внешним миром. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ»; 2022. 224.
39. *Ринпоче Й.М.* Будда, мозг и нейрофизиология счастья. Как изменить жизнь к лучшему. Практическое руководство / перевод с англ. Солама Дордже. М.: Ориенталия; 2022. 368.
40. *Куладаса Д., Иммергат М., Джереми Г.* Свет ума: полное руководство по медитации / перевод с англ. О. Кривовяз, А. Мелиховой. М.: Эксмо; 2020. 560.
41. *Дойдж Н.* Пластичность мозга: потрясающие факты о том, как мысли способны менять структуру и функции нашего мозга / перевод с англ. Е. Виноградовой. М.: Эксмо; 2021. 576.
42. *Артеменков А.А.* Философское осмысление сущности и природы психического отражения. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: философские науки. 2023; 2: 69–17. DOI: 10.18384/2310-7227-2023-2-6-17.
43. *Артеменков А.А.* Модель урботехносоциальной глобализации и когнитивной цефализации (мозга) современного человека. Ноосферные исследования. 2023; 3: 469–56. DOI: 10.46724/NOOS.2023.3.46-56.
44. *Куцвейл Р.* Эволюция разума: как развитие искусственного интеллекта изменит будущее цивилизации / перевод с англ. Т.П. Мосоловой. М.: Эксмо; 2020. 448.
45. *Сеунг С.* Коннектом. Как мозг делает нас тем, что мы есть / перевод с англ. А. Капанадзе. М.: Лаборатория знаний; 2018. 440.
46. *Анохин К.В.* Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021; 71 (1): 39–71. DOI: 10.31857/S0044467721010032.
47. *Хоффман Д.* Как нас обманывают органы чувств / перевод с англ. М. Максимовой. М.: Издательство АСТ; 2022. 304.
48. *Афанасьев В.Г.* Мир живого: Системность, эволюция и управление. М.: Издательство ЛКИ; 2019. 334.

49. Дубровский Д.И. Информация. Сознание. Мозг: Расшифровка мозговых кодов психических явлений. М.: ЛЕНАНД; 2021. 304.
50. Артеменков А.А. Гомеостаз и адаптация: патофизиологические аспекты соматовегетативного взаимодействия в онтогенезе. Педиатр. 2021; 12 (4): С. 899–101. DOI: 10.17816/PED12489-101.
51. Батуев А.С. Высшие интегративные системы мозга. Ленинград: Наука, Ленинградское отделение; 1981. 255.
52. Артеменков А.А. Психофизиологическая проблема: единство материального и идеального в человеке. Современные философские исследования. 2024; 1: 969–112. DOI: 10.18384/2949-5148-2024-1-96-112.
53. Артеменков А.А. Нейроэпистемология ментальных событий: осознание действительности. Знание. Понимание. Умение. 2024; 1: 1249–137. DOI: 10.17805/zpu.2024.1.10.
54. Евсеева А.В. Многофункциональность свойств центральной нервной системы и совершенствование скоростно-силовых качеств спортсменов. Стратегия формирования здорового образа жизни населения средствами физической культуры и спорта: Тенденции, традиции, инновации: материалы международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора В.Н. Зуева. Тюмень: «Вектор-Групп», 2018: 2399–245.
55. Prakash R., Voss M., Erickson K., Kramer A. Physical activity and cognitive vitality. Annu Rev Psychol. 2015; 3 (66): 769–797. DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015249.
56. Kline A., Pittman D., Ronsky J., Goodyear B. Differentiating the Brain's involvement in Executed and Imagined Stepping using fMRI. Behav Brain Res. 2020; 15 (394): 112829. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112829.
57. Fernandes J., Arida R., Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2017; 80: 443–456. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012.
58. Gomez-Pinilla F., Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. Compr Physiol. 2013; 3 (1): 403–428. DOI: 10.1002/cphy.c110063.
59. Greenwood B., Fleshner M. Exercise, learned helplessness, and the stress-resistant brain. Neuromolecular Med. 2008; 10 (2): 81–98. DOI: 10.1007/s12017-008-8029-y.
60. Rossini P., Altamura C., Ferreri F., Melgari J.-M., Tecchio F., Tombini M., Pasqualetti P., Vernieri F. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. Eur J Neurol. 2007; 14 (2): 241–254.
61. Артеменков А.А. Этиопатогенетические механизмы возникновения дезадаптивных расстройств у человека в процессе обучения. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 62 (2): 122–128.
62. Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Скоромец Т.А., Егоров А.Ю., Второв А.В., Мартынов И.В. О возможностях частичного восстановления интегративной деятельности мозга у больных в вегетативном состоянии. Физиология человека. 2014; 40 (5): 699–679. DOI: 10.7868/S0131164614030114.
63. Дудник Е.Н., Глазачев О.С., Барак О., Лаврищев А.А., Костюк Д.И. Влияние комплексных полисенсорных восстановительных процедур на функции центральной и вегетативной нервной системы. Физиология человека. 2009; 35 (1): 369–40.
64. Wang Q., Li L., Qiao L., Liu M. Adaptive Multimodal Neuroimage Integration for Major Depression Disorder Detection. Front Neuroinform. 2022; 16: 856175.
65. Cocks N., Byrne S., Pritchard M., Morgan G., Dipper L. Integration of speech and gesture in aphasia. Int J Lang Commun Disord. 2018; 53 (3): 584–591. DOI: 10.1111/1460-6984.12372.
66. Kucukboyaci N., Kemmotsu N., K M Leyden R., Girard H., Tecoma E., Iragui V., McDonald C. Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language performance. Neuroimage Clin. 2014; 14 (5): 197–207. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.006.
67. Blanken T., Bathelt J., Deserno M., Voge L., Borsboom D., Douw L. Connecting brain and behavior in clinical neuroscience: A network approach. Neurosci Biobehav Rev. 2021; 130: 81–90. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.027.
68. Wolfers T., Arenas A.L., Onnink A.M., Dammers J., Hoogman M., Zwiers M., Buitelaar J., Franke B., Marquand A., Beckmann C. Refinement by integration: aggregated effects of multimodal imaging markers on adult ADHD. J Psychiatry Neurosci. 2017; 42 (6): 386–394. DOI: 10.1503/jpn.160240.
69. Jacobs G., Voineskos A., Hawco C., Stefanik L., Forde N., Dickie E., Lai M., Szatmari P., Schachar R., Crosbie J., Arnold P., Goldenberg A., Erdman L., Ameis S. Integration of brain and behavior measures

- for identification of data-driven groups cutting across children with ASD, ADHD, or OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46 (3): 643–653. DOI: 10.1038/s41386-020-00902-6.
70. Coleman M., Bekinschtein T., Monti M., Owen A., Pickard J. A multimodal approach to the assessment of patients with disorders of consciousness. *Prog Brain Res*. 2009; 177: 231–248. DOI: 10.1016/S0079-6123(09)17716-6.
71. Vovk V., Duda I., Vovk A. The effect of a multimodal approach on the results of treatment in surgery: integration of chemotherapy, surgery, and radiotherapy. *Georgian Med News*. 2024; 347: 41–46.
72. Zhang L., Zhao J., Zhou Q., Liu Z., Zhang Y., Cheng W., Gong W., Hu X., Lu W., Bullmore E., Lo C., Feng J. Sensory, somatomotor and internal mentation networks emerge dynamically in the resting brain with internal mentation predominating in older age. *Neuroimage*. 2021; 237: 118188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118188.

Поступила в редакцию 09.12.2024; принята 13.02.2025.

Автор

Артеменков Алексей Александрович – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры теоретических основ физической культуры, спорта и здоровья факультета биологии и здоровья человека, ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет». 162600, Россия, г. Череповец, пр. Луначарского, 5; e-mail: aartemenkov@chsu.ru; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7919-3690>.

Образец цитирования

Артеменков А.А. Сенсорная полимодальная интеграция когнитивных функций мозга человека. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 20–40. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-20-40.

SENSORY POLYMODAL INTEGRATION OF THE HUMAN BRAIN COGNITIVE FUNCTIONS

A.A. Artemenkov

Cherepovets State University, Cherepovets, Russia

The article analyzes open access publications from eLibrary.RU and PubMed databases. The author formulates the ideas on the mechanisms of polymodal integration of human cognitive activity and behavior during human interaction with the surrounding world. The paper reveals the main theoretical principles of polymodal integration, according to which the human brain functions combining reflex arcs into a multivariant system of neural connections. The disintegration of the polymodal connection system occurs because of the neural process disintegration underlying somatovegetative pathology. Polymodal human brain integration also synchronizes physiological processes of the body and manifests itself in multivariate patterns of cognitive activity and behavior. Polymodality and multivariance of correlation between somatovegetative parameters consist in the integrative function of brain neurons, which combine into neural circuits not chaotically, but purposefully, based on the interaction of significant external environmental stimuli, to ensure a conscious body response. Polymodal integration of sensory signals is the basis of all human cognitive activity, cognition of the surrounding reality and social behavior in society. Thus, the general idea on polymodal integration allows us to expand our understanding of the integrative activity of the human brain as a complex multifunctional system "Man in the environment". The research revealed that physiological and mental processes of awareness of the life events occur at the level of sensory polymodal human brain integration. This knowledge can become a basis for creating new neuropathological models for disruption of the interaction processes between the man and the environment, and help us understand the true mechanisms of the higher integrative systems of the human brain.

Key words: environment, human, behavior, cognitive activity, polymodal integration, conscious choice, disintegration.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Maturana U., Varela F. *Derevo poznaniya: Biologicheskie korni chelovecheskogo ponimaniya* [The tree of knowledge: Biological roots of human understanding]. Moscow: URSS: LENAND; 2019. 320 (in Russian).
2. Kaku M. *Budushchee razuma* / perevod s angl. N. Lisovoy [The future of the mind / translated from English. N. Lisova]. Moscow: Al'pina-non-fikshn; 2019. 646 (in Russian).
3. Herculano-Houzel S. *Mozg: Takoy li on osobennyy?* / perevod s angl. A. Anvaera [What is so special about the human brain? / translated from English by A. Anvaer]. Moscow: Izdatel'stvo AST; 2019. 288 (in Russian).
4. Kolodny O., Edelman S. The problem of multimodal concurrent serial order in behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 56: 252–265.
5. Drijvers L., Jensen O., Spaak E. Rapid invisible frequency tagging reveals nonlinear integration of auditory and visual information. *Hum Brain Mapp.* 2021; 42 (4): 1138–1152. DOI: 10.1002/hbm.25282.
6. Christov-Moore L., Simpson E., Coudé G., Grigaityte K., Iacoboni M., Ferrari P.F. Empathy: gender effects in brain and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 46 (4): 604–627. DOI: 10.1016/j.neubio-rev.2014.09.001.
7. Ding K., Liu J. Comparing gratitude and pride: evidence from brain and behavior. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2022; 22 (6): 1199–1214. DOI: 10.3758/s13415-022-01006-y.
8. Acevedo B., Aron E., Aron A., Sangster M., Collins N., Brown L. The highly sensitive brain: an fMRI study of sensory processing sensitivity and response to others' emotions. *Brain Behav.* 2014; 4 (4): 580–594. DOI: 10.1002/brb3.242.
9. Schall J. On building a bridge between brain and behavior. *Annu Rev Psychol.* 2004; 55: 23–50. DOI: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141907.
10. Karatsoreos I. Circadian Regulation of the Brain and Behavior: A Neuroendocrine Perspective. *Curr Top Behav Neurosci.* 2019; 43: 323–351. DOI: 10.1007/7854_2019_115.
11. Calisi R., Saldanha C. Neurohormones, Brain, and Behavior: A Comparative Approach to Understanding Rapid Neuroendocrine Action. *Integr Comp Biol.* 2015; 55 (2): 264–267. DOI: 10.1093/icb/icv007.
12. Borroto-Escuela D., Cuesta-Martí C., Lopez-Salas A., Chruścicka-Smaga B., Crespo-Ramírez M., Tesoro-Cruz E., Palacios-Lagunas D., Perez de la Mora M., Schellekens H., Fuxe K. The oxytocin receptor represents a key hub in the GPCR heteroreceptor network: potential relevance for brain and behavior. *Front Mol Neurosci.* 2022; 8 (15): 1055344. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1055344.
13. Eddie D., Bates M., Buckman J. Closing the brain-heart loop: Towards more holistic models of addiction and addiction recovery. *Addict Biol.* 2022; 27 (1): e12958. DOI: 10.1111/adb.12958.
14. Florio T., Scarnati E., Rosa I., Censo D., Ranieri B., Cimini A., Galante A., Alecci M. The Basal Ganglia: More than just a switching device. *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24 (8): 677–684. DOI: 10.1111/cns.12987.
15. Gut N., Mena-Segovia J. Dichotomy between motor and cognitive functions of midbrain cholinergic neurons. *Neurobiol Dis.* 2019; 128: 59–66. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.09.008.
16. Streng M., Popa L., Ebner T. Complex Spike Wars: a New Hope. *Cerebellum.* 2018; 17 (6): 735–746. DOI: 10.1007/s12311-018-0960-3.
17. Uusisaari M., Schutte E. The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. *J Physiol.* 2011; 589 (14): 3441–3457. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201582.
18. Hu D., Shen H., Zhou Z. Functional asymmetry in the cerebellum: a brief review. *Cerebellum.* 2008; 7 (3): 304–313. DOI: 10.1007/s12311-008-0031-2.
19. Passarelli L., Gamberini M., Fattori P. The superior parietal lobule of primates: a sensory-motor hub for interaction with the environment. *J Integr Neurosci.* 2021; 20 (1): 157–171. DOI: 10.31083/j.jin.2021.01.334.
20. Kotz C. Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin. *Physiol Behav.* 2006; 88 (3): 294–301. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.05.031.
21. Nogueira N., Bacelar M., Ferreira B., Parma J., Lage G. Association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and motor behavior in healthy adults: A study review. *Brain Res Bull.* 2019; 144: 223–232. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.002.
22. Vygotskiy L.S. *Myshlenie i rech'* [Thinking and speech]. Moscow: Eksmo; 2022. 544 (in Russian).
23. Luriya A.R. *Yazyk i soznanie* [Language and consciousness]. St. Petersburg: Piter; 2021. 448 (in Russian).
24. Rubinshteyn S.L. *Bytie i soznanie* [Being and Consciousness]. Moscow: Izdatel'stvo AST; 2022. 400 (in Russian).

25. Bolt T., Nomi J., Rubinov M., Uddin L. Correspondence between evoked and intrinsic functional brain network configurations. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (4): 1992–2007. DOI: 10.1002/hbm.23500.
26. Hikosaka O., Nakamura K., Nakahara H. Basal ganglia orient eyes to reward. *J Neurophysiol.* 2006; 95 (2): 567–584. DOI: 10.1152/jn.00458.2005.
27. Robbe D. To move or to sense? Incorporating somatosensory representation into striatal functions. *Curr Opin Neurobiol.* 2018; 52: 123–130. DOI: 10.1016/j.conb.2018.04.009.
28. Pavlov I.P. *Leksii o rabote bol'shikh polushariy golovnogo mozga* [Lectures on the work of the cerebral hemispheres]. Moscow: Izdatel'stvo «E»; 2017. 480 (in Russian).
29. Ukhtomskiy A.A. *Izbrannye Trudy* [Selected Works]. Moscow: Kniga po Trebovaniyu; 2012. 369 (in Russian).
30. Anokhin P.K. *Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem* [Essays on the physiology of functional systems]. Moscow: Kniga po Trebovaniyu; 2013. 450 (in Russian).
31. Nozdachev A.D., Polyakov E.L., Filippova L.V., Alekseev N.P. Interoseptivnaya (visceral'naya) sensor-naya sistema – navigator povedeniya visceral'nykh sistem [Interceptive (visceral) sensory system – a navigator of visceral systems behavior]. *Materialy XXIII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem* [Proceedings of the 23rd Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov (with international participation)]. Moscow: «Istoki»; 2017: 2353–2355 (in Russian).
32. Aleksandrov V.G., Kokurina T.N., Rybakova G.I., Tumanova T.S. Avtonomnye funktsii prefrontal'noy kory [Autonomic functions of the prefrontal cortex]. *Fiziologiya cheloveka.* 2021; 47 (5): 109–117. DOI: 10.31857/S0131164621050027 (in Russian).
33. Svet M.S. *Vvedenie v neyrofiziologiyu kontseptual'nogo myshleniya: Kod neopredelennosti. Kak nashi individual'nye kontseptual'nye sistemy opredelyayut myshlenie, obuslavlivayut povedenie i formiruyut vospriyatie* [Introduction to the neurophysiology of conceptual thinking: The code of uncertainty. How our individual conceptual systems determine thinking, condition behavior and shape perception]. Moscow: LENAND; 2022. 408 (in Russian).
34. Murtanzina E.P., Matyul'ko I.S., Zhuravlev B.V., Golubeva N.K. Somatovegetativnye komponenty soznatel'nykh vzaimodeystviy (obzor) [Somatovegetative components of conscious interactions (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy.* 2019; 7 (3): 349–362 (in Russian).
35. Akhmedova O.O., Ovezgel'dyeva G.O., Grigor'ian A.G. The psychophysiological condition of first year students with different levels of physical activity. *Fiziol cheloveka.* 2011; 37 (5): 84–90.
36. Mesulam M. Temporopolar regions of the human brain. *Brain.* 2023; 146 (1): 20–41
37. Stock A., Gohil K., Huster R., Beste C. On the effects of multimodal information integration in multi-tasking. *Sci Rep.* 2017; 7 (7): 4927.
38. Sechenov I.M. *Elementy mysli: Vpechatleniya i deystvitel'nost': Issledovanie psikhiki cheloveka i ee vzaimosvyazi s vneshnim mirom* [Elements of thought: Impressions and reality: A study of the human psyche and its relationship with the outside world]. Moscow: Knizhnyy dom «LIBROKOM»; 2022. 224 (in Russian).
39. Yongey Mingyur. *Budda, mozg i neyrofiziologiya schast'ya. Kak izmenit' zhizn' k luchshemu. Prakticheskoe rukovodstvo / perevod s angl. Sonama Dordzhe* [Buddha, Brain, and Neurophysiology of Happiness. Exploring Mindfulness and Joy Through Neuroscience/ translated from English by Sonama Dordzhe]. Moscow: Orientaliya; 2022. 368 (in Russian).
40. Kuladasa D., Immergut M., Jeremy G. *Svet uma: polnoe rukovodstvo po meditatsii / perevod s angl. O. Krivovyaz, A. Melikhovoy* [The mind illuminated: A complete meditation guide / translated from English by O. Krivovyaz, A. Melikhova.]. Moscow: Eksmo; 2020. 560 (in Russian).
41. Dodge N. *Plastichnost' mozga: potryasayushchie fakty o tom, kak mysli sposobny menyat' strukturu i funktsii nashego mozga / perevod s angl. E. Vinogradovoy* [Brain plasticity: Amazing facts about how thoughts can change the structure and function of our brain / translated from English by E. Vinogradova]. Moscow: Eksmo; 2021. 576 (in Russian).
42. Artemenkov A.A. Filosofskoe osmyslenie sushchnosti i prirody psikhicheskogo otrazheniya [Understanding of the essence and nature of mental reflection]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: filosofskie nauki.* 2023; 2: 69–17. DOI: 10.18384/2310-7227-2023-2-6-17 (in Russian).
43. Artemenkov A.A. Model' urbotekhnosotsial'noy globalizatsii i kognitivnoy tsefalizatsii (mozga) sovremennogo cheloveka [Model of urbotekhnosocial globalization and cognitive cephalization of modern

- human brain]. *Noosfernye issledovaniya*. 2023; 3: 469–56. DOI: 10.46724/NOOS.2023.3.46-56 (in Russian).
44. Kurzweil R. *Evolutsiya razuma: kak razvitie iskusstvennogo intellekta izmenit budushchee tsivilizatsii* / perevod s angl. T.P. Mosolovoy [How to create a mind: The secret of human thought revealed / translated from English by T.P. Mosolova]. Moscow: Eksmo; 2020. 448 (in Russian).
45. Seung S. *Konnektom. Kak mozg delaet nas tem, chto my est'* / perevod s angl. A. Kapanadze [Connectome: How the brain's wiring makes us who we are / translated from English by A. Kapanadze]. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2018. 440 (in Russian).
46. Anokhin K.V. *Kognitom: v poiskakh fundamental'noy neyronauchnoy teorii soznaniya* [Cognitome: In search of fundamental neuroscience theory of consciousness]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2021; 71 (1): 39–71. DOI: 10.31857/S0044467721010032 (in Russian).
47. Hoffman D. *Kak nas obmanyvayut organy chuvstv* / perevod s angl. M. Maksimovoy [How our senses deceive us / translated from English by M. Maximova]. Moscow: Izdatel'stvo AST; 2022. 304 (in Russian).
48. Afanas'ev V.G. *Mir zhivogo: Sistemnost', evolyutsiya i upravlenie* [The Living World: Systematicity, Evolution and Management]. Moscow: Izdatel'stvo LKI; 2019. 334 (in Russian).
49. Dubrovskiy D.I. *Informatsiya. Soznanie. Mozg: Rasshifrovka mozgovykh kodov psikhicheskikh yavleniy* [Information. Consciousness. Brain: Decoding brain codes of mental phenomena]. Moscow: LENAND; 2021. 304 (in Russian).
50. Artemenkov A.A. *Gomeostaz i adaptatsiya: patofiziologicheskie aspekty somatovegetativnogo vzaimodeystviya v ontogeneze* [Homeostasis and adaptation: Pathophysiological aspects of somato-vegetative interaction in ontogenesis]. *Pediatr*. 2021; 12 (4): S. 899–101. DOI: 10.17816/PED12489-101 (in Russian).
51. Batuev A.S. *Vysshie integrativnye sistemy mozga* [Higher integrative systems of the brain]. Leningrad: Nauka, Leningradskoe otdelenie; 1981. 255 (in Russian).
52. Artemenkov A.A. *Psikhofiziologicheskaya problema: edinstvo material'nogo i ideal'nogo v cheloveke* [Psychophysiological problem: The unity of material and ideal in human]. *Sovremennye filosofskie issledovaniya*. 2024; 1: 969–112. DOI: 10.18384/2949-5148-2024-1-96-112 (in Russian).
53. Artemenkov A.A. *Neyroepistemologiya mental'nykh sobytiy: osoznanie deystvitel'nosti* [Neuroepistemology of mental events: Awareness of reality]. *Znanie. Ponimanie. Umenie*. 2024; 1: 1249–137. DOI: 10.17805/zpu.2024.1.10 (in Russian).
54. Evseeva A.V. *Mnogofunktsional'nost' svoystv tsentral'noy nervnoy sistemy i sovershenstvovanie skorostno-silovykh kachestv sportsmenov* [Multifunctionality of the central nervous system and improvement of speed-strength qualities in athletes]. *Strategiya formirovaniya zdorovogo obraza zhizni nasele-niya sredstvami fizicheskoy kul'tury i sporta: Tendentsii, traditsii, innovatsii: materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy pamyati professora V.N. Zueva* [Strategy for healthy lifestyle formation in the population by means of physical culture and sports: Trends, traditions, innovations: Proceedings of the international science-to-practice conference dedicated to the memory of Professor V.N. Zuev]. Tyumen': «Vektor-Grupp», 2018: 2399–245 (in Russian).
55. Prakash R., Voss M., Erickson K., Kramer A. Physical activity and cognitive vitality. *Annu Rev Psychol*. 2015; 3 (66): 769–797. DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015249.
56. Kline A., Pittman D., Ronsky J., Goodyear B. Differentiating the Brain's involvement in Executed and Imagined Stepping using fMRI. *Behav Brain Res*. 2020; 15 (394): 112829. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112829.
57. Fernandes J., Arida R., Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 80: 443–456. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012.
58. Gomez-Pinilla F., Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol*. 2013; 3 (1): 403–428. DOI: 10.1002/cphy.c110063.
59. Greenwood B., Fleshner M. Exercise, learned helplessness, and the stress-resistant brain. *Neuromolecular Med*. 2008; 10 (2): 81–98. DOI: 10.1007/s12017-008-8029-y.
60. Rossini P., Altamura C., Ferreri F., Melgari J-M., Tecchio F., Tombini M., Pasqualetti P., Vernieri F. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys*. 2007; 43 (2): 241–254.

61. Artemenkov A.A. Etiopatogeneticheskie mekhanizmy vozniknoveniya dezadaptivnykh rasstroystv u cheloveka v protsesse obucheniya [Etiopathogenetic mechanisms of maladaptive disorders in students during training]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62 (2): 122–128 (in Russian).
62. Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Skoromets T.A., Egorov A.Yu., Vtorov A.V., Martynov I.V. O vozmozhnostyakh chastichnogo vosstanovleniya integrativnoy deyatel'nosti mozga u bol'nykh v vegetativnom sostoyanii [On partial restoration of brain integrative activity in patients with no signs of awareness]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40 (5): 699–679. DOI: 10.7868/S0131164614030114 (in Russian).
63. Dudnik E.N., Glazachev O.S., Barak O., Lavrishchev A.A., Kostyuk D.I. Vliyanie kompleksnykh polisensornykh vosstanovitel'nykh protsedur na funktsii tsentral'noy i vegetativnoy nervnoy sistemy [Effect of complex polysensory restorative procedures on functions of the central and autonomic nervous system]. *Fiziologiya cheloveka*. 2009; 35 (1): 369–40 (in Russian).
64. Wang Q., Li L., Qiao L., Liu M. Adaptive Multimodal Neuroimage Integration for Major Depression Disorder Detection. *Front Neuroinform*. 2022; 16: 856175.
65. Cocks N., Byrne S., Pritchard M., Morgan G., Dipper L. Integration of speech and gesture in aphasia. *Int J Lang Commun Disord*. 2018; 53 (3): 584–591. DOI: 10.1111/1460-6984.12372.
66. Kucukboyaci N., Kemmotsu N., K M Leyden R., Girard H., Tecoma E., Iragui V., McDonald C. Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language performance. *Neuroimage Clin*. 2014; 14 (5): 197–207. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.006.
67. Blanken T., Bathelt J., Deserno M., Vogt L., Borsboom D., Douw L. Connecting brain and behavior in clinical neuroscience: A network approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 130: 81–90. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.027.
68. Wolfers T., Arenas A.L., Onnink A.M., Dammers J., Hoogman M., Zwiers M., Buitelaar J., Franke B., Marquand A., Beckmann C. Refinement by integration: aggregated effects of multimodal imaging markers on adult ADHD. *J Psychiatry Neurosci*. 2017; 42 (6): 386–394. DOI: 10.1503/jpn.160240.
69. Jacobs G., Voineskos A., Hawco C., Stefanik L., Forde N., Dickie E., Lai M., Szatmari P., Schachar R., Crosbie J., Arnold P., Goldenberg A., Erdman L., Ameis S. Integration of brain and behavior measures for identification of data-driven groups cutting across children with ASD, ADHD, or OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46 (3): 643–653. DOI: 10.1038/s41386-020-00902-6.
70. Coleman M., Bekinschtein T., Monti M., Owen A., Pickard J. A multimodal approach to the assessment of patients with disorders of consciousness. *Prog Brain Res*. 2009; 177: 231–248. DOI: 10.1016/S0079-6123(09)17716-6.
71. Vovk V., Duda I., Vovk A. The effect of a multimodal approach on the results of treatment in surgery: integration of chemotherapy, surgery, and radiotherapy. *Georgian Med News*. 2024; 347: 41–46.
72. Zhang L., Zhao J., Zhou Q., Liu Z., Zhang Y., Cheng W., Gong W., Hu X., Lu W., Bullmore E., Lo C., Feng J. Sensory, somatomotor and internal mentation networks emerge dynamically in the resting brain with internal mentation predominating in older age. *Neuroimage*. 2021; 237: 118188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118188.

Received December 09, 2024; accepted February 13, 2025.

Information about the author

Artemenkov Aleksey Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Theoretical Foundations of Physical Culture, Sports and Health, Faculty of Biology and Human Health, Cherepovets State University. 162600, Russia, Cherepovets, Lunacharsky Ave., 5; e-mail: aaartemenkov@chsu.ru; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7919-3690>.

For citation

Artemenkov A.A. Sensornaya polimodal'naya integratsiya kognitivnykh funktsiy mozga cheloveka [Sensory polymodal integration of the human brain cognitive functions]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 3: 20–40. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-20-40 (in Russian).

УДК 616-085

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-41-59

ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТАЗОЛАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПРОШЛОЕ ИЛИ БУДУЩЕЕ?

В.А. Серов, Д.В. Ширяевская, О.А. Ширяевский, Е.В. Ефремова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Одним из нерешенных вопросов при лечении сердечной недостаточности является оптимизация назначения мочегонных препаратов. Предложено использовать комбинированную диуретическую терапию. Однако остается открытым вопрос: прием каких лекарственных средств наиболее целесообразен? В последние годы большое внимание привлекает ацетозоламид – ингибитор карбоангидразы.

Цель – представить обзор клинических исследований и клинико-фармакологическое обоснование перспективы применения ацетозоламида у стационарных пациентов с острой сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. Проведен поиск в базах данных PubMed и eLIBRARY.

Результаты. Приведены данные по фармакокинетике и фармакодинамике ацетозоламида, а также результаты недавно проведенных клинических исследований, касающихся применения комбинированной диуретической терапии при сердечной недостаточности. Показано, что особенности механизма действия ингибиторов карбоангидразы создают ряд преимуществ для их использования в схемах комбинированной диуретической терапии. Применение ацетозоламида статистически значимо увеличивало натрийурез, чаще приводило к исчезновению симптомов гипергидратации, уменьшало вероятность развития метаболического ацидоза при лечении петлевыми диуретиками пациентов с острой сердечной недостаточностью. Побочные явления возникали редко и не носили тяжелого характера. В то же время как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе не было выявлено снижения смертности.

Выводы. Комбинированная диуретическая терапия приводит к выраженному уменьшению гипергидратации у пациентов с острой сердечной недостаточностью при удовлетворительном профиле безопасности. Ацетозоламид следует рассматривать как ценный вариант при необходимости быстрого устранения застойных явлений у пациентов с сердечной недостаточностью, а также у пациентов с метаболическими осложнениями, такими как ацидоз или гиперхлоремия, однако необходимы дополнительные клинические исследования для выработки оптимальной тактики назначения ингибиторов карбоангидразы.

Ключевые слова: ацетозоламид, сердечная недостаточность, комбинированная диуретическая терапия.

Введение. Последние десятилетия характеризуются появлением целого ряда новых классов лекарственных средств, существенно повлиявших на течение многих распространенных тяжелых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, рак, сахарный диабет и т.д. Особенно заметен прогресс в медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Назначение препаратов «фантастической четверки», которая включает ингибиторы рецепторов ангиотензина и непрализина, бета-блокаторы, антагонисты

минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), а также оптимизация их дозирования заметно улучшают прогноз у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [1, 2], снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН [3–5]. Однако несмотря на очевидные успехи прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным: при ХСН I–II функционального класса (ФК) медиана времени дожития составляет 8,4 года (95 % ДИ 7,8–9,1), а при ХСН III–

IV ФК – 3,8 года (95 % ДИ 3,4–4,2) [6]. Согласно данным Американской кардиологической ассоциации, число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) в США с 2013 по 2017 г. увеличилось на 26 % [7].

Использование новых лекарственных средств неизбежно увеличивает стоимость проводимого лечения, что часто является непосильным бременем как для бюджета отдельного пациента, так и для бюджета системы здравоохранения в целом. Это ведет к снижению комплаентности пациентов, невыполнению требований современных клинических рекомендаций. В то же время врачами часто недооценивается использование «старых» дешевых препаратов, которые могут иметь значительный лечебный потенциал, в ряде случаев еще недостаточно изученный.

Гипергидратация играет важную роль в патофизиологии СН, и противоотечное лечение представляет собой важную терапевтическую цель [8]. Снижение диуреза и натрийуреза, дисхлоремия являются одними из частых причин усугубления течения СН [9–12]. В настоящее время основой начальной терапии, направленной на достижение адекватного диуреза/натрийуреза и эуволемии, является немедленное и повторное внутривенное введение петлевых диуретиков. Однако развитие резистентности к диуретикам является распространенным осложнением, затрудняющим лечение этого состояния [13]. Остаточные симптомы гипергидратации при выписке из стационара присутствуют у 31–48 % пациентов с СН, причем смертность у пациентов с гиперволемией достигает 50 % в течение года [14, 15].

Для преодоления резистентности используют раннюю комбинированную терапию диуретиками, что позволяет активировать раз-

личные механизмы действия в разных сегментах нефрона [16].

Одним из эффективных препаратов является ингибитор карбоангидразы – ацетозоламид, который стал использоваться в медицине с 1950-х гг. Однако до настоящего времени исследований, посвященных эффективности и безопасности применения ингибиторов карбоангидразы в кардиологии, проведено крайне мало.

Цель исследования. Представить обзор клинических исследований и клинико-фармакологическое обоснование перспективы применения ацетозоламида у стационарных пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН).

Материалы и методы. В базах данных PubMed и eLIBRARY был проведен поиск с использованием терминов «ацетозоламид», «сердечная недостаточность», «острая сердечная недостаточность», «декомпенсированная сердечная недостаточность» (в названиях публикаций, аннотациях и ключевых словах).

Результаты. Всего в PubMed на 30 декабря 2024 г. ацетозоламид упоминается в 10 402 статьях, в т.ч. «ацетозоламид при сердечной недостаточности» – в 302; в eLIBRARY – в 98 и 12 публикациях соответственно. В PubMed первая статья о применении ацетозоламида датируется 1952 г., о его использовании при лечении сердечной недостаточности – 1953 г. В eLIBRARY сведения встречаются с 1998 г. Обращает на себя внимание тот факт, что после сорокалетнего (1970–2010 гг.) перерыва количество публикаций, посвященных применению ацетозоламида при сердечной недостаточности (рис. 1), значительно увеличилось. Прежде всего это связано с обнадеживающими результатами недавно проведенных исследований.

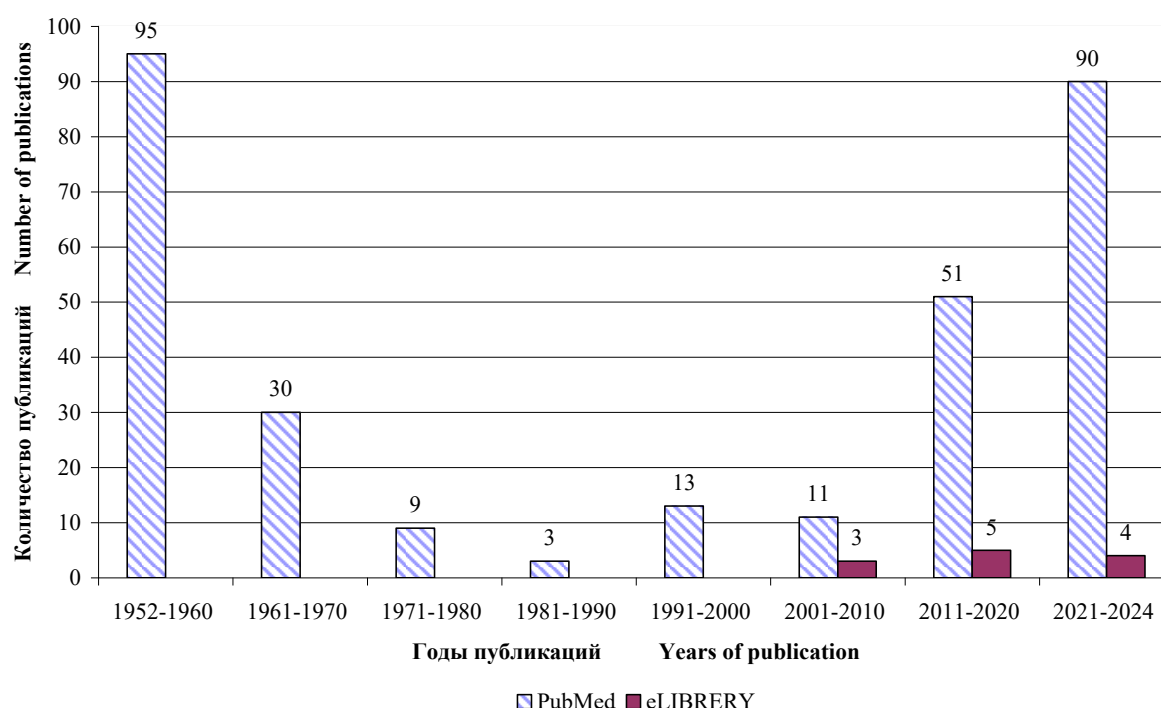


Рис. 1. Динамика количества публикаций о применении ацетазоламида при сердечной недостаточности в базах данных PubMed и eLIBRARY

Fig. 1. Dynamics of publications on acetazolamide therapy in heart failure in PubMed and eLIBRARY

Фармакодинамика и фармакокинетика ацетазоламида

В организме человека наиболее широко представлены два изофермента карбоангидразы: карбоангидраза I и карбоангидраза II, которые присутствуют в эритроцитах, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка, околоушной слюнной железы, почек, ресничного тела глаза, сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Все изоформы карбоангидразы катализируют схожие биохимические реакции, играя ключевую роль в обеспечении транспорта гидрокарбонатных ионов [17].

Ацетазолamid обладает высоким сродством к изоферментам карбоангидразы II и IV и блокирует ее активность на уровне проксимального отдела нефрона. Это ведет к уменьшению образования в клетках канальцев угольной кислоты. Увеличивается экскреция натрия с мочой в виде гидрокарбонатов, реакция мочи становится щелочной. Снижение поступления в кровь гидрокарбонатного иона

становится причиной метаболического ацидоза. Канальцевая реабсорбция хлора не нарушается. В дистальных канальцах и собирательных трубках усиливается экскреция калия. В связи с развитием метаболического ацидоза при длительном применении ацетазоламида в канальцы поступает достаточное количество ионов водорода даже без участия карбоангидразы, что приводит к быстрому развитию толерантности, поэтому ингибиторы карбоангидразы эффективны только при лечении прерывистыми курсами [17].

После приема внутрь ацетазолamid быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в крови через 1–3 ч; определяемая концентрация в плазме сохраняется в течение 24 ч после приема препарата. Ацетазолamid более чем на 96 % связывается с белками плазмы, проникает через плацентарный барьер, а также, в небольших количествах, – в грудное молоко. Выведение из организма происходит за счет активной секреции в проксимальных каналь-

цах почек. Препарат не накапливается в тканях. До 90 % ацетозоламида выводится почками в неизмененном виде за 24 ч [18].

Ацетозоламид используется при лечении многих состояний, например для снижения внутриглазного и внутричерепного давления, профилактики и лечения высотной болезни. В то же время в качестве диуретика практические врачи назначают его редко, что обусловлено слабым натрийуретическим действием и быстрым развитием толерантности. При этом часто не учитываются специфические достоинства препарата, в частности способность корректировать выраженный метаболический ацидоз, который возникает при лечении петлевыми диуретиками [19] и способствует снижению их эффективности [20].

Комбинированная диуретическая терапия при сердечной недостаточности

Несмотря на то что гипергидратация у пациентов с ОН обычно устраняется с помощью петлевых диуретиков, значительная часть пациентов не получает оптимального лечения. Неадекватный ответ на диуретики и остаточная гипергидратация связаны с более высоким риском госпитализации, неблагоприятными исходами и увеличением стоимости лечения [21], при этом нет доказательств того, что их назначение снижает смертность. Тем не менее Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) рекомендует назначать диуретики для достижения надлежащего баланса жидкости у пациентов, имеющих симптомы гипергидратации, как в хронической, так и в острой фазе сердечной недостаточности [22].

Для преодоления резистентности к петлевым диуретикам используют ряд стратегий, таких как экстракорпоральное удаление жидкости, введение низких доз дофамина и гипертонического раствора натрия хлорида [23]. Одним из эффективных методов является последовательная блокада всасывания натрия в канальцах нефрона с помощью диуретических лекарственных средств, влияющих на разные отрезки канальцев и применяющихся дополнительно к петлевым диуретикам, – комбинированная диуретическая терапия (КДТ). Од-

нако убедительные доказательства эффективности и безопасности КДТ остаются ограниченными [24].

В 2023 г. были опубликованы результаты проведенного в Испании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования CLOROTIC (Комбинация петлевых диуретиков с тиазидными диуретиками при декомпенсированной сердечной недостаточности) [25]. В рамках исследования 230 пациентов (из них 48 женщин, средний возраст – 83 года) с ОН получали перорально гидрохлоротиазид или плацебо в течение 5 дней в дополнение к внутривенному введению фуросемида. Протокол применения петлевых диуретиков соответствовал протоколу применения низких доз в рамках исследования DOSE. Первичными конечными точками были изменения массы тела и одышки по оценке пациентов через 72 ч после рандомизации. Вторичные показатели включали реакцию на диуретики и смертность / повторную госпитализацию через 30 и 90 дней. Также оценивались показатели безопасности (изменения функции почек и/или электролитов). Через 72 ч у пациентов, получавших гидрохлоротиазид, наблюдалось более значительное (на 53 %, $p=0,002$) снижение веса по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Кроме того, в группе, принимавшей гидрохлоротиазид, были больше суточный диурез (1775 против 1400 мл, $p=0,05$) и потеря веса на каждые 40 мг фуросемида (через 72 и 96 ч) ($p=0,001$), а также средняя экскреция натрия с мочой. Различий в показателях одышки, по мнению пациентов, не зафиксировано (площадь под кривой для визуальной аналоговой шкалы: 960 против 720; $p=0,497$). В то же время у пациентов, принимавших гидрохлоротиазид, чаще наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови не менее чем на 26,5 мкмоль/л или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не менее чем на 50 %: 46,5 % пациентов против 17,2 % в группе плацебо, $p<0,001$; гипокалиемия развивалась 44,7 % и 19,0 % случаев соответственно ($p<0,001$). Показатели повторной госпитализации и смертности в обеих группах были одинаковыми.

Ретроспективный анализ этого исследования продемонстрировал, что эффективность лечения не меняется в зависимости от исходной фракции выброса левого желудочка [26]. Также показатели диуретического ответа не отличались в зависимости от гендерной принадлежности пациентов, хотя у женщин чаще отмечалось ухудшение функции почек (ОШ 8,68; 95 % ДИ 3,41–24,63), чем у мужчин (ОШ 2,5; 95 % ДИ 0,99–4,87, $p=0,027$) [27].

Применение ацетозоламида при сердечной недостаточности

В 2022 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ADVOR (Ацетозоламид при декомпенсированной сердечной недостаточности с перегрузкой объемом), проведенного в Бельгии [28]. В ходе исследования 519 пациентов с ОСН с клиническими признаками перегрузки объемом (т.е. отеками, плевральным выпотом или асцитом) и уровнем N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида более 1000 пг/мл или уровнем В-типа натрийуретического пептида более 250 пг/мл, получающие пероральную поддерживающую терапию не менее 40 мг фуросемида или эквивалентную дозу других петлевых диуретиков (1 мг буметанида или 20 мг торасемида) в течение не менее 1 мес., были рандомизированы для получения либо внутривенного введения ацетозоламида, либо плацебо в дополнение к схеме внутривенного введения петлевых диуретиков (в дозе, в два раза превышающей пероральную домашнюю дозу). Максимальная доза фуросемида для внутривенного введения, разрешенная до рандомизации, составляла 80 мг. Из исследования были исключены пациенты, которые получали ацетозоламид или другие проксимальные канальцевые диуретики (например, ингибиторы SGLT2) в качестве поддерживающей терапии, имели систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м².

Первичной конечной точкой было достижение отсутствия признаков перегрузки объемом в течение 3 дней после рандомизации. Вторичные конечные точки включали совокупность смерти от любой причины или повторной госпитализации по поводу СН в течение 3 мес. наблюдения.

Первичная конечная точка чаще достигалась в группе ацетозоламида: у 108 из 256 пациентов (42,2 %) в группе ацетозоламида и у 79 из 259 (30,5 %) в группе плацебо (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,17–1,82; $p<0,001$). Кроме того, в группе ацетозоламида уменьшалась длительность стационарного лечения (8,8 против 9,9 дня; $p=0,016$), был выше суммарный диурез и натрийурез. В тоже время не было выявлено различий в смертности от всех причин или повторной госпитализации из-за СН в последующие 90 дней: 29,7 % в группе ацетозоламида и 27,8 % в группе плацебо (ОР 1,07; 95 % ДИ 0,78–1,48).

Субанализ 462 пациентов из исследования ADVOR с полными данными о диурезе и концентрации натрия в моче показал, что прием ацетозоламида приводил к достоверному увеличению концентрации натрия в моче на 16 ммоль/л (на 19 %), повышению натрийуреза за первые 48 ч на 115 ммоль и более быстрому и полному купированию признаков объемной перегрузки, при этом эффект был значительным уже в первое утро обследования ($p=0,022$). Мужской пол, более высокое систолическое артериальное давление, лучшая СКФ и более высокий уровень натрия в сыворотке выступали другими независимыми предикторами, хотя оказывали менее выраженное влияние. Доза петлевых диуретиков не влияла на общий натрийурез. Не было выявлено взаимосвязи между натрийуретической реакцией и фракцией выброса или применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Сильный натрийуретический эффект был связан с более быстрой ликвидацией застойных явлений и сокращением продолжительности пребывания в стационаре. Многофакторный корреляционный анализ показал независимую связь повышения концентрации натрия в моче на каждые 10 ммоль/л со снижением риска смерти от всех причин или повторной госпитализации в связи с СН (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,85–0,99) [29].

Более 80 % пациентов, включенных в исследование ADVOR, страдали хроническими заболеваниями почек. Проведенный анализ показал, что положительное влияние ацетозоламида на отечный синдром отмечалось по

всему спектру СКФ; более того, влияние на диурез было более выражено у пациентов с исходно сниженной функцией почек [30]. Этот результат приобретает особое значение, учитывая высокую распространенность хронической болезни почек у пациентов с ХСН [31].

В редакционной статье журнала «Сердечная недостаточность» Американского кардиологического колледжа отмечено, что исследование ADVOR, несмотря на относительно небольшой размер выборки, явилось крупнейшим из когда-либо проводившихся рандомизированных исследований, касавшихся лечения диуретиками в стационаре. Применение ацетозоламида позволило добиться абсолютного улучшения показателя первичной конечной точки на 11,7 %. В то же время обращается внимание на ограничения этого исследования. Так, из исследования была исключена терапия ингибиторами SGLT2 [32]. Ингибиторы SGLT2 в настоящее время являются основой терапии ХСН при любой фракции выброса левого желудочка, причем их действие направлено на проксимальные канальцы почки, т.е. на тот же сегмент нефрона, на который нацелен ацетозоламид. Необходимо выяснить результат взаимодействия этих препаратов с ацетозоламидом [33]. Ингибиторы SGLT2 обеспечивают устойчивые долгосрочные преимущества в отношении клинических исходов и состояния здоровья, которые проявляются уже на ранней стадии, в течение нескольких дней или недель после начала лечения. Поэтому, если пациенты еще не получали ингибиторы SGLT2 при поступлении, эти препараты следует рассматривать как раннюю дополнительную к приему петлевых диуретиков терапию, направленную на повышение эффективности лечения, с продолжением приема ингибиторов SGLT2 и после выписки из стационара [34]. Ингибиторы SGLT2 не рассматриваются исключительно как противоотечная терапия, и подходящие пациенты должны получать их независимо от состояния застойных явлений и нахождения в стационаре. В отличие от ацетозоламида, клинический эффект которого отмечается уже в первые 3 сут, ингибиторы SGLT2 увеличивают диурез и

уменьшают симптомы застойных явлений только через значительно больший промежуток времени (15–90 дней), как на примере эмпаглифлозина было показано в исследованиях EMPULSE [35], EMPAG-HF [36] и EMPA-RSPONSE-AHF [37]. В связи с этим, по мнению M. Sabina et al., ацетозоламид следует рассматривать как ценный вариант при необходимости быстрого устранения застойных явлений у пациентов с СН, а также у пациентов с метаболическими осложнениями, такими как алкалоз или гиперхлоремия [13].

Средняя поддерживающая доза фуросемида при внутривенном введении в ADVOR была существенно ниже, чем в исследовании DOSE (Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure) [38]: 120 мг против 320 мг соответственно. Большая эффективность ацетозоламида при более высокой фоновой дозировке внутривенного петлевого диуретика не показана. Это связано с тем, что основным механизмом потенцирования эффекта при использовании данной комбинации является нейтрализация ацетозоламидом развития метаболического алкалоза на фоне введения фуросемида. Нельзя исключить, что при увеличении дозы петлевого диуретика этот компенсаторный эффект будет недостаточным, алкалоз будет развиваться и приведет к уменьшению суммарного диуретического эффекта. Для уточнения эффективности ацетозоламида при более высокой фоновой дозировке внутривенного петлевого диуретика требуются дополнительные клинические исследования с использованием более высоких доз фуросемида.

Отмечено, что несмотря на отсутствие статистической значимости, у пациентов, получавших ацетозоламид внутривенно, была более высокая частота смерти от всех причин (15,2 % против 12,0 %; ОР 1,28; 95 % ДИ 0,78–2,05) и повторной госпитализации в связи с СН через 3 мес. (18,4 % против 17,4 %; ОР 1,07; 95 % ДИ 0,71–1,59). Через 3 мес. также наблюдалась значительно более высокая частота гипокалиемии в группе ацетозоламида (23,4 % против 14,7 %, $p=0,02$), что противоречит данным об отсутствии существенного влияния на гипокалиемию на этапе стационарного

лечения. Все вышеперечисленное требует проведения дополнительных более масштабных и долгосрочных исследований [31].

В исследовании CANDI оценивалась эффективность и безопасность применения ацетозоламида при ОСН (средняя суточная доза – 125 мг, диапазон доз – 125–250 мг) по сравнению с хлорталидоном (средняя доза – 25 мг, диапазон – 25–25 мг) на фоне приема фуросемида (средняя доза – 120 мг, диапазон доз – 120–180 мг). Основной целью исследования было определение доли пациентов, у которых снижение веса составило не менее 1 кг в течение 24 ч после приема второго диуретика. В качестве других показателей были проанализированы диурез, натрийурез, а также изменения функции почек и уровня электролитов. В исследование были включены 55 пациентов: 26 (47,3 %) из них получали ацетозоламид, а 29 (52,7 %) – хлорталидон. Комбинированная терапия была начата на 7-й день госпитализации (ацетозоламид – на 7-й [4–11-й] день, хлорталидон – на 7-й [5–10-й] день; $p=0,793$). После корректировки на различные факторы эффект ацетозоламида по сравнению с хлорталидоном был более значительным, и большая часть пациентов в группе ацетозоламида достигла желаемого снижения веса (62 % пациентов против 26 % в группе хлорталидона, $p=0,02$). Не было выявлено достоверных различий в показателях диуреза (эффект ацетозоламида +202,5 мл; 95 % ДИ -155,1–560,1; $p=0,260$) и натрийуреза (эффект ацетозоламида: +13,11 мэкв/л; 95 % ДИ -2,35–28,59; $p=0,095$) и в изменениях функции почек. Применение ацетозоламида было связано с большим снижением уровня рН и бикарбоната, что может предотвращать метаболический алкалоз и является значимым преимуществом перед тиазидными диуретиками [39].

В мета-анализ, проведенный В.А. Malik et al., было включено три рандомизированных клинических исследования (569 пациентов), в которых изучалась эффективность применения ацетозоламида при лечении СН [40]. У пациентов, получавших ацетозоламид, ликвидация гипергидротации достигалась значительно чаще по сравнению с пациентами, ран-

домизированными в контрольную группу (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,06–1,67), также был выше средний натрийурез и диурез. Не было обнаружено существенных различий между двумя группами в показателях смертности от всех причин и госпитализации из-за СН. Результаты данного мета-анализа практически не отличались от результатов исследования ADVOR, так как именно пациенты, включенные в это исследование, составляли основное количество анализируемых случаев.

В действующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению ХСН [41] ацетозоламид предлагается назначать пациентам с ОСН и резистентными отеками на фоне внутривенного применения петлевых диуретиков в целях улучшения клинической симптоматики. Для поддерживающей терапии ацетозоламид не используется в связи с быстрым развитием резистентности. В то же время недавно проведенное рандомизированное исследование по оценке долгосрочной (в течение 12 мес.) эффективности ацетозоламида в терапии дыхания Чейна – Стокса у больных с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка показало, что применение 250 мг ацетозоламида в сутки достоверно уменьшает выраженность дыхания Чейна – Стокса [42].

В метаанализе А.К. Siddiqi et al., включившем 5 исследований (684 пациента), ацетозоламид оценивался как дополнительное мочегонное средство у пациентов с ОСН со средним сроком наблюдения 3 мес. Было продемонстрировано значительное увеличение натрийуреза (MD 55,07; 95 % ДИ 35,1–77,04; $p<0,00001$), диуреза (MD 1,04; 95 % ДИ 0,10–1,97; $p=0,03$) в группе ацетозоламида по сравнению с контрольной, но не было выявлено достоверной разницы в показателях асцита (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,23–1,36; $p=0,20$), отеков (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,52–2,0; $p=0,95$), хрипов при аускультации легких (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,44–1,51; $p=0,52$), в частоте повышения давления в яремной вене (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,63–1,17; $p=0,35$). Авторами сделан вывод, что ацетозоламид в качестве дополнительного мочегонного средства значительно улучшает об-

шие показатели эффективности противоотечного лечения, но устраняет не все симптомы перегрузки объемом [43].

В настоящее время в России проводится открытое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование (ОРИОН-А), в которое планируется включить 400 пациентов, поступивших в экстренном порядке с декомпенсацией ХСН II–IV ФК NYHA и находящихся на стационарном лечении. Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения ацетозоламида, назначаемого внутрь пациентам с декомпенсированной СН на госпитальном этапе в течение 72 ч с момента поступления, по сравнению со стандартной терапией [44]. Подобное, но менее крупное одноцентровое исследование в 2024 г. анонсировано иранскими исследователями [45].

Побочные эффекты ацетозоламида

Серьезные побочные эффекты, возникающие при лечении ацетозоламидом, редки и чаще всего связаны с наличием отягощающих факторов [46]. C.N. Schmickl et al. включили в свой мета-анализ 42 исследования побочных эффектов применения ацетозоламида (средняя суточная доза – 542 мг, 6,9 мг/кг) при острой/хронической горной болезни, нарушениях сна, дыхания и в офтальмологии в течение 3–7 дней [47]. Наиболее распространенными побочными эффектами были парестезии (51,4 %), нарушения вкуса (7,2 %), полиурия (13,5 %), утомляемость (10,6 %), тошнота (12,7 %), шум в ушах (11,0 %), диарея (10,6 %), одышка (8,8 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (9,6 %), депрессия (7,6 %) и головокружение (6,4 %), при этом частота парестезий, нарушения слуха и утомляемости была тесно связана с величиной суточной дозы. Сообщалось о снижении либидо [48] и импотенции [49] у пациентов, получавших ацетозоламид по поводу глаукомы. Снижение либидо полностью прекратилось или заметно сократилось после отмены препарата во всех случаях. Гипокалиемия наблюдалась почти исключительно у пациентов, принимавших тиазидные диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина [50]. Следует отметить, что в большин-

стве включенных в мета-анализ исследований пациенты применяли ацетозоламид более трех дней подряд, что не рекомендуется при лечении СН.

Побочные эффекты ацетозоламида при лечении СН изучены недостаточно. В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование, проведенное во Франции в 2023–2024 гг., было включено 58 пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ОСН. Из них 28 пациентам назначен ацетозоламид (500 мг внутривенно ежедневно в течение 3 дней) одновременно с внутривенным введением фуросемида, а 30 больным – только внутривенное введение фуросемида. Пациенты, получавшие ацетозоламид, были моложе (средний возраст составил 78 и 85 лет соответственно, $p=0,01$) и реже страдали хроническими заболеваниями почек (средняя расчетная СКФ была равна 60 и 38 мл/мин/1,73 м², $p=0,02$). Различий в частоте возникновения артериальной гипотензии, нарушений функции почек и тяжелой гипокалиемии выявлено не было. Ни в одной из групп не наблюдалось тяжелого метаболического ацидоза [51]. В исследовании ADVOR также не было обнаружено существенных различий в отношении таких нежелательных явлений, как тяжелый метаболический ацидоз, тяжелая гипокалиемия и артериальная гипотензия. Применение ацетазоламида или плацебо было прекращено по усмотрению врача из-за гипотонии (у 4 и 2 пациентов соответственно) или повышения уровня креатинина сыворотки (у 1 пациента в группе ацетазоламида) [28]. Применение ацетозоламида было связано с более высокой частотой ухудшения функции почек (повышение уровня креатинина не менее чем на 0,3 мг/дл) в течение периода лечения (40,5 % против 18,9 %; $p<0,001$), но через 3 мес. разницы в уровне креатинина выявлено не было. Это ухудшение функции почек во время госпитализации не было связано с увеличением частоты госпитализаций по поводу СН или смертности и не влияло на комбинированную конечную точку. Более того, пропорционально более высокий натрийурез и диурез наблюдались у пациентов с более низкой функцией почек [30].

Обсуждение. Результаты приведенных в настоящем обзоре исследований показали, что КДТ может усиливать диурез, вызванный фуросемидом, и приводит к более выраженному уменьшению гипергидратации у пациентов с ОСН при удовлетворительном профиле безопасности. Таким образом, последовательная блокада в канальцах нефронов может быть начальной противоотечной стратегией, хотя остается неизвестным, приведут ли наблюдаемые благотворные эффекты к снижению числа повторных госпитализаций или смертности в долгосрочной перспективе [52].

Применение ацетозоламида для устранения застойных явлений в американских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению СН относится к I классу доказательности [1, 7]. Наличие патофизиологических особенностей обуславливает ряд оснований для применения ацетозоламида в комбинации с петлевыми диуретиками для лечения СН. Во-первых, ацетозоламид увеличивает количество натрия, поступающего в петлю Генле, что усиливает натрийуретический эффект петлевых диуретиков [53]. Во-вторых, ингибирование реабсорбции натрия в проксимальном отделе почек приводит к увеличению доставки натрия и хлорида к клеткам плотного пятна, расположенным в конце петли Генле, что активирует тубулогломерулярную обратную связь подобно тому, как это делают ингибиторы SGLT2 [54]. Наконец, в исследованиях на животных было показано, что ацетозоламид предотвращает ишемически-реперфузионное повреждение, способствуя расширению сосудов за счет индукции HIF-1 α , усилению выработки оксида азота, снижению апоптоза клеток почек и, таким образом, оказывая нефропротективное действие [55]. Ацетозоламид способен уменьшать гипоксическую легочную вазоконстрикцию независимо от ингибирования карбоангидразы, что, возможно, связано с уменьшением опосредованного гипоксией образования активных форм

кислорода в гладких мышцах легочных сосудов [56]. Положительное значение в лечении сердечно-сосудистых заболеваний может иметь улучшение реологических свойств крови (снижение агрегируемости и рост деформируемости эритроцитов) в условиях гиперкапнии при приеме ацетозоламида [57]. Особенно следует обратить внимание на способность ацетозоламида уменьшать образование и поступление в кровь гидрокарбонатного иона. В исследовании T. Misaka et al. было показано, что повышенный уровень HCO₃⁻ в крови (>26 ммоль/л) приводит к долгосрочным неблагоприятным исходам у пациентов с ХСН даже при нормальном уровне pH [58].

Заключение. Совершенствование подходов к лечению декомпенсированной ХСН является актуальной задачей. До тех пор, пока не будут проведены клинические исследования, в которых будут сравниваться различные схемы комбинированной терапии с внутривенным введением высоких доз петлевых диуретиков в острой фазе и последующей эффективной поддерживающей терапией после выписки из стационара, доказательства в пользу комбинированной терапии диуретиками будут оставаться недостаточными [59]. Отсутствие улучшения прогноза у пациентов с ХСН в исследовании ADVOR не должно разочаровывать, так как трудно предположить, что однократное трехдневное применение какого-либо лекарственного средства способно повлиять на среднесрочный и долгосрочный прогноз. Вероятно, требуются повторные курсы применения ацетозоламида для получения положительного результата. Необходимы дополнительные клинические исследования для выработки оптимальной тактики назначения ингибиторов карбоангидразы при лечении ХСН. Но уже сейчас можно сказать, что «старый» и слабый диуретик ацетозоламид не должен быть забыт и имеет хорошие перспективы для терапии сердечной недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Серов В.А.

Литературный поиск, обработка материала: Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Ефремова Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Серов В.А., Ширяевская Д.В.

Написание и редактирование текста: Серов В.А., Ширяевская Д.В.

Литература

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli F. M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund K.A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
2. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 681–683.
3. Abdin A., Bauersachs J., Soltani S., Eden M., Frey N., Böhm M. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023; 10: 24–31.
4. Mebazaa A., Davison B., Chioncel O., Cohen-Solal A., Diaz R., Filippatos G., Metra M., Ponikowski P., Sliwa K., Voors A.A., Edwards C., Novosadova M., Takagi K., Damasceno A., Saidu H., Gayat E., Pang P.S., Celutkienė J., Cotter G. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022; 400 (10367): 1938–1952.
5. Баширов А.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Казахстане и других странах. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 3: 17–27.
6. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 4–14.
7. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nnacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 145 (18): e895–e1032.
8. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P., Martens P., Testani J.M., Tang W.H.W., Orso F., Rossignol P., Metra M., Filippatos G., Seferovic P.M., Ruschitzka F., Coats A.J. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (2): 137–155.
9. Kataoka H. Proposal for heart failure progression based on the ‘chloride theory’: worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration. *ESC Hear Fail.* 2017; 4: 623–631.
10. Biegus J., Zymliński R., Fudim M., Testani J., Sokolski M., Marciniak D., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Urban S., Ponikowski P. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (4): 2597–2602.
11. Biegus J., Nawrocka-Millward S., Zymliński R., Fudim M., Testani J., Marciniak D., Rosiek-Biegus M., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Ponikowski P. Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and prognosis in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2021; 345: 54–60.
12. Mocan D., Lala R.I., Puschita M., Pilat L., Darabantiu D.A., Pop-Moldovan A. The Congestion "Pandemic" in Acute Heart Failure Patients. *Biomedicine.* 2024; 12 (5): 951.

13. Sabina M., Barakat Z., Feliciano A., Lamb A., Alsamman M.M. Unlocking the Potential of Acetazolamide: A Literature Review of an Adjunctive Approach in Heart Failure Management. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (1): 288.
14. Chioncel O., Mebazaa A., Maggioni A.P., Harjola V.P., Rosano G., Laroche C., Piepoli M.F., Crespo-Leiro M.G., Lainscak M., Ponikowski P., Filippatos G., Ruschitzka F., Seferovic P., Coats A.J.S., Lund L.H.; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (11): 1338–1352.
15. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J., Dunlay S.M., Vader J.M., AbouEzzeddine O.F., DeVore A.D., Khazanie P., Redfield M.M., Goldsmith S.R., Bart B.A., Anstrom K.J., Felker G.M., Hernandez A.F., Stevenson L.W. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ. Heart Fail.* 2015; 8 (4): 741–748.
16. Bilgeri V., Spitaler P., Puelacher C., Messner M., Adukauskaitė A., Barbieri F., Bauer A., Senoner T., Dichtl W. Decongestion in Acute Heart Failure-Time to Rethink and Standardize Current Clinical Practice? *J. Clin. Med.* 2024; 13 (2): 311.
17. Бойко А.Н., Гусев Е.И., Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Ацетозоламид в детской неврологической практике: история и перспективы практического применения. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (3): 40–45.
18. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Ленахин В.К., Петров В.И., ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976.
19. Kassamali R., Sica D.A. Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiol. Rev.* 2011; 19 (6): 276–278.
20. Loon N.R., Wilcox C.S. Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. *Clin. Sci.* 1998, 94: 287–292.
21. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A.M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 6 (1): 16.
22. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibellund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24 (1): 4–131.
23. Wilcox C.S., Testani J.M., Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2020; 76 (4): 1045–1054.
24. Cuthbert J.J., Cleland J.G.F., Clark A.L. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions-Part II: Combination Therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2024; 21 (2): 115–130.
25. Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Martel M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Pérez-Silvestre J., Plasín M.Á., Cerqueiro J.M., Gil P., Formiga F., Manzano L.; CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (5): 411–421.
26. Sánchez-Martel M., Garcés-Horna V., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Ruiz R., Aramburu-Bodas O., Formiga F., Manzano L., Trullàs J.C. Combining Loop and Thiazide Diuretics Across the Left Ventricular Ejection Fraction Spectrum: The CLOROTIC Trial. *JACC Heart Fail.* 2024; 12 (10): 1719–1730.
27. Conde-Martel A., Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Martel M., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Manzano L., Formiga F. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in the CLOROTIC (combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure) trial. *Rev. Clin. Esp. (Barc.).* 2024; 224 (2): 67–76.

28. Mullens W., Dauw J., Martens P., Verbrugge F.H., Nijst P., Meekers E., Tartaglia K., Chenot F., Mou-bayed S., Dierckx R., Blouard P., Troisfontaines P., Derthoo D., Smolders W., Bruckers L., Droogne W., Ter Maaten J.M., Damman K., Lassus J., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Dupont M.; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (13): 1185–1195.
29. Verbrugge F.H., Martens P., Dauw J., Nijst P., Meekers E., Augusto S.N. Jr., Ter Maaten J.M., Damman K., Filippatos G., Lassus J., Mebazaa A., Ruschitzka F., Dupont M., Mullens W. Natriuretic Response to Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81 (20): 2013–2024.
30. Meekers E., Dauw J., Martens P., Dhont S., Verbrugge F.H., Nijst P., Ter Maaten J.M., Damman K., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Tang W.H.W., Dupont M., Mullens W. Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (37): 3672–3682.
31. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2015; 4: 46–52.
32. Greene S.J., Felker G.M. Considering Addition of Acetazolamide to Loop Diuretics as Treatment for Acute Heart Failure: ADVOR Reappraisal. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (3): 365–367.
33. Ge Y. Acetazolamide As A Valuable Addition to Acute Heart Failure? *J. Am. Board. Fam. Med.* 2024; 37 (2): 351–353.
34. Biegus J., Voors A.A., Collins S.P., Kosiborod M.N., Teerlink J.R., Angermann C.E., Tromp J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Brueckmann M., Salsali A., Blatchford J.P., Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (1): 41–50.
35. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., Collins S.P., Kosiborod M., Biegus J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Tromp J., Borleffs C.J.W., Ma C., Comin-Colet J., Fu M., Janssens S.P., Kiss R.G., Mentz R.J., Sakata Y., Schirmer H., Schou M., Schulze P.C., Spinarova L., Volterrani M., Wranicz J.K., Zeymer U., Zieroth S., Brueckmann M., Blatchford J.P., Salsali A., Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat. Med.* 2022; 28 (3): 568–574.
36. Schulze P.C., Bogoviku J., Westphal J., Aftanski P., Haertel F., Grund S., von Haehling S., Schumacher U., Möbius-Winkler S., Busch M. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation.* 2022; 146 (4): 289–298.
37. Damman K., Beusekamp J.C., Boorsma E.M., Swart H.P., Smilde T.D.J., Elvan A., van Eck J.W.M., Heerspink H.J.L., Voors A.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (4): 713–722.
38. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R., LeWinter M.M., Deswal A., Rouleau J.L., Ofili E.O., Anstrom K.J., Hernandez A.F., McNulty S.E., Velazquez E.J., Kfoury A.G., Chen H.H., Givertz M.M., Semigran M.J., Bart B.A., Mascette A.M., Braunwald E., O'Connor C.M.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 797–805.
39. Martín V.P., Munoz M.A., Ortiz S.D., Domínguez F., Royuela A., Marcos C.M. CANDI: Chlorthalidone versus acetazolamide in patients with diuretic resistance and acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2023; 76: 473–485.
40. Malik B.A., Nnodebe I., Fayaz A., Inayat H., Murtaza S.F., Umer M., Zaidi S.A.T., Amin A. Effect of Acetazolamide as Add-On Diuretic Therapy in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37792.
41. Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Безграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Виллевальде С.В., Виноградова Н.Г., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гринштейн Ю.И., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затейщиков Д.А., Звартау Н.Э., Иртюга О.Б., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопан

- тин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Михайлов Е.Н., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недогода С.В., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Погосова Н.В., Римская Е.М., Самко А.Н., Саидова М.А., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Федотов П.А., Фомин И.В., Хасанов Н.Р., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (11): 251–349.
42. Сорокина К.В., Полтавская М.Г., Пальман А.Д., Куклина М.Д., Харкевич К.Ю., Андреев А.Д., Куликов В.М., Седов В.П. Ацетозоламид в терапии дыхания Чейна-Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью: рандомизированное исследование. Физиология человека. 2022; 48 (1): 97–105.
43. Siddiqi A.K., Maniya M.T., Alam M.T., Ambrosy A.P., Fudim M., Greene S.J., Khan M.S. Acetazolamide as an Adjunctive Diuretic Therapy for Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2024; 24 (2): 273–284.
44. Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В. Эффективность и безопасность применения ацетазоламида у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса NYHA: протокол открытого проспективного рандомизированного многоцентрового исследования (ОРИОН-А). Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (3S): 14–21.
45. Bavandpour Karvane H., Ashraf H., Aghakouchakzadeh M., Navid H., Bozorgi A. Efficacy of Oral Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Decongestion in Patients with Heart Failure: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. J. Tehran. Heart Cent. 2024; 19 (1): 47–53.
46. Giamello J.D., Savioli G., Longhitano Y., Ferrari F., D'Agnano S., Esposito C., Tesauro M., Zanza C. The role of acetazolamide in critical care and emergency medicine. J. Geriatr. Cardiol. 2024; 21 (11): 1085–1095.
47. Schmickl C.N., Owens R.L., Orr J.E., Edwards B.A., Malhotra A. Side effects of acetazolamide: a systematic review and meta-analysis assessing overall risk and dose dependence. BMJ Open Respir. Res. 2020; 7 (1): e000557.
48. Wallace T.R., Fraunfelder F.T., Petursson G.J., Epstein D.L. Decreased libido – a side effect of carbonic anhydrase inhibitor. Ann. Ophthalmol. 1979; 11 (10): 1563–1566.
49. Epstein R.J., Allen R.C., Lunde M.W. Organic impotence associated with anhydrase inhibitor therapy for glaucoma. Ann. Ophthalmol. 1987; 19 (2): 48–50.
50. Ten Hove M.W., Friedman D.I., Patel A.D., Irrcher I., Wall M., McDermott M.P.; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. J. Neuroophthalmol. 2016; 36 (1): 13–19.
51. Sosa Mercado I., Putot S., Fertu E., Putot A. Acetazolamide Tolerance in Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. J. Clin. Med. 2024; 13 (12): 3421.
52. Kazory A., Ronco C. Tackling Congestion in Acute Heart Failure: Is It the Primetime for "Combo Diuretic Therapy?". Cardiorenal Med. 2023; 13 (1): 184–188.
53. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Swennen Q., Tang W.H., Mullens W. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. Eur. J. Heart Fail. 2014; 16: 133–142.
54. Verbrugge F.H., Martens P., Mullens W. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys. Curr. Heart Fail. Rep. 2017; 14 (4): 331–337.
55. An Y., Zhang J.Z., Han J., Yang H.P., Tie L., Yang X.Y., Xiaokaiti Y., Pan Y., Li X.J. Hypoxia-inducible factor-1 α dependent pathways mediate the renoprotective role of acetazolamide against renal ischemia-reperfusion injury. Cell Physiol. Biochem. 2013; 32 (5): 1151–1166.
56. Shimoda L.A., Suresh K., Undem C., Jiang H., Yun X., Sylvester J.T., Swenson E.R. Acetazolamide prevents hypoxia-induced reactive oxygen species generation and calcium release in pulmonary arterial smooth muscle. Pulm. Circ. 2021; 11 (4): 1–12.
57. Ослякова А.О., Петроченко Е.П. Влияние гиперкапнии и окиси азота на реологические свойства крови. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 68 (4): 72–77.
58. Misaka T., Sato Y., Sugawara Y., Ogawara R., Ichimura S., Tomita Y., Anzai F., Yokokawa T., Sato A., Shimizu T., Sato T., Oikawa M., Kobayashi A., Yoshihisa A., Takeishi Y. Elevated blood bicarbonate levels

and long-term adverse outcomes in patients with chronic heart failure. ESC Heart Fail. 2024; 11 (6): 4420–4426.

59. Milbradt T.L., Sudo R.Y.U., Gobbo MODS, Akinfenwa S., Moura B. Acetazolamide therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail. Rev. 2024; 29 (5): 1039–1047.

Поступила в редакцию 07.04.2025; принята 18.06.2025.

Авторский коллектив

Серов Валерий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Valery_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

Ширяевская Диана Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: diana_serova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

Ширяевский Олег Александрович – ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Ostop Bobrow@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5395-7950>.

Ефремова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: lena_1953@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

Образец цитирования

Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Ефремова Е.В. Применение ацетазоламида при лечении сердечной недостаточности: прошлое или будущее? Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 41–59. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-41-59.

ACETAZOLAMIDE IN HEART FAILURE: PAST- OR FUTURE-ORIENTED TREATMENT

V.A. Serov, D.V. Shiryaevskaya, O.A. Shiryaevskiy, E.V. Efremova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Optimizing diuretic prescription for heart failure remains an unresolved issue. Combined diuretic therapy is known to be advisable. However, there is an unresolved question: what drugs should be used? Recently, much attention has been drawn to carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide.

The aim of the study is to present an overview of clinical studies and clinical and pharmacological rationale for acetazolamide prospects in hospitalized patients with acute heart failure.

Materials and Methods. To gather information, search was conducted in the PubMed database and the eLIBRARY database.

Results. The article presents data on the acetazolamide pharmacokinetics and pharmacodynamics. It also touches upon the results of recent clinical studies on combined diuretic therapy in heart failure. It is shown that the mechanism of action of carbonic anhydrase inhibitors has advantages for their use in combination diuretic therapy. Acetazolamide therapy statistically significantly increased natriuresis, more often led to the disappearance of hyperhydration symptoms, and reduced the likelihood of metabolic alkalosis while treating patients with acute heart failure with loop diuretics. Side effects were rare and not severe. At the same time, no decrease in short- and long-term mortality was observed.

Conclusion. Combined diuretic therapy results in significant reductions in overhydration in patients with acute heart failure under a satisfactory safety profile. Acetazolamide should be considered as a valuable option when fast diuretic effect is required in patients with heart failure, as well as in patients with metabolic complications

such as alkalosis or hyperchloremia. However, more research and clinical studies are needed to develop optimal strategies for prescribing carbonic anhydrase inhibitors.

Key words: acetazolamide, heart failure, combined diuretic therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Serov V.A.

Literature search, data processing: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Shiryayevskiy O.A., Efremova E.V.

Data analysis and interpretation: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V.

Text writing and editing: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V.

References

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli F. M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund K.A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
2. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 681–683.
3. Abdin A., Bauersachs J., Soltani S., Eden M., Frey N., Böhm M. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023; 10: 24–31.
4. Mebazaa A., Davison B., Chioncel O., Cohen-Solal A., Diaz R., Filippatos G., Metra M., Ponikowski P., Sliwa K., Voors A.A., Edwards C., Novosadova M., Takagi K., Damasceno A., Saidu H., Gayat E., Pang P.S., Celutkienė J., Cotter G. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022; 400 (10367): 1938–1952.
5. Bashirov A.U. Epidemiologiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Kazakhstane i drugikh stranakh [Chronic heart failure epidemiology in Kazakhstan and other countries]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2024; 3: 17–27 (in Russian).
6. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Mal'chikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? Rezul'taty issledovaniya EPOKhA-KhSN [Chronic heart failure in the Russian Federation: What has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study]. *Kardiologiya.* 2021; 61 (4): 4–14 (in Russian).
7. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nnacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 145 (18): e895–e1032.
8. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P., Martens P., Testani J.M., Tang W.H.W., Orso F., Rossignol P., Metra M., Filippatos G., Seferovic P.M., Ruschitzka F., Coats A.J. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (2): 137–155.
9. Kataoka H. Proposal for heart failure progression based on the 'chloride theory': worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration. *ESC Heart Fail.* 2017; 4: 623–631.

10. Biegus J., Zymlński R., Fudim M., Testani J., Sokolski M., Marciniak D., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Urban S., Ponikowski P. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (4): 2597–2602.
11. Biegus J., Nawrocka-Millward S., Zymlński R., Fudim M., Testani J., Marciniak D., Rosiek-Biegus M., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Ponikowski P. Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and prognosis in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2021; 345: 54–60.
12. Mocan D., Lala R.I., Puschita M., Pilat L., Darabantiu D.A., Pop-Moldovan A. The Congestion "Pandemic" in Acute Heart Failure Patients. *Biomedicines.* 2024; 12 (5): 951.
13. Sabina M., Barakat Z., Feliciano A., Lamb A., Alsamman M.M. Unlocking the Potential of Acetazolamide: A Literature Review of an Adjunctive Approach in Heart Failure Management. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (1): 288.
14. Chioncel O., Mebazaa A., Maggioni A.P., Harjola V.P., Rosano G., Laroche C., Piepoli M.F., Crespo-Leiro M.G., Lainscak M., Ponikowski P., Filippatos G., Ruschitzka F., Seferovic P., Coats A.J.S., Lund L.H.; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (11): 1338–1352.
15. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J., Dunlay S.M., Vader J.M., AbouEzzeddine O.F., DeVore A.D., Khazanie P., Redfield M.M., Goldsmith S.R., Bart B.A., Anstrom K.J., Felker G.M., Hernandez A.F., Stevenson L.W. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ. Heart Fail.* 2015; 8 (4): 741–748.
16. Bilgeri V., Spitaler P., Puelacher C., Messner M., Adukauskaitė A., Barbieri F., Bauer A., Senoner T., Dichtl W. Decongestion in Acute Heart Failure-Time to Rethink and Standardize Current Clinical Practice? *J. Clin. Med.* 2024; 13 (2): 311.
17. Boyko A.N., Gusev E.I., Bykova O.V., Kuzenkova L.M., Maslova O.I. Atsetozolamid v detskoy nevrologicheskoy praktike: istoriya i perspektivy prakticheskogo primeneniya [Acetazolamide in pediatric neurological practice: History and prospects of practical application]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2006; 5 (3): 40–45 (in Russian).
18. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I., red. *Klinicheskaya farmakologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Clinical pharmacology: National guidelines]. Moscow.: GEOTAR-Media; 2014. 976 (in Russian).
19. Kassamali R., Sica D.A. Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiol. Rev.* 2011; 19 (6): 276–278.
20. Loon N.R., Wilcox C.S. Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. *Clin. Sci.* 1998, 94: 287–292.
21. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A.M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 6 (1): 16.
22. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24 (1): 4–131.
23. Wilcox C.S., Testani J.M., Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2020; 76 (4): 1045–1054.
24. Cuthbert J.J., Cleland J.G.F., Clark A.L. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions-Part II: Combination Therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2024; 21 (2): 115–130.
25. Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Martel M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Pérez-Silvestre J., Plasín M.Á., Cerqueiro J.M.,

- Gil P., Formiga F., Manzano L.; CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (5): 411–421.
26. Sánchez-Martel M., Garcés-Horna V., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Ruiz R., Aramburu-Bodas O., Formiga F., Manzano L., Trullàs J.C. Combining Loop and Thiazide Diuretics Across the Left Ventricular Ejection Fraction Spectrum: The CLOROTIC Trial. *JACC Heart Fail.* 2024; 12 (10): 1719–1730.
27. Conde-Martel A., Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Martel M., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Manzano L., Formiga F. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in the CLOROTIC (combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure) trial. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*. 2024; 224 (2): 67–76.
28. Mullens W., Dauw J., Martens P., Verbrugge F.H., Nijst P., Meekers E., Tartaglia K., Chenot F., Moubayed S., Dierckx R., Blouard P., Troisfontaines P., Derthoo D., Smolders W., Bruckers L., Droogne W., Ter Maaten J.M., Damman K., Lassus J., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Dupont M.; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (13): 1185–1195.
29. Verbrugge F.H., Martens P., Dauw J., Nijst P., Meekers E., Augusto S.N. Jr., Ter Maaten J.M., Damman K., Filippatos G., Lassus J., Mebazaa A., Ruschitzka F., Dupont M., Mullens W. Natriuretic Response to Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81 (20): 2013–2024.
30. Meekers E., Dauw J., Martens P., Dhont S., Verbrugge F.H., Nijst P., Ter Maaten J.M., Damman K., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Tang W.H.W., Dupont M., Mullens W. Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (37): 3672–3682.
31. Efremova E.V., Shutov A.M., Borodulina E.O. Problema komorbidnosti pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Problem of comorbidity in chronic heart failure]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015; 4: 46–52 (in Russian).
32. Greene S.J., Felker G.M. Considering Addition of Acetazolamide to Loop Diuretics as Treatment for Acute Heart Failure: ADVOR Reappraisal. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (3): 365–367.
33. Ge Y. Acetazolamide As A Valuable Addition to Acute Heart Failure? *J. Am. Board. Fam. Med.* 2024; 37 (2): 351–353.
34. Biegus J., Voors A.A., Collins S.P., Kosiborod M.N., Teerlink J.R., Angermann C.E., Tromp J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Brueckmann M., Salsali A., Blatchford J.P., Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (1): 41–50.
35. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., Collins S.P., Kosiborod M., Biegus J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Tromp J., Borleffs C.J.W., Ma C., Comin-Colet J., Fu M., Janssens S.P., Kiss R.G., Mentz R.J., Sakata Y., Schirmer H., Schou M., Schulze P.C., Spinarova L., Volterrani M., Wranicz J.K., Zeymer U., Zieroth S., Brueckmann M., Blatchford J.P., Salsali A., Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat. Med.* 2022; 28 (3): 568–574.
36. Schulze P.C., Bogoviku J., Westphal J., Aftanski P., Haertel F., Grund S., von Haehling S., Schumacher U., Möbius-Winkler S., Busch M. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022; 146 (4): 289–298.
37. Damman K., Beusekamp J.C., Boersma E.M., Swart H.P., Smilde T.D.J., Elvan A., van Eck J.W.M., Heerspink H.J.L., Voors A.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (4): 713–722.
38. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R., LeWinter M.M., Deswal A., Rouleau J.L., Ofili E.O., Anstrom K.J., Hernandez A.F., McNulty S.E., Velazquez E.J., Kfoury A.G., Chen H.H., Givertz M.M., Semigran M.J., Bart B.A., Mascette A.M., Braunwald E., O'Connor C.M.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 797–805.

39. Martín V.P., Munoz M.A., Ortiz S.D., Domínguez F., Royuela A., Marcos C.M. CANDI: Chlorthalidone versus acetazolamide in patients with diuretic resistance and acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2023; 76: 473–485.
40. Malik B.A., Nnodebe I., Fayaz A., Inayat H., Murtaza S.F., Umer M., Zaidi S.A.T., Amin A. Effect of Acetazolamide as Add-On Diuretic Therapy in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37792.
41. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Villeval'de S.V., Vinogradova N.G., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Got'e S.V., Grinshteyn Yu.I., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhironov I.V., Zateyshchikov D.A., Zvartau N.E., Irtyuga O.B., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Mikhaylov E.N., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Pogossova N.V., Rimskaya E.M., Samko A.N., Saidova M.A., Sapel'nikov O.V., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitskiy V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khasanov N.R., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Shariya M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii 2024 [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2024; 29 (11): 251–349 (in Russian).
42. Sorokina K.V., Poltavskaya M.G., Pal'man A.D., Kuklina M.D., Kharkevich K.Yu., Andreev A.D., Kulikov V.M., Sedov V.P. Atsetozolamid v terapii dykhaniya Cheyna-Stoksa u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: randomizirovannoe issledovanie [Acetazolamide in the Cheyne-Stokes respiration therapy in patients with chronic heart failure: a pilot randomized study]. *Fiziologiya che-loveka.* 2022; 48 (1): 97–105 (in Russian).
43. Siddiqi A.K., Maniya M.T., Alam M.T., Ambrosy A.P., Fudim M., Greene S.J., Khan M.S. Acetazolamide as an Adjunctive Diuretic Therapy for Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2024; 24 (2): 273–284.
44. Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Villeval'de S.V., Duplyakov D.V. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya atsetozolamida u patsientov s dekompensovanoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu II-IV funktsional'nogo klassa NYHA: protokol otkrytogo prospektivnogo randomizirovannogo mnogotsentrovogo issledovaniya (ORION-A) [Efficacy and safety of acetazolamide in patients with NYHA class II-IV decompensated heart failure: protocol of an open-label prospective randomized multicenter study (ORION-A)]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2023; 28 (3S): 14–21 (in Russian).
45. Bavandpour Karvane H., Ashraf H., Aghakouchakzadeh M., Navid H., Bozorgi A. Efficacy of Oral Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Decongestion in Patients with Heart Failure: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *J. Tehran. Heart Cent.* 2024; 19 (1): 47–53.
46. Giamello J.D., Savioli G., Longhitano Y., Ferrari F., D'Agnano S., Esposito C., Tesaro M., Zanza C. The role of acetazolamide in critical care and emergency medicine. *J. Geriatr. Cardiol.* 2024; 21 (11): 1085–1095.
47. Schmickl C.N., Owens R.L., Orr J.E., Edwards B.A., Malhotra A. Side effects of acetazolamide: a systematic review and meta-analysis assessing overall risk and dose dependence. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7 (1): e000557.
48. Wallace T.R., Fraunfelder F.T., Petursson G.J., Epstein D.L. Decreased libido – a side effect of carbonic anhydrase inhibitor. *Ann. Ophthalmol.* 1979; 11 (10): 1563–1566.
49. Epstein R.J., Allen R.C., Lunde M.W. Organic impotence associated with anhydrase inhibitor therapy for glaucoma. *Ann. Ophthalmol.* 1987; 19 (2): 48–50.
50. Ten Hove M.W., Friedman D.I., Patel A.D., Irrcher I., Wall M., McDermott M.P.; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *J. Neuroophthalmol.* 2016; 36 (1): 13–19.
51. Sosa Mercado I., Putot S., Fertu E., Putot A. Acetazolamide Tolerance in Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (12): 3421.
52. Kazory A., Ronco C. Tackling Congestion in Acute Heart Failure: Is It the Primetime for "Combo Diuretic Therapy?". *Cardiorenal Med.* 2023; 13 (1): 184–188.

53. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Swennen Q., Tang W.H., Mullens W. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 133–142.
54. Verbrugge F.H., Martens P., Mullens W. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017; 14 (4): 331–337.
55. An Y., Zhang J.Z., Han J., Yang H.P., Tie L., Yang X.Y., Xiaokaiti Y., Pan Y., Li X.J. Hypoxia-inducible factor-1 α dependent pathways mediate the renoprotective role of acetazolamide against renal ischemia-reperfusion injury. *Cell Physiol. Biochem.* 2013; 32 (5): 1151–1166.
56. Shimoda L.A., Suresh K., Undem C., Jiang H., Yun X., Sylvester J.T., Swenson E.R. Acetazolamide prevents hypoxia-induced reactive oxygen species generation and calcium release in pulmonary arterial smooth muscle. *Pulm. Circ.* 2021; 11 (4): 1–12.
57. Osl'yakova A.O., Petrochenko E.P. Vliyanie giperkapnii i okisi azota na reologicheskie svoystva krovi [Effect of hypercapnia and nitric oxide on the rheological properties of blood]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016; 68 (4): 72–77 (in Russian).
58. Misaka T., Sato Y., Sugawara Y., Ogawara R., Ichimura S., Tomita Y., Anzai F., Yokokawa T., Sato A., Shimizu T., Sato T., Oikawa M., Kobayashi A., Yoshihisa A., Takeishi Y. Elevated blood bicarbonate levels and long-term adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2024; 11 (6): 4420–4426.
59. Milbradt T.L., Sudo R.Y.U., Gobbo MODS, Akinfenwa S., Moura B. Acetazolamide therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.* 2024; 29 (5): 1039–1047.

Received April 07, 2025; accepted June 18, 2025.

Information about the authors

Serov Valeriy Anatol'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Valery_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

Shiryaevskaya Diana Valer'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: diana_serova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

Shiryaevskiy Oleg Aleksandrovich, Teaching Assistant, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Ostap Bobrow@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5395-7950>.

Efremova Elena Vladimirovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: lena_1953@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

For citation

Serov V.A., Shiryaevskaya D.V., Shiryaevskiy O.A., Efremova E.V. Primenenie atsetazolamida pri lechenii serdechnoy nedostatochnosti: proshloe ili budushchee [Acetazolamide in heart failure: past- or future-oriented treatment]? *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 3: 41–59. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-41-59 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.375

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-60-85

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, А.П. Меньшенина,
Е.И. Сурикова, Т.И. Моисеенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Применение иммунотерапевтических вакцин представляет собой перспективное направление в онкологии. В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолевыми клетками и разработке стратегий преодоления опухолевой иммуносупрессии.

Цель обзора – систематизировать современные данные о подходах к разработке противоопухолевых вакцин, проанализировать механизмы их действия, преимущества и ограничения.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar и eLibrary.ru.

Результаты. Рассматриваются различные платформы для создания противоопухолевых вакцин: дендритные и опухолевые клетки, нуклеиновые кислоты, онколитические вирусы и пептиды. Нуклеиновые вакцины (ДНК/мРНК) позволяют кодировать множественные эпитопы, включая неоантигены, и легко адаптируются для персонализированной терапии. Вирусные и клеточные платформы сочетают прямой лизис опухоли с иммуностимуляцией. Описаны современные методы модификации опухолевых клеток для повышения их иммуногенности, такие как использование адъювантов, генная инженерия, а также платформы доставки антигенов. Освещены перспективы использования экзосом и митохондрий в качестве носителей для доставки терапевтических молекул, а также комбинированные подходы, включающие применение вакцин в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунитета, цитокиноиндуцированными клетками-киллерами и лучевой терапией, что позволяет преодолеть резистентность опухолей к иммунотерапии и усилить противоопухолевый иммунитет. Обсуждаются проблемы, связанные с применением противоопухолевых вакцин у пожилых пациентов.

Выводы. Современные противоопухолевые вакцины демонстрируют значительный терапевтический потенциал, особенно в комбинации с другими методами лечения. Успешная интеграция вакцин в комплексную терапию рака требует междисциплинарного сотрудничества и продолжения фундаментальных и клинических исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию комбинированных схем терапии, разработку биомаркеров ответа и адаптацию вакцин для пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: противоопухолевые вакцины, дендритные клетки, неоантигены, онколитические вирусы, экзосомы, комбинированная терапия.

Введение. Иммунная система и раковые клетки тесно взаимодействуют в процессе роста опухолей, и баланс между активацией иммунного ответа и его подавлением, вызванным опухолью, играет ключевую роль в исходе лечения. Естественные киллерные клетки (NK), цитоток-

сические Т-лимфоциты (CTL) и дендритные клетки (ДК) используют различные механизмы для борьбы с опухолевыми клетками [1]. Иммунотерапевтические методы коренным образом изменили подходы к лечению рака за последнее десятилетие, став надежным способом восста-

новления функциональности истощенных Т-клеток, нацеленных на неопитопы – новые антигены, возникающие в результате мутаций в раковых клетках. Концепция противоопухолевых вакцин направлена на активацию адаптивного иммунного ответа, что позволяет иммунной системе эффективно обнаруживать и уничтожать опухоли. В обзоре В.К. Боженко с соавт. [2] представлены сведения об истории создания противораковых вакцин, механизмах их действия и возможных нежелательных явлениях, возникающих на фоне их применения, однако, как отмечают авторы, иммунная система человека все еще остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Систематизировать информацию о современных достижениях и перспективах развития терапевтических противоопухолевых вакцин, механизмах их действия, ключевых платформах, а также стратегиях преодоления иммуносупрессивного микроокружения опухоли.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar и eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение

Общие сведения о терапевтических противоопухолевых вакцинах

В последнее десятилетие возродился интерес к терапевтическим вакцинам против рака. Это произошло благодаря более глубокому пониманию природы опухолевых антигенов, развитию представлений о естественном иммунном ответе и разработке новых технологий доставки антигенов.

Целью применения терапевтических вакцин против рака является вызов регрессии опухоли, устранение минимальных остаточных проявлений заболевания, формирование устойчивой противоопухолевой иммунологической памяти и защита от неспецифических или побочных реакций. Однако иммуносупрессия, вызванная опухолью, и развитие резистентности злокачественных клеток к иммунному ответу создают значительные препятствия для решения поставленных задач [3]. Неэффективность Т-клеток, их неспособность инфильтрировать опухолевую ткань и функциональное истощение, вызванное иммуносупрессивным микроокружением опухоли

(ТМЕ), ограничивают противоопухолевый иммунный ответ. Новые стратегии, такие как использование ингибиторов контрольных точек иммунитета или генетическая модификация Т-клеток, направленные на увеличение количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и усиление их активности в ТМЕ, могут привести к улучшению результатов лечения [4].

Чувствительность к терапии анти-PD-1/PD-L1 наблюдается в 20–30 % случаев и характеризуется наличием противоопухолевых Т-клеток и воспалительного инфильтрата в микроокружении опухоли. Однако в 70 % случаев ТМЕ подавляет противоопухолевый иммунный ответ, что значительно снижает эффективность иммунотерапии. В результате лишь 10–30 % пациентов (в зависимости от типа рака) демонстрируют положительный ответ на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [5].

Недавние исследования выявили потенциал неопитопов – опухоеспецифических антигенов, которые слабо распознаются иммунной системой. Первые клинические успехи вакцин, нацеленных на эти антигены, вызвали новый интерес к данному подходу. Противораковые вакцины способны индуцировать образование резидентных Т-клеток памяти, которые играют ключевую роль в долгосрочном иммунном надзоре и предотвращении рецидивов. Это делает их важным компонентом при разработке новых терапевтических стратегий [6].

Современные достижения в иммунотерапии дендритноклеточными вакцинами включают использование неоантигенов для активации ДК, что способствует формированию устойчивых и специфичных иммунных реакций. Кроме того, разработка стандартизированных и автоматизированных методов производства дендритноклеточных вакцин значительно улучшила их качество и воспроизводимость. Эти инновации открывают возможности для проведения масштабных многоцентровых клинических испытаний, что приближает ученых к созданию эффективных персонализированных методов лечения рака.

Типы противоопухолевых вакцин

На сегодняшний день существует множество подходов к разработке терапевтических противоопухолевых вакцин. Платформы для

них делятся на четыре категории: клетки, вирусы, пептиды и нуклеиновые кислоты [7, 8].

Основные типы вакцин, обсуждающихся в настоящем обзоре, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Основные типы терапевтических противоопухолевых вакцин

Main types of therapeutic antitumor vaccines

Тип вакцины Vaccine type	Пример Examples	Механизм действия Mechanism of action	Эффективность Effectiveness
Дендритноклеточные Dendritic cell vaccine	Sipuleucel-T (Provenge), CreaVax	Активация ДК <i>ex vivo</i> , презентация опухолевых антигенов Т-клеткам DC activation <i>ex vivo</i> , presentation of tumor antigens by T cells	Увеличение выживаемости на 4,1 мес. (mCRPC) Increased survival by 4.1 months (mCRPC)
На основе опухолевых клеток Tumor cell-based vaccine	GVAX	Модификация опухолевых клеток для усиления иммуногенности Modification of tumor cells for improving immunogenicity	Индукция антигенспецифического Т-клеточного ответа Induction of antigen-specific T-cell response
На основе опухолевых лизатов Tumor lysate-based vaccine	MesoPher	Использование аллогенных лизатов для загрузки ДК Use of allogeneic lysates for DC loading	Стандартизация лечения, снижение риска ускользания опухоли Standardization of treatment, reduction of risk of tumor escape
Экзосомальные Exosome-Based Vaccine	HELA-Exos	Доставка опухолевых антигенов и иммуностимуляторов через экзосомы Delivery of tumor antigens and immunostimulants via exosomes	Активация ДК <i>in situ</i> , усиление CD8+ Т-клеточного ответа DC activation <i>in situ</i> , enhancement of CD8+ T cell response
Нуклеиновые Nucleic acid vaccine	мРНК-4157/V940	Экспрессия опухолевых антигенов в клетках пациента Expression of tumor antigens in patient cells	Персонализация, быстрый синтез (20 % ответа в комбинации с анти-PD-1) Personalization, rapid synthesis (20 % response in combination with anti-PD-1)
Вирусные Viral vaccine	T-VEC, VG161	Онколитический эффект + экспрессия иммуностимулирующих цитокинов Oncolytic effect + expression of immunostimulating cytokines	45,9 % полного регресса (TNBC), статус орфанного препарата (VG161) 45.9 % of complete regression (TNBC), orphan drug status (VG161)
Митохондриальные Mitochondria vaccine	OVA-MITO, TRP2-MITO	Доставка митохондриальных DAMP и антигенов для активации врожденного иммунитета Delivery of mitochondrial DAMPs and antigens for innate immunity activation	Индукция Th1-ответа в доклинических моделях Induction of Th1 response in preclinical models

Противораковые вакцины с самого начала вызвали большие надежды, однако их клинический успех остается ограниченным. Несколько клинических исследований продемонстрировали эффективность таких вакцин в случаях с низкой опухолевой нагрузкой или предраковыми поражениями.

Однако новые концепции, такие как использование неоантигенов и комбинированной терапии, а также последние клинические результаты меняют представление о терапевтическом потенциале противоопухолевых вакцин [5, 9].

Дендритноклеточные вакцины

В отчете Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price & Clinical Trials Outlook 2024 указывается, что в настоящее время в онкологических центрах мира создано более 60 дендритноклеточных вакцин против рака, большинство из которых проходит доклинические или клинические испытания.

На сегодняшний день первой и единственной одобренной FDA является терапевтическая вакцина Sipuleucel-T (коммерческое название Provenge), предназначенная для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) и созданная на основе собственных антигенпрезентирующих клеток (APC) пациента. Механизм ее действия заключается в том, что APC активируются *ex vivo* рекомбинантным белком PA2024 (слияние простатической кислой фосфатазы (PAP) с GM-CSF) и при введении стимулируют специфический иммунный ответ против опухолевых клеток, экспрессирующих PAP. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы IMPACT (512 пациентов) установлено, что трехкратное введение вакцины с 2-недельным интервалом приводит к снижению риска смерти на 22 %, увеличению медианы выживаемости на 4,1 мес. и росту 3-летней выживаемости на 38 % [10].

После успеха Provenge в регионах мира были разработаны другие подобные препараты: CreaVax в Южной Корее (для рака простаты и почки), Arceden в Индии (для различных солидных опухолей). Кроме того, в насто-

ящее время на разных фазах клинических испытаний находятся и другие многочисленные разработки, включая Vaccell (Япония), TAP Cells (Чили), MelCancerVac (Северная Америка) и Rocapuldencel-T (США), что способствует росту глобального рынка дендритноклеточных вакцин. Применяются все перечисленные вакцины на поздних стадиях заболевания.

Был проведен комплексный анализ клинической эффективности японской противораковой вакцины Vaccell, разработанной на основе ДК и предназначенной для лечения неоперабельного рака поджелудочной железы. Для создания Vaccell использовали уникальный метод активации ДК с помощью стрептококкового адъюванта ОК-432. В результате обработанные ДК демонстрировали повышенную продукцию IL-12 и индукцию Th1-опосредованного иммунного ответа. Ретроспективный анализ данных 255 пациентов показал увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) до 16,5 мес. от постановки диагноза [11].

Совместное применение дендритноклеточных вакцин и таргетной терапии изучалось как потенциальный метод усиления противоопухолевого эффекта. Однако результаты не всегда однозначны. Так, в исследовании 3-й фазы ADAPT, в котором оценивалось применение комбинации Rocapuldencel-T и сунитиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой, Rocapuldencel-T не оказал более значимого влияния на общую выживаемость по сравнению со стандартной схемой, несмотря на индукцию иммунного ответа и отсутствие серьезных побочных нежелательных явлений, связанных с вакциной, что свидетельствует о сложности прогнозирования эффективности ДК-вакцин [12].

Необходимо отметить новый метод лечения пациентов с прогрессирующей гастроинтестинальной стромальной опухолью (GIST). Оказалось, что у большинства больных развивается резистентность к иматинибу, что делает дальнейшую терапию малоэффективной. В качестве альтернативы был предложен иликсаденцел – препарат на основе аллоген-

ных воспалительных ДК, которые вводятся непосредственно в опухоль. Ранее этот метод показал себя безопасным при лечении других видов рака, таких как метастатическая почечно-клеточная карцинома [13] и гепатоцеллюлярная карцинома [14].

R. Fröbom et al. [15] провели исследование I фазы, в котором участвовали пациенты с желудочно-кишечной стромальной опухолью GIST, прогрессирующей несмотря на терапию ингибиторами тирозинкиназы второй или третьей линии (например, сунитинибом или регорафенибом). Результаты показали, что при применении иликсаденцела серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было. У 33 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания: у одного пациента (на третьей линии регорафениба) опухоль не прогрессировала в течение 9 мес., а у другого (на второй линии сунитиниба) – в течение 12 мес. (по критериям RECIST 1.1). Несмотря на малую выборку полученные данные свидетельствуют о необходимости перехода к более масштабным испытаниям.

Большая часть изысканий, касающихся эффективности дендритно-клеточных вакцин, выполнена на меланоме и раке почки как иммуногенных опухолях. Еще в 2012 г. И.А. Балдуева и соавт. проводили клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом (циклофосфамидом), в котором приняли участие пациенты с меланомой кожи III–IV стадии. Циклофосфамид хотя и является химиопрепаратом, в данном случае рассматривался авторами как иммуноадъювант в связи с возможностью индукции опухолевых неоантигенов. Вакцина хорошо переносилась, легкие побочные реакции (лихорадка, гриппоподобные симптомы, слабость) были выявлены у 22 % пациентов. У 36,6 % пациентов вакцина показала клиническую эффективность в виде частичного регресса (у 5 % больных) или стабилизации процесса (у 31,6 % больных). Применение циклофосфамида перед вакцинацией повышало эффективность лечения [16].

Отсутствие положительного противоопухолевого эффекта испытанных вакцин, наряду

с другими факторами, может быть связано с развитием гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Т.Л. Нехаева и соавт. проводили оценку прогностической значимости ГЗТ как маркера эффективности дендритно-клеточной вакцинотерапии (ДКВ) у пациентов с меланомой и саркомами мягких тканей. Были обследованы 277 пациентов, получавших аутологичную ДКВ в адъювантном или самостоятельном (при неоперабельных опухолях) режимах. ГЗТ оценивали через 24 ч по размеру папулы и гиперемии. Конверсия ГЗТ определялась как увеличение реакции более чем на 10 мм и была ассоциирована со снижением риска смерти на 46 % ($p=0,02$) и риска прогрессирования заболевания на 39 % ($p=0,001$). Наибольшая корреляция была отмечена при самостоятельной вакцинотерапии ($p=0,016$). Авторы показали, что реакция ГЗТ может служить прогностическим инструментом при персонализированной иммунотерапии рака, однако ее интерпретация требует учета клинических особенностей [17].

Также отметим, что дендритноклеточные вакцины имеют ряд ограничений, включая трудности с целенаправленной доставкой опухолевых антигенов в ДК, а также проблемы, связанные с длительным хранением клеточных препаратов. Большинство вакцин против меланомы тестировалось на пациентах с поздними стадиями заболевания и большой опухолевой нагрузкой, что могло ограничивать их эффективность. Однако вакцины могут быть более действенными в адъювантной терапии – у пациентов без клинических признаков заболевания после удаления опухоли.

Одной из таких вакцин является TLPLDC, разработанная исследовательской группой T.J. Vreeland et al. [18]. Ее уникальность заключается в использовании частиц дрожжевых клеток (YCWY), которые доставляют полный набор опухолевых антигенов (включая уникальные неоантигены) к ДК пациента. Эти частицы не только обеспечивают доставку антигенов, но и стимулируют созревание ДК, что усиливает иммунный ответ. Для упрощения производства TLPLDC ученые предложили использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), который

увеличивает количество лейкоцитов в крови, что позволяет брать меньше крови у пациента. Однако ретроспективный анализ показал, что такой подход не всегда обеспечивает полное созревание ДК, что снижает эффективность вакцины до уровня плацебо. Для решения этой проблемы была разработана новая версия вакцины – TLPO. Она также использует дрожжевые частицы, загруженные опухолевыми антигенами, но покрыта силикатом, что позволяет привлекать моноциты и активировать ДК прямо в организме пациента, минуя сложные этапы лабораторного производства. Предварительные результаты фазы I/IIA исследования показали, что TLPO демонстрирует эквивалентную TLPLDC эффективность по показателям безрецидивной и общей выживаемости. Такой подход может значительно сократить затраты и время на производство вакцин [19].

Вакцины на основе опухолевых клеток

Живые опухолевые клетки обладают низкой иммуногенностью из-за таких механизмов уклонения от иммунного ответа, как подавление молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) и секреция иммуносупрессивных факторов. Это делает необходимой их инактивацию для использования в производстве вакцин. В целях повышения иммуногенности вакцин на основе цельных опухолевых клеток применяются различные подходы, включая генные модификации, добавление адъювантов и использование инновационных платформ доставки. В качестве адъювантов используются, например, вакцина БЦЖ и иммуностимулирующие молекулы, такие как интерферон (IFN), интерлейкины (IL) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Одним из классических примеров модификации опухолевых клеток для усиления иммунного ответа является платформа GVAX.

Платформа GVAX – это один из известных и проверенных методов, который используется для усиления иммунного ответа против рака. Суть этого подхода заключается в том, что опухолевые клетки модифицируют в лаборатории, чтобы они стали более «заметными» для иммунной системы.

Так, в исследовании K.S. Chen et al. ученые с помощью технологии CRISPR-Cas9 перепрограммировали опухолевые клетки, сделав их устойчивыми к IFN- β [20]. Эти модифицированные терапевтические опухолевые клетки успешно вызвали регрессию глиобластомы у иммунокомпетентных и гуманизированных мышей. Механизм действия включал индукцию апоптоза раковых клеток через каспазозависимый путь, подавление рецептора тромбоцитарного фактора роста, экспрессируемого фибробластами, ассоциированными с опухолью, и активацию антигенспецифических Т-клеточных ответов.

Параллельно J. Meng et al. разработали платформу для создания вакцин на основе цельных опухолевых клеток (TCV), использующую фототермические наночастицы, нагруженные опухолевыми клетками [21]. В процессе производства мягкий фототермический нагрев с помощью лазерного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR) стимулировал опухолевые клетки к экспрессии белков теплового шока, которые действовали как эндогенные адъюванты. После однократной вакцинации неинвазивное лазерное облучение в ближнем инфракрасном диапазоне вызывает слабую гипертермию в месте введения, что способствует привлечению ДК, их активации и презентации ими антигенов. Авторы использовали показатель, названный «флуктуацией скорости роста опухоли», для определения оптимальных режимов облучения, включая интервалы и продолжительность. Платформа TCV позволяет гибко управлять иммунными реакциями с помощью NIR и демонстрирует высокую терапевтическую эффективность на шести мышиных моделях, включая модели, имитирующие клинические ситуации, такие как гуманизированные мыши и ксенотрансплантаты опухолей, полученных от пациентов.

Вакцины против рака на основе опухолевых лизатов

Традиционным источником антигенов для ДКВ являются опухолевые лизаты, однако до настоящего времени идут исследования, касающиеся повышения их иммуногенности.

J.G.J.V. Aerts et al. продемонстрировали целесообразность, безопасность и клиническую эффективность терапии ДК, нагруженными аллогенным опухолевым лизатом (MesoPher), у пациентов со злокачественной мезотелиомой [22]. Аллогенный лизат опухоли обладает рядом преимуществ, поскольку представляет собой готовый источник различных опухолеассоциированных антигенов, которые могут быть общими для разных типов образований. Использование аллогенного опухолевого лизата решает ключевые проблемы иммунотерапии: устраняет сложности, связанные с получением аутологичного материала, обеспечивает стандартизацию лечения и повышает его эффективность за счет широкого спектра антигенов, что снижает риск иммунного ускользания опухоли, которое наблюдается при использовании стратегий, основанных на одном или нескольких конкретных антигенах (например, в случае пептидных вакцин).

Платформа MesoPher включает аутологичные ДК, загруженные лизатом аллогенных опухолевых клеток, полученных из клеточных линий злокачественной мезотелиомы. Было показано, что аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC) и злокачественная мезотелиома имеют общие опухолевые антигены, такие как мезотелин, WT1 и сурвивин [23–25]. Недавние исследования продемонстрировали, что ДК, нагруженные лизатом мезотелиомы, благодаря наличию общих опухолевых антигенов индуцируют клинически значимые опухольспецифические Т-клеточные реакции в мышинной модели PDAC [26]. В последующем исследовании авторы изучили возможность применения и оценили иммуногенность платформы MesoPher у больных раком поджелудочной железы [27]. Это было первое клиническое исследование, основанное на доклинических данных, в котором пациенты с раком поджелудочной железы после хирургической резекции получали лечение с помощью аллогенной вакцинации лизатом опухоли, нагруженным на ДК. Терапия была признана целесообразной и безопасной, что согласуется с ранее опубликованными данными о безопасности MesoPher у пациентов с мезотелиомой [22]. Первичная конечная точка исследования

(способность всех пациентов получить три запланированные вакцинации без серьезных осложнений или прерывания лечения) была достигнута. Это позволило сформировать расширенную когорту пациентов, которая в настоящее время проходит регистрацию для официальной оценки клинической эффективности.

В исследовании L. Chen et al. клетки линии A549 культивировались в условиях сферообразования в присутствии B27, EGF и bFGF [28]. Авторы выделили моноклеарные клетки периферической крови и индуцировали их дифференцировку в ДК, которые затем были охарактеризованы. Также были выделены и размножены Т-лимфоциты. Вакцины на основе ДК готовили с использованием лизата стволовых клеток A549 или лизата обычных клеток A549 для сенсibilизации, после чего их сравнивали с несенсibilизированными вакцинами. Уровень IFN- γ в супернатанте культур, содержащих вакцины и Т-клетки, измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Цитотоксическое действие вакцин на клетки A549 и стволовые клетки оценивали с помощью анализа Cytotox96, а влияние вакцин на миграцию и апоптоз клеток A549 изучали с использованием анализа Transwell и проточной цитометрии. Результаты показали, что вакцины, сенсibilизированные лизатами стволовых клеток рака легких, оказывали значительное цитотоксическое воздействие *in vitro* на клетки A549 и стволовые клетки, опосредованное Т-лимфоцитами, не имея при этом токсического влияния на эпителиальные клетки дыхательных путей человека. Более того, иммунный цитотоксический эффект, вызванный вакцинами, сенсibilизированными лизатами стволовых клеток, превосходил эффект вакцин, сенсibilизированных лизатом обычных клеток рака легких.

Экзосомальные вакцины против рака

В последние годы экзосомы активно исследуются в качестве «природных наночастиц» для доставки лекарственных средств в связи с их низкой цитотоксичностью, способностью повышать биодоступность препаратов и исключительной специфичности к целевым

клеткам [29, 30]. Экзосомы представляют собой перспективные естественные векторы для транспорта РНК и других терапевтических молекул к Т-лимфоцитам, дендритным и опухолевым клеткам. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как биосовместимость, стабильность и способность преодолевать биологические барьеры, экзосомы рассматриваются как многообещающий инструмент для разработки новых бесклеточных противоопухолевых вакцин, которые могут стать эффективной альтернативой вакцинам на основе ДК.

Терапевтический потенциал экзосом подтверждается их активным использованием в растущем числе клинических исследований (зарегистрированных на платформе ClinicalTrials.gov), касающихся лечения широкого спектра заболеваний, включая хронические заболевания почек [31], немелкоклеточный рак легкого [32], рак толстой кишки, сахарный диабет 1-го типа и тяжелые формы COVID-19 [33, 34]. Важно отметить, что химиотерапевтический препарат доксорубин (Dox) демонстрировал повышенную стабильность и эффективность при загрузке в экзосомы, полученные из клеток рака молочной железы. В исследованиях на мышинных моделях такие экзосомы обеспечивали более эффективное накопление препарата в опухолях по сравнению со свободным Dox [35]. Таким образом, экзосомы опухолевого происхождения могут служить бесклеточными терапевтическими носителями для доставки препаратов в ТМЕ.

L. Huang et al. разработали и оптимизировали состав целевых экзосом, загруженных хилтонолом (агонистом TLR3) и индуктором иммуногенной клеточной смерти – нейтрофильной эластазой человека (ELANE) [37], в целях создания вакцины *in situ* на основе ДК для лечения рака молочной железы [36]. Вакцина (HELA-Exos) продемонстрировала мощную противоопухолевую активность как на мышинной модели, так и в человеческих органоидах рака молочной железы. Она способствовала активации ДК *in situ*, что привело к усилению ответа опухольспецифических CD8⁺ Т-клеток.

Несмотря на значительный потенциал экзосом в лечении широкого спектра заболеваний человека их применение для доставки лекарственных средств ограничено из-за технических сложностей, связанных с производством для использования *in vivo* [34]. В настоящее время наиболее распространенным методом загрузки экзосом экзогенными веществами является электропорация [38]. Однако этот подход имеет такое существенное ограничение, как низкая эффективность загрузки высокомолекулярных белков и крупных нуклеиновых кислот. Для решения данной проблемы необходимо внедрение новых технологий: загрузки белка в экзосомы через оптически обратимые белок-белковые взаимодействия (EXPLORs) [39] и клеточной нанопорации [34].

В обзоре O. Markov et al. [40] подробно рассмотрен противоопухолевый потенциал экзосом, полученных из различных источников, включая ДК, опухолевые и другие типы клеток. Экзосомы, выделенные из ДК, несут на своей поверхности функционально активные молекулы, такие как комплексы МНС класса I и II с опухолевыми антигенами, а также костимулирующие и адгезионные молекулы (например, CD80, CD86 и CD40). Эти молекулы критически важны для формирования иммунологических синапсов и индукции противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа. Экзосомы, полученные из опухолевых клеток, способны стимулировать противоопухолевые ДК, способствуя активации иммунного ответа [41]. Авторы отмечают, что экзосомы представляют собой перспективное направление в иммунотерапии рака благодаря их способности доставлять терапевтические молекулы и модулировать иммунный ответ.

Одной из ключевых проблем, связанных с изучением биологических свойств экзосом и их применением в клинических исследованиях, является отсутствие современных методов, позволяющих выделить чистые фракции без примесей других субпопуляций везикул или невезикулярных частиц [42]. Это ограничение затрудняет создание препаратов, соот-

ветствующих стандартам надлежащей производственной практики, что является критически важным для их клинического применения.

Нуклеиновые вакцины

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) представляют собой мощную платформу для разработки противораковых вакцин благодаря их способности одновременно охватывать несколько эпитопов, что способствует формированию широкого цитотоксического Т-клеточного ответа. Кроме того, последовательности ДНК и РНК можно гибко модифицировать, что позволяет создавать вакцины, экспрессирующие цитокины и хемокины.

Используя способность эритроцитов захватывать и представлять патогены антиген-презентирующим клеткам в селезенке, M. Wu et al. [43] разработали стратегию таргетной доставки в указанный орган ДНК-вакцины, управляемой эритроцитами. Вакцина кодирует неоантиген гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Авторы создали полимерно-липидные наночастицы (NP), в которые инкапсулировали плазмидную ДНК (pDNA), содержащую кассету экспрессии трансгена неоантигена. Наночастицы были получены методом самосборки с использованием тетрадеканового привитого полиэтиленimina (PEI 25000-C 14) и PLGA. Затем эти предварительно сформированные pDNA-NP (называемые нановакцинами) были прикреплены к поверхности предварительно изолированных эритроцитов для доставки ДНК-вакцины. Эритроциты выступают в качестве основного средства доставки, обеспечивая избирательное накопление нановакцин в селезенке благодаря ее функции фильтра крови. Полимерно-липидные наночастицы в свою очередь выполняют роль вторичного средства доставки, защищая pDNA от быстрой деградации и облегчая ее проникновение через мембрану антигенпрезентирующих клеток для последующей экспрессии неоантигена. Применяя эту каскадную стратегию для доставки неоантигена, полученного из мышинной клеточной линии ГЦК (Нера 1-6), авторы успешно разработали и оптимизировали перспективную ДНК-вакцину, которая подавляет рост опухоли, рецидивирование и метастазирование. Особенно

эффективной эта стратегия оказалась в сочетании с антителом анти-PD-1, которое способствовало ремоделированию иммунной «холодной» микросреды в мышинной модели ГЦК. Такой подход предлагает персонализированную, эффективную и трансляционную парадигму иммунизации для будущего лечения ГЦК.

Препараты для РНК-терапии обладают рядом преимуществ, включая возможность химического синтеза, что отличает их от биологических продуктов, создание которых требует сложных установок и биореакторов, и позволяет быстро производить и тестировать перспективные образцы. Основными типами РНК, находящимися в стадии разработки, являются малые интерферирующие РНК (small interfering RNA – siRNA), антисмысловые олигонуклеотиды (antisense oligonucleotides – ASO) и матричная РНК (мРНК), которые составляют 80 % всего ассортимента РНК-терапевтических препаратов [44].

Онкология занимает второе место по объему исследований в области РНК-терапии. Доминирующей является мРНК-технология, составляющая 32 % всех разработок, за ней следует технология на основе ASO – 29 %.

Одними из наиболее перспективных разработок в онкологии являются терапевтические мРНК-вакцины [45]. Эти вакцины предполагают идентификацию опухольспецифических антигенов (общих или индивидуальных для пациента), за которой следуют последовательные технологические этапы создания и применения мРНК-вакцин. Многие из таких продуктов, например мРНК-4157/V940 (Moderna), проходят клинические испытания в комбинации с ингибиторами контрольных точек [46]. Данные свидетельствуют, что мРНК-вакцины демонстрируют обнадеживающие результаты благодаря своим преимуществам, таким как возможность быстрого, недорогого и масштабируемого производства *in vitro* [47]. Это делает их перспективным инструментом в борьбе с раком, привлекающим все большее внимание исследователей и клиницистов.

Вакцины против рака на основе вирусов

Онколитические вирусы (ОВ) представляют собой инновационные и перспективные

терапевтические средства для лечения больных раком при устойчивости заболевания к традиционным методам. Природные или генетически модифицированные ОВ обладают многогранным противоопухолевым действием. Они избирательно лизируют опухолевые клетки, не затрагивая здоровые, а также опосредованно усиливают противоопухолевый иммунитет за счет высвобождения опухолевых антигенов и активации воспалительных реакций в микроокружении опухоли. Однако существуют определенные ограничения, такие как трудности с доставкой ОВ в опухоль и противовирусный иммунный ответ организма, которые препятствуют широкому внедрению онколитической виротерапии в клиническую практику. Решение эти проблемы можно с помощью комбинированных методов лечения, заключающихся в сочетании ОВ с блокаторами иммунных контрольных точек, Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) или естественными киллерными клетками (NK) [48].

ОВ, включая онколитические аденовирусы (AdV), индуцируют эффективный Т-клеточный иммунитет и способствуют инфильтрации опухоли иммунными клетками. В связи с этим использование модифицированных ОВ, экспрессирующих хемокин CXCL10, представляет собой перспективную стратегию для преодоления резистентности к терапии анти-PD1. S. Li et al. разработали новый рекомбинантный онколитический аденовирус, кодирующий мышинный CXCL10, – Adv-CXCL10 [49]. Авторы продемонстрировали, что интуморальная инъекция Adv-CXCL10 обеспечивает устойчивую экспрессию функционального хемокина CXCL10 в ТМЕ, что способствует привлечению CXCR3⁺ Т-клеток и последующему уничтожению ими опухолевых клеток. Рекомбинантный аденовирус обладает значительным потенциалом для активации ТМЕ и усиления противоопухолевой эффективности антител к PD-1.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) – это онколитический вирус, который, как предполагается, усиливает реакцию тройного негативного рака молочной железы (TNBC) на

неoadъювантную химиотерапию (NAC). В настоящее время проводится вторая фаза клинических испытаний T-VEC в сочетании с NAC (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02779855). В исследовании участвовали пациенты со 2-й и 3-й стадиями TNBC, которые получали пять внутриопухолевых инъекций T-VEC в сочетании с паклитаксолом, затем следовали терапия доксорубицином и циклофосфамидом и хирургическое вмешательство. Основной конечной точкой исследования была оценка индекса остаточного опухолевого поражения (RCB). Вторичные конечные точки включали частоту RCB0-1, частоту рецидивов, токсичность и анализ связи между активацией иммунной системы и эффективностью лечения. В исследовании приняли участие 37 пациентов. Наиболее распространенными побочными эффектами T-VEC были лихорадка, озноб, головная боль, усталость и боль в месте инъекции. Побочные эффекты NAC соответствовали ожидаемым, однако зафиксировано четыре случая тромбозов. Первичная конечная точка была достигнута: предполагаемая частота RCB0 составила 45,9 %, а описательная частота RCB0-1 – 65 %. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89 %, причем у пациентов с RCB0-1 рецидивы не наблюдались. Иммунная активация во время лечения коррелировала с положительным ответом на терапию, т.е. RCB0/RCB0-1 (полный или почти полный регресс опухоли) достигался у тех пациенток, у которых сильнее проявлялась активация иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация T-VEC с NAC может повысить частоту достижения RCB0-1 у пациентов с TNBC. Эти результаты подтверждают целесообразность дальнейшего изучения T-VEC в сочетании с NAC для лечения TNBC [50].

Затем M. Toulmonde с соавт. провели клиническое исследование II фазы METROMAJX, в котором изучалась комбинация JX-594 – онколитического вируса коровьей оспы, разработанного для избирательной репликации в опухолевых клетках, с метрономным введением циклофосфида и ингибитора PD-L1 авелу-

маба у пациентов с прогрессирующими «холодными» саркомами мягких тканей, характеризующимися отсутствием третичных лимфоидных структур [51]. Исследование было организовано по двухэтапной схеме Саймона. JX-594 вводили интратуморально в дозе 1×10^9 каждые 2 нед., всего 4 инъекции. Циклофосфамид применяли перорально в дозе 50 мг два раза в день по схеме «неделя через неделю», а авелумаб – внутривенно в дозе 10 мг/кг дважды в неделю. Основной конечной точкой исследования была частота отсутствия прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Из 14 оцениваемых пациентов только у 1 (7,1 %) отмечен данный результат. Таким образом, исследование не достигло запланированного критерия эффективности для перехода на II этап по дизайну Саймона. Однако его несомненная важность заключается в том, что благодаря воздействию METROMAJX опухолевое микроокружение стало более «горячим», хотя и недостаточно для выраженного клинического эффекта.

D.V. Chouljenko et al. сообщили о разработке нового рекомбинантного онколитического вируса простого герпеса 1-го типа (VG161), способного к репликации [52]. Этот вирус содержит гены, кодирующие интерлейкины IL-12 и IL-15, а также альфа-субъединицу рецептора IL-15, и включает пептидный слитый белок, который нарушает взаимодействие PD-1/PD-L1. VG161 демонстрирует высокую эффективность репликации и выраженную цитотоксичность в отношении широкого спектра линий опухолевых клеток. Кодируемые цитокины и блокирующий PD-L1 пептид синергетически активируют функцию иммунных клеток, что способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа.

Исследования *in vivo* на сингенных моделях опухолей CT26 и A20 показали, что VG161 превосходит по эффективности базовый вирус, не экспрессирующий экзогенные гены. Интратуморальная инъекция VG161 индуцирует абскопальные реакции в неинъектированных отдаленных опухолях и обеспечивает устойчивость к повторному заражению опухолевыми клетками. Мощный противо-

опухолевый эффект VG161 связан с инфильтрацией опухоли Т- и NK-клетками, экспрессией генов, ассоциированных с Th1-ответом, в месте инъекции, а также увеличением количества опухолевых специфических Т-клеток в селезенке. VG161 также продемонстрировал отличный профиль безопасности в исследованиях острой и повторной токсичности на стандартной доклинической модели приматов (*Macaca fascicularis*). Вирус способен вызывать интенсивный онколизис и стимулировать мощный противоопухолевый иммунный ответ без значительных побочных эффектов. В 2023 г. VG161 получил статус орфанного препарата от FDA. После успешного завершения клинического исследования фазы I у пациентов с запущенным первичным раком печени, рефрактерным к стандартной терапии, в настоящее время проводятся несколько клинических исследований фазы II [53].

Вирусные векторные вакцины, такие как PROSTVAC и PANVAC, в качестве монотерапии не демонстрировали достаточной эффективности в клинических испытаниях, что привело к их тестированию в комбинации с ингибиторами контрольных точек [54]. На основании этого клинического опыта можно сделать вывод, что эффективная доставка антигенов к профессиональным антигенпрезентирующим клеткам и использование оптимальных адъювантов являются ключевыми факторами для преодоления иммуносупрессивного микроокружения опухоли и индукции адаптивного иммунитета. Спустя несколько десятилетий исследований терапевтические противораковые вакцины демонстрируют признаки эффективности, особенно у пациентов с резистентностью к стандартным методам иммунотерапии. Однако их потенциал еще не полностью реализован, и они продолжают развиваться как важный инструмент в онкологии [55].

Митохондриальные вакцины против рака

Исторически сложилось мнение о том, что апоптотическая гибель клеток не вызывает иммунного ответа, однако сегодня известно, что апоптотические клетки выделяют молекулы, известные как молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

(DAMP), которые обладают потенциальными противоопухолевыми свойствами, стимулируя иммунный ответ. Митохондрии, имеющие прокариотические характеристики и содержащие различные молекулярные паттерны, в частности DAMP, легко поглощаются фагоцитами и одновременно активируют врожденный иммунитет. В последние годы значительно возрос интерес к роли митохондрий в инициации врожденного иммунного ответа в контексте инфекций, гибели клеток и различных патологий, включая рак. Однако многие вопросы, например механизмы высвобождения митохондриальной ДНК (мтДНК), остаются не до конца изученными. Установлено, что белки Bcl-2-associated X protein и Bcl-2 homologous antagonist/killer формируют поры во внешней мембране митохондрий, через которые внутренняя мембрана выпячивается, что приводит к высвобождению мтДНК. Однако механизмы, регулирующие проницаемость внутренней мембраны, до сих пор полностью не раскрыты [56].

J. Luo et al. была разработана платформа для инженерии митохондрий с целью обогащения их антигенами и дальнейшего использования в качестве противораковой вакцины. В качестве модельных антигенов были выбраны овальбумин (OVA) и белок 2, родственник тирозиназе (TRP2) [57]. Эти антигены были соединены с сигнальными пептидами, направляющими их в митохондрии, с использованием лентивирусной системы для создания гибридных белков. Модифицированные митохондрии, содержащие OVA или TRP2 (OVA-MITO и TRP2-MITO), были выделены и оценены как потенциальные противораковые вакцины. Эксперименты показали, что сконструированные митохондриальные вакцины демонстрируют противоопухолевую эффективность как в профилактических, так и в терапевтических моделях опухолей у мышей. OVA-MITO и TRP2-MITO активно привлекали и активировали ДК, что приводило к развитию специфического клеточного иммунитета против опухоли. Активация ДК с помощью митохондриальной вакцины критически зависела от пути TLR2 и его липидного агони-

ста – кардиолипина, выделяемого из митохондриальной мембраны. Результаты исследования показали, что модифицированные митохондрии представляют собой эффективные носители для доставки иммуностимуляторов и антигенов, способные избирательно воздействовать на локальные ДК и индуцировать сильный адаптивный иммунный ответ. Данное исследование предоставило универсальную платформу для разработки вакцин на основе модифицированных митохондрий, содержащих изменяемые антигены, что открывает новые перспективы для лечения рака и других заболеваний.

Комбинирование противораковых вакцин с другими методами лечения

Комбинирование дендритноклеточных вакцин с моноклональными антителами, ингибиторами контрольных точек иммунитета, цитокининдуцированными клетками-киллерами, химиопрепаратами, лучевой терапией или наночастицами демонстрирует потенциал для усиления противоопухолевого иммунитета. Однако для определения оптимальных режимов комбинированной терапии необходимы дальнейшие исследования, в т.ч. изучение синергетических эффектов и способов минимизации побочных реакций [58].

Современные клинические исследования

В настоящее время по всему миру проводится множество клинических исследований, изучающих терапевтический потенциал комбинированных стратегий лечения, а также разных вариантов монотерапии.

Так, в исследовании III фазы NCT04855275 изучается эффективность применения аутологичной вакцины на основе ДК в комбинации с блокатором PD-L1 у пациентов с прогрессирующей меланомой. Работа ведется в нескольких центрах в США и Европе. В другом исследовании было показано, что сочетание ДК-вакцин с ингибиторами иммунных контрольных точек у больных с меланомой эффективно и приводит к ответу в 52 % случаев [59]. Однако использование у больных с меланомой III и IV стадий ДК-вакцины в комбинации с цисплатином не улучшало клинические результаты по сравнению с монотерапией вакцинами [60].

Эффективность аутологичной ДК-вакцины в сочетании с циклофосфамидом в лечении пациентов с прогрессирующими солидными опухолями с высоким уровнем мутаций в опухолевых клетках изучалась в рамках клинического исследования I фазы NCT03671720 [61].

Параллельно в различных центрах в США и Канаде в исследовании II фазы NCT03918174 оценивается воздействие комбинации вакцины на основе ДК с ниволумабом на пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого.

Еще в одном исследовании II фазы NCT04940393, проводящемся в нескольких центрах в США и Австралии, изучается эффективность сочетания ДК-вакцины с пембролизумабом в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Кроме того, в США ведется исследование I/II фазы NCT04656486, в котором используются вакцины на основе дендритных клеток, нагруженных антигенами рака поджелудочной железы. А в исследовании I/IIa фазы NCT03541087 изучается эффективность вакцинации дендритными клетками пациентов с прогрессирующим раком поджелудочной железы [1].

M.S. Ahluwalia et al. провели открытое многоцентровое исследование фазы IIa, в котором оценивали безопасность, иммунологические эффекты и выживаемость пациентов с глиобластомой при применении противоопухолевой вакцины SurVaxM в комбинации с темозоломидом после хирургического вмешательства и химиолучевой терапии (NCT02455557) [62]. Результаты показали, что SurVaxM хорошо переносится, не имеет серьезных побочных эффектов. У 95,2 % пациентов не выявлено прогрессирования через 6 мес. после лечения.

В клиническом исследовании I фазы с участием пациентов с фолликулярной лимфомой показано усиление действия ритуксимаба в сочетании с интранодальным введением ДК-вакцин: общая частота ответа составила 50 %, частота полного ответа без ПЭТ-сканирования – 37 %, нежелательные явления 3-й и более степени или выше не наблюдались [63].

Сочетание ДК-вакцин с иммунотерапией, лучевой или криохирургией при лечении пациентов с лимфомой по состоянию на конец ноября 2021 г. изучалось в 4 клинических испытаниях [61].

В исследовании H.M. Maeng et al. представлены результаты первой фазы клинического испытания применения нацеленной на HER2 вакцины на основе ДК у больных метастатическим раком или раком мочевого пузыря с высоким риском рецидива [64]. Вакцины были приготовлены из аутологичных моноцитов, которые трансдуцировали аденовирусным вектором, экспрессирующим внеклеточный и трансмембранный домены HER2 (AdHER2). Препарат продемонстрировал иммуногенность и предварительную клиническую эффективность у пациентов с HER2-положительным раком, а также отличный профиль безопасности. В ходе исследования авторы предположили необходимость дальнейшего применения вакцины в составе комбинированной с ингибиторами контрольных точек и другими иммуномодуляторами терапии в неоадьювантных или адьювантных режимах для опухолей, экспрессирующих HER2.

Возрастные изменения дендритных клеток

Нулевая гипотеза, предполагающая, что старение и рак совпадают во времени исключительно из-за их зависимости от временного фактора, может быть опровергнута идеей о наличии общих механизмов, известных как «признаки старения». Действительно, некоторые из этих признаков способствуют канцерогенезу и прогрессированию опухолей, тогда как другие молекулярные и клеточные характеристики старения могут снижать вероятность развития агрессивных форм рака. Это, возможно, объясняет снижение частоты онкологических заболеваний у людей в очень преклонном возрасте (старше 90 лет). Очевидно, что старение и рак связаны общими первопричинами, включая эндогенные факторы, образ жизни и сложные двусторонние взаимодействия, которые делают старение не только фактором риска развития рака, но и важным параметром, который необходимо учитывать при принятии терапевтических решений [65].

Хорошо известно, что старение значительно снижает способность иммунной системы генерировать устойчивые эффекторные реакции на широкий спектр антигенов. Одним из ключевых факторов этого снижения является нарушение функциональности ДК, которые играют критическую роль в инициации адаптивных иммунных ответов. Экспрессия комплексов МНС-пептидов на поверхности ДК является важнейшим этапом для праймирования Т-клеток, однако влияние старения на процессы поглощения, обработки и презентации антигенов ДК изучено недостаточно [66]. В результате вакцины демонстрируют меньшую иммуногенность у пожилых людей по сравнению с более молодыми.

Кроме того, взаимодействие между PD1 (экспрессируемым на Т-клетках) и его лигандом PDL1 (экспрессируемым на ДК и других антигенпрезентирующих клетках) приводит к ингибированию пролиферации и активации Т-клеток. Хотя влияние старения на экспрессию PDL1 на ДК остается не до конца изученным, есть основания полагать, что ингибирующие взаимодействия между ДК и Т-клетками, опосредованные путем PD1/PDL1, усиливаются у пожилых людей. Эти изменения в ингибирующих контрольных точках могут быть одним из механизмов, снижающих способность ДК активировать Т-клетки у пожилых людей [67]. Тем не менее влияние комбинации старения и рака на ингибирующие

молекулы и пути ДК и Т-клеток остается малоизученным.

Традиционные вакцины часто оказываются недостаточно эффективными у пожилых людей из-за возрастной дисфункции ДК. Для решения этой проблемы необходимы новые подходы, способные стимулировать стареющую иммунную систему, омолаживать ДК и активировать Т-клеточные реакции, обеспечивая при этом устойчивый иммунный ответ. В исследовании Y. Cao et al. [68] была разработана вакцина на основе ДК, которая доставляет в ДК катионный белок, соединенный с пептидами сеноантигена Gpnmb (Gpnmb-КП). Вакцина Gpnmb-CP-DC эффективно презентировала антигены и активировала CD8+ Т-клетки, что приводило к усилению цитотоксичности и формированию иммунной памяти у старых мышей. Использование ДК, обработанных пептидами антигенов, сохраняет их антигенпрезентирующую функцию и эффективно активирует антигенспецифические Т-клеточные реакции. Этот подход может стать платформой для разработки целенаправленных противоопухолевых вакцин, адаптированных для пожилых людей.

Перспективные направления исследований

В табл. 2 приведены ограничения используемых вакцин, а также возможные способы решения проблем.

Таблица 2
Table 2

Ограничения вакцин и способы решения проблем

Limitations of vaccines and ways to solve problems

Ограничение Limitation	Решение Solution
Низкая иммуногенность опухолевых клеток Low immunogenicity of tumor cells	Генная модификация (CRISPR-Cas9), адъюванты (GM-CSF) Gene modification (CRISPR-Cas9), adjuvants (GM-CSF)
Возрастная дисфункция ДК DC age-related dysfunction	Омоложение ДК пептидами сеноантигенов (Gpnmb-CP-DC) DC rejuvenation with senoantigen peptides (Gpnmb-CP-DC)
Гетерогенность опухолей Tumor heterogeneity	Персонализация на основе неоэпитопов Personalization based on neo-epitopes
Проблемы доставки Delivery issues	Экзосомы, наночастицы, вирусные векторы Exosomes, nanoparticles, viral vectors
Гиперчувствительность замедленного типа Delayed hypersensitivity	Мониторинг реакции ГЗТ как маркера эффективности Monitoring HRT response as an effectiveness marker

Вместе с тем даже малая часть научных данных, приведенных в обзоре, свидетельствует о неиссякаемом интересе, который онкологи всего мира проявляют к созданию про-

тивоопухолевых вакцин с использованием различных платформ. В табл. 3 показаны перспективные направления исследования противораковых вакцин.

Таблица 3
Table 3

Перспективные направления исследований
Promising research areas

Направление Strategy	Пример Example	Статус Status
Персонализированные неоантигенные вакцины Personalized neoantigen vaccines	мРНК-4157/V940 + пембролизумаб мРНК-4157/V940 + pembrolizumab	Фаза II (NCT03897881) Phase 2 (NCT03897881)
Митохондриальные вакцины Mitochondria vaccines	TRP2-MITO для меланомы TRP2-MITO for melanoma	Доклинические исследования Preclinical studies
Экзосомы с ELANE и хилтонолом Exosomes with ELANE and Hiltonol	HELA-Exos для рака молочной железы HELA-Exos for Breast Cancer	Фаза I/II Phase 1/2
Универсальные аллогенные платформы Universal allogeneic platforms	MesoPher для мезотелиомы и PDAC MesoPher for mesothelioma and PDAC	Фаза II Phase 2

Заключение. Таким образом, современные противоопухолевые вакцины, несмотря на ряд существующих ограничений, в частности гетерогенность опухолей и возрастные изменения иммунной системы, представляют собой динамично развивающееся направление в онкологии, обладающее потенциалом для коренного изменения подходов к лечению злокачественных новообразований. Персонализированные подходы, основанные на неоантигенах, и стандартизация производства кле-

точных продуктов открывают новые перспективы для широкого внедрения этих методов в клиническую практику. Успешная интеграция вакцин в комплексную терапию рака требует междисциплинарного сотрудничества и продолжения фундаментальных и клинических исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию комбинированных схем терапии, разработку биомаркеров ответа и адаптацию вакцин для пациентов пожилого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Научное руководство, написание исходного текста: Франциянц Е.М.

Редактирование текста, литературный поиск: Бандовкина В.А.

Анализ и интерпретация данных: Нескубина И.В.

Концепция исследования, доработка текста: Меньшенина А.П.

Концепция исследования, доработка текста: Сурикова Е.И.

Концепция исследования, доработка текста: Моисеенко Т.И.

Литература

1. Dhas N., Kudarha R., Kulkarni S., Soman S., Navti P.D., Kulkarni J., Roy A.A., Colaco V., Raychaudhuri R., Gupta A., Pardeshi C., Bari D., Tiwari R., Patel J., Moorkoth S., Mutalik S. Nanoengineered platform for microenvironment-activated immunotherapy in cancer treatment. Front Biosci (Landmark Ed). 2024; 29 (10): 349. DOI: 10.31083/j.fbl2910349.

2. Боженко В.К., Ранджит Р., Ригер А.Н., Запиров Г.М., Кунда М.А., Пархоменко Р.А., Подольская М.В., Кудинова Е.А., Каприн А.Д. Противоопухолевые вакцины. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2022; 22 (4): 99–126.
3. Saxena M., van der Burg S.H., Melief C.J.M., Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21 (6): 360–378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
4. Yin W.M., Li Y.W., Gu Y.Q., Luo M. Nanoengineered targeting strategy for cancer immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41 (7): 902–910. DOI: 10.1038/s41401-020-0417-3.
5. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017; 168 (4): 707–723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
6. Tran T., Blanc C., Granier C., Saldmann A., Tanchot C., Tartour E. Therapeutic cancer vaccine: building the future from lessons of the past. *Semin Immunopathol*. 2019; 41 (1): 69–85. DOI: 10.1007/s00281-018-0691-z.
7. Liu J., Fu M., Wang M., Wan D., Wei Y., Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *J Hematol Oncol*. 2022; 15 (1): 28. DOI: 10.1186/s13045-022-01247-x.
8. Zhou Y., Wei Y., Tian X., Wei X. Cancer vaccines: current status and future directions. *J. Hematol. Oncol*. 2025; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/s13045-025-01670-w.
9. Poudel K., Vithiananthan T., Kim J.O., Tsao H. Recent progress in cancer vaccines and nanovaccines. *Biomaterials*. 2025; 314: 122856. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122856.
10. Devaraja K., Singh M., Sharan K., Aggarwal S. Coley's Toxin to First Approved Therapeutic Vaccine-A Brief Historical Account in the Progression of Immunobiology-Based Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2024; 12 (12): 2746. DOI: 10.3390/biomedicines12122746.
11. Okamoto M., Kobayashi M., Yonemitsu Y., Koido S., Homma S. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7 (1): 133–138. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.133.
12. Figlin R.A., Tannir N.M., Uzzo R.G., Tykodi S.S., Chen D.Y.T., Master V., Kapoor A., Vaena D., Lowrance W., Bratslavsky G., DeBenedette M., Gamble A., Plachco A., Norris M.S., Horvatinovich J., Tcherepanova I.Y., Nicolette C.A., Wood C.G. ADAPT study group. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocabudencel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (10): 2327–2336. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2427.
13. Laurell A., Lönnemark M., Brekkan E., Magnusson A., Tolf A., Wallgren A.C., Andersson B., Adamson L., Kiessling R., Karlsson-Parra A. Intratumorally injected pro-inflammatory allogeneic dendritic cells as immune enhancers: a first-in-human study in unfavourable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Immunother Cancer*. 2017; 5: 52. DOI: 10.1186/s40425-017-0255-0.
14. Rizell M., Sternby Eilard M., Andersson M., Andersson B., Karlsson-Parra A., Suenart P. Phase 1 Trial With the Cell-Based Immune Primer Ilixadencel, Alone, and Combined With Sorafenib, in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2019; 9: 19. DOI: 10.3389/fonc.2019.00019.
15. Fröbom R., Berglund E., Berglund D., Nilsson I.L., Åhlén J., von Sivers K., Linder-Stragliotto C., Suenart P., Karlsson-Parra A., Bränström R. Phase I trial evaluating safety and efficacy of intratumorally administered inflammatory allogeneic dendritic cells (ilixadencel) in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69 (11): 2393–2401. DOI: 10.1007/s00262-020-02625-5.
16. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Шекина Л.А., Семенова А.И., Михайличенко Т.Д., Телемаева Г.М., Жабина А.С., Волков Н.В., Комаров Ю.И. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 212–221.
17. Нехаева, Т. Л., Савченко, П. А., Новик, А. В., Ефремова, Н. А., Балдуева, И. А. Оценка прогностического значения реакции ГЗТ при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей. *Вопросы онкологии*. 2025; 70 (6): 1077–1085. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085.
18. Vreeland T.J., Clifton G.T., Hale D.F., Chick R.C., Hickerson A.T., Cindass J.L., Adams A.M., Bohan P.M.K., Andtbacka R.H.I., Berger A.C., Jakub J.W., Sussman J.J., Terando A.M., Wagner T., Peoples G.E., Faries M.B. A Phase IIb Randomized Controlled Trial of the TLPLDC Vaccine as Adjuvant Therapy After Surgical Resection of Stage III/IV Melanoma: A Primary Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (11): 6126–6137. DOI: 10.1245/s10434-021-09709-1.

19. Carpenter E.L., Van Decar S., Adams A.M., O'Shea A.E., McCarthy P., Chick R.C., Clifton G.T., Vreeland T., Valdera F.A., Tiwari A., Hale D., Kemp Bohan P., Hickerson A., Smolinsky T., Thomas K., Cindass J., Hyngstrom J., Berger A.C., Jakub J., Sussman J.J., Shaheen M.F., Yu X., Wagner T.E., Faries M., Peoples G.E. Prospective, randomized, double-blind phase 2B trial of the TLPO and TLPLDC vaccines to prevent recurrence of resected stage III/IV melanoma: a prespecified 36-month analysis. *J Immunother Cancer*. 2023; 11 (8): e006665. DOI: 10.1136/jitc-2023-006665.
20. Chen K.S., Reinshagen C., Van Schaik T.A., Rossignoli F., Borges P., Mendonca N.C., Abdi R., Simon B., Reardon D.A., Wakimoto H., Shah K. Bifunctional cancer cell-based vaccine concomitantly drives direct tumor killing and antitumor immunity. *Sci Transl Med*. 2023; 15 (677): eabo4778. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4778.
21. Meng J., Lv Y., Bao W., Meng Z., Wang S., Wu Y., Li S., Jiao Z., Tian Z., Ma G., Wei W. Generation of whole tumor cell vaccine for on-demand manipulation of immune responses against cancer under near-infrared laser irradiation. *Nat. Commun*. 2023; 14 (1): 4505. DOI: 10.1038/s41467-023-40207-y.
22. Aerts J.G.J.V., de Goeje P.L., Cornelissen R., Kaijen-Lambers M.E.H., Bezemer K., van der Leest C.H., Mahaweni N.M., Kunert A., Eskens F.A.L.M., Waasdorp C., Braakman E., van der Holt B., Vulto A.G., Hendriks R.W., Hegmans J.P.J.J., Hoogsteden H.C. Autologous Dendritic Cells Pulsed with Allogeneic Tumor Cell Lysate in Mesothelioma: From Mouse to Human. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 (4): 766–776. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2522.
23. Garg H., Suri P., Gupta J.C., Talwar G.P., Dubey S. Survivin: a unique target for tumor therapy. *Cancer Cell Int*. 2016; 16: 49. DOI: 10.1186/s12935-016-0326-1.
24. Hassan R., Thomas A., Alewine C., Le D.T., Jaffee E.M., Pastan I. Mesothelin Immunotherapy for Cancer: Ready for Prime Time? *J. Clin. Oncol*. 2016; 34 (34): 4171–4179. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3672.
25. Naito K., Kamigaki T., Matsuda E., Ibe H., Okada S., Oguma E., Kinoshita Y., Takimoto R., Makita K. Immunohistochemical analysis of WT1 antigen expression in various solid tumor cells. *Anticancer Res*. 2016; 36 (7): 3715–3724.
26. Lau S.P., van Montfoort N., Kinderman P., Lukkes M., Klaase L., van Nimwegen M., van Gulijk M., Dumas J., Mustafa D.A.M., Lievense S.L.A., Groeneveldt C., Stadhouders R., Li Y., Stubbs A., Marijt K.A., Vroman H., van der Burg S.H., Aerts J., van Hall T., Dammeijer F., van Eijck C.H.J. Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model. *J. Immunother Cancer*. 2020; 8 (2): e000772. DOI: 10.1136/jitc-2020-000772.
27. Lau S.P., Klaase L., Vink M., Dumas J., Bezemer K., van Krimpen A., van der Breggen R., Wismans L.V., Doukas M., de Koning W., Stubbs A.P., Mustafa D.A.M., Vroman H., Stadhouders R., Nunes J.B., Stingl C., de Miranda N.F.C.C., Luider T.M., van der Burg S.H., Aerts J.G., van Eijck C.H.J. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: A phase I study. *Eur. J. Cancer*. 2022; 169: 20–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.015.
28. Chen L., Rao W., Chen Y., Xie J. In vitro induction of anti-lung cancer immune response by the A549 lung cancer stem cell lysate-sensitized dendritic cell vaccine. *Oncol Lett*. 2024; 28 (5): 550. DOI: 10.3892/ol.2024.14683.
29. Mathieu M., Martin-Jaular L., Lavieu G., Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat. Cell. Biol*. 2019; 21: 9–17. DOI: 10.1038/s41556-018-0250-9.
30. Choi J.S., Cho W.L., Choi Y.J., Kim J.D., Park H.A., Kim S.Y., Park J.H., Jo D.G., Cho Y.W. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles*. 2019; 8 (1): 1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
31. Nassar W., El-Ansary M., Sabry D., Mostafa M.A., Fayad T., Kotb E., Temraz M., Saad A.N., Essa W., Adel H. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomaterials research*. 2016; 20: 21. DOI: 10.1186/s40824-016-0068-0.
32. Besse B., Charrier M., Lapierre V., Dansin E., Lantz O., Planchard D., Le Chevalier T., Livartoski A., Barlesi F., Laplanche A., Ploix S., Vimond N., Peguillet I., Théry C., Lacroix L., Zoernig I., Dhodapkar K., Dhodapkar M., Viaud S., Soria J.C., Reiners K.S., Pogge von Strandmann E., Vély F., Rusakiewicz S.,

- Eggermont A., Pitt J.M., Zitvogel L., Chaput N.* Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1071008. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1071008.
33. *Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N.* Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem cells and development*. 2020; 29: 747–754. DOI: 10.1089/scd.2020.0080.
34. *Yang Z., Shi J., Xie J., Wang Y., Sun J., Liu T., Zhao Y., Zhao X., Wang X., Ma Y., Malkoc V., Chiang C., Deng W., Chen Y., Fu Y., Kwak K.J., Fan Y., Kang C., Yin C., Rhee J., Bertani P., Otero J., Lu W., Yun K., Lee A.S., Jiang W., Teng L., Kim B.Y.S., Lee L.J.* Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nature biomedical engineering*. 2020; 4: 69–83. DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1.
35. *Hadla M., Palazzolo S., Corona G., Caligiuri I., Canzonieri V., Toffoli G., Rizzolio F.* Exosomes increase the therapeutic index of doxorubicin in breast and ovarian cancer mouse models. *Nanomedicine (Lond)*. 2016; 11: 2431–2441. DOI: 10.2217/nmm-2016-0154.
36. *Huang L., Rong Y., Tang X., Yi K., Qi P., Hou J., Liu W., He Y., Gao X., Yuan C., Wang F.* Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol. Cancer*. 2022; 21 (1): 45. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x.
37. *Cui C., Chakraborty K., Tang X.A., Zhou G., Schoenfelt K.Q., Becker K.M., Hoffman A., Chang Y.F., Blank A., Reardon C.A., Kenny H.A., Vaisar T., Lengyel E., Greene G., Becker L.* Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis. *Cell*. 2021; 184: 3163–3177.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
38. *Familtseva A., Jeremic N., Tyagi S.C.* Exosomes: cell-created drug delivery systems. *Mol. Cell Biochem*. 2019; 459: 1–6. DOI: 10.1007/s11010-019-03545-4.
39. *Yim N., Ryu S.W., Choi K., Lee K.R., Lee S., Choi H., Kim J., Shaker M.R., Sun W., Park J.H., Kim D., Heo W.D., Choi C.* Exosome engineering for efficient intracellular delivery of soluble proteins using optically reversible protein-protein interaction module. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12277. DOI: 10.1038/ncomms12277.
40. *Markov O., Oshchepkova A., Mironova N.* Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152.
41. *Liu H., Chen L., Peng Y., Yu S., Liu J., Wu L., Zhang L., Wu Q., Chang X., Yu X., Liu T.* Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2018; 9: 2887–2894. DOI: 10.18632/oncotarget.20812.
42. *Chulpanova D. S., Kitaeva K.V., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V.* Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1534. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01534.
43. *Wu M., Luo Z., Cai Z., Mao Q., Li Z., Li H., Zhang C., Zhang Y., Zhong A., Wu L., Liu X.* Spleen-targeted neoantigen DNA vaccine for personalized immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *EMBO Mol. Med*. 2023; 15 (10): e16836. DOI: 10.15252/emmm.202216836.
44. *Goleij P., Babamohamadi M., Rezaei A., Sanae P.M., Tabari M.A.K., Sadreddini S., Arefnezhad R., Motedayyeh H.* Types of RNA therapeutics. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024; 203: 41–63. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2023.12.022.
45. *Zhu Y., Zhu L., Wang S., Jin H.* RNA-based therapeutics: review and prospects. *Cell Death Dis*. 2022; 13 (7): 644. DOI: 10.1038/s41419-022-05075-2.
46. *Chandra S., Wilson J.C., Good D., Wei M.Q.* mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncol Res*. 2024; 32 (10): 1543–1564. DOI: 10.32604/or.2024.043987.
47. *Gu Y., Duan J., Yang N., Yang Y., Zhao X.* mRNA vaccines in the prevention and treatment of diseases. *MedComm*. 2022; 3 (3): e167. DOI: 10.1002/mco2.167.
48. *Ma R., Li Z., Chiocca E.A., Caligiuri M.A., Yu J.* The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2023; 9 (2): 122–139. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.10.003.
49. *Li S., Lu M., Yuan M., Ye J., Zhang W., Xu L., Wu X., Hui B., Yang Y., Wei B., Guo C., Wei M., Dong J., Wu X., Gu Y.* CXCL10-reinforced oncolytic adenovirus promotes tumor-infiltrating T cell chemotaxis to enhance anti-PD-1 therapy. *Oncoimmunology*. 2022; 11 (1): 2118210. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2118210.

50. Soliman H., Hogue D., Han H., Mooney B., Costa R., Lee M.C., Niell B., Williams A., Chau A., Falcon S., Soyano A., Armaghani A., Khakpour N., Weinfurtner R.J., Hoover S., Kiluk J., Laronga C., Rosa M., Khong H., Czerniecki B. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29 (2): 450–457. DOI: 10.1038/s41591-023-02210-0.
51. Toulmonde M., Guegan J.P., Spalato-Ceruso M., Peyraud F., Kind M., Vanhersecke L., Le Loarer F., Perret R., Cantarel C., Bellera C., Bessede A., Italiano A. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with oncolytic viral therapy: a phase 2 trial of intratumoral JX-594 combined with avelumab and low-dose cyclophosphamide. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 38. DOI: 10.1186/s12943-024-01946-8.
52. Chouljenko D.V., Ding J., Lee I.F., Murad Y.M., Bu X., Liu G., Delwar Z., Sun Y., Yu S., Samudio I., Zhao R., Jia W.W. Induction of Durable Antitumor Response by a Novel Oncolytic Herpesvirus Expressing Multiple Immunomodulatory Transgenes. *Biomedicines.* 2020; 8 (11): 484. DOI: 10.3390/biomedicines8110484.
53. Shen Y., Shi G., Liang X., Jin X., Wang Y., Wei G., Chen Y., Huang X., Lu J., Xia H., Xiao M., Rahimian S., Zhao R., Li Y., Lin D., Fang T., Chen W., Ma T., Bai X., Liang T. 694 An open-label, dose-escalation phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic profile, and preliminary efficacy of VG161 in patients with advanced primary liver cancer. *J Immuno Ther Cancer.* 2022; 10 (Suppl. 2): A725–A725. DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0694.
54. Galli J.L., Borre M., Vogelsang N.J., Ng S., Agarwal N., Parker C.C., Pook D.W., Rathenborg P., Flaig T.W., Carles J., Saad F., Shore N.D., Chen L., Heery C.R., Gerritsen W.R., Priou F., Langkilde N.C., Novikov A., Kantoff P.W. Phase III study of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (13): 1051–1061. DOI: 10.1200/JCO.18.02031.
55. Lin M.J., Svensson-Arvelund J., Lubitz G.S., Marabelle A., Melero I., Brown B.D., Brody J.D. Cancer vaccines: the next frontier of immunotherapy. *Nat Cancer.* 2022; 3: 911–926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
56. McArthur K., Whitehead L.W., Heddlestone J.M., Li L., Padman B.S., Oorschot V., Geoghegan N.D., Chappaz S., Davidson S., San Chin H., Lane R.M., Dramicanin M., Saunders T.L., Sugiana C., Lessene R., Osellame L.D., Chew T.L., Dewson G., Lazarou M., Ramm G., Lessene G., Ryan M.T., Rogers K.L., van Delft M.F., Kile B.T. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis. *Science.* 2018; 359 (6378): eaao6047. DOI: 10.1126/science.aao6047.
57. Luo J., Mo F., Zhang Z., Hong W., Lan T., Cheng Y., Fang C., Bi Z., Qin F., Yang J., Zhang Z., Li X., Que H., Wang J., Chen S., Wu Y., Yang L., Li J., Wang W., Chen C., Wei X. Engineered mitochondria exert potent antitumor immunity as a cancer vaccine platform. *Cell Mol. Immunol.* 2024; 21 (11): 1251–1265. DOI: 10.1038/s41423-024-01203-4.
58. Bol K.F., Schreiber G., Gerritsen W.R., de Vries I.M.J., Figdor C.G. Dendritic cell-based immunotherapy: current status and future prospects. *Cancer Clinical Trials: the official journal of the American Association for Cancer Research.* 2016; 22: 1897–1906.
59. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., de Groot J.W.B., Koornstra R.H.T., van der Veldt A.A.M., Haanen J.B.A.G., Boudewijns S., Schreiber G., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Bol K.F. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2020; 9 (1): 1738814. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1738814.
60. Boudewijns S., Bloemendal M., de Haas N., Westdorp H., Bol K.F., Schreiber G., Aarntzen E.H.J.G., Lesterhuis W.J., Gorris M.A.J., Croockewit A., van der Woude L.L., van Rossum M.M., Welzen M., de Goede A., Hato S.V., van der Graaf W.T.A., Punt C.J.A., Koornstra R.H.T., Gerritsen W.R., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2020; 69 (3): 477–488. DOI: 10.1007/s00262-019-02466-x.
61. Yu J., Sun H., Cao W., Song Y., Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Exp. Hematol. Oncol.* 2022; 11: 3. DOI: 10.1186/s40164-022-00257-2.
62. Ahluwalia M.S., Reardon D.A., Abad A.P., Curry W.T., Wong E.T., Figel S.A., Mechtler L.L., Peereboom D.M., Hutson A.D., Withers H.G., Liu S., Belal A.N., Qiu J., Mogensen K.M., Dharma S.S.,

- Dhawan A., Birkemeier M.T., Casucci D.M., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A.* Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (7): 1453–1465. DOI: 10.1200/JCO.22.00996.
63. *Cox M.C., Castiello L., Mattei M., Santodonato L., D'Agostino G., Muraro E., Martorelli D., Lapenta C., Di Napoli A., Di Landro F., Cangemi M., Pavan A., Castaldo P., Hohaus S., Donati S., Montefiore E., Berdini C., Carlei D., Monque D.M., Ruco L., Prosperi D., Tafuri A., Spadaro F., Sestili P., Spada M., Dolcetti R., Santini S.M., Rozera C., Aricò E., Capone I., Belardelli F.* Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN α -dendritic cells and rituximab: a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 (17): 5231–5241. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0709.
64. *Maeng H.M., Moore B.N., Bagheri H., Steinberg S.M., Inglefield J., Dunham K., Wei W.Z., Morris J.C., Terabe M., England L.C., Roberson B., Rosing D., Sachdev V., Pack S.D., Miettinen M.M., Barr F.G., Weiner L.M., Panch S., Stroncek D.F., Wood L.V., Berzofsky J.A.* Phase I clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine against HER2 demonstrates safety and preliminary clinical efficacy. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11: 789078. DOI: 10.3389/fonc.2021.789078.
65. *Montégut L., López-Otín C., Kroemer G.* Aging and cancer. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 106. DOI: 10.1186/s12943-024-02020-z.
66. *Chougnat C.A., Thacker R.I., Shehata H.M., Hennies C.M., Lehn M.A., Lages C.S., Janssen E.M.* Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. *J. Immunol.* 2015; 195 (6): 2624–2632. DOI: 10.4049/jimmunol.1501006.
67. *Gardner J.K., Mamotte C.D.S., Jackaman C., Nelson D.J.* Modulation of dendritic cell and T cell cross-talk during aging: The potential role of checkpoint inhibitory molecules. *Ageing Res Rev.* 2017; 38: 40–51. DOI: 10.1016/j.arr.2017.07.002.
68. *Cao Y., Du X., Yu J., Wang Y., Jin X., Gu B., Yin Q.* Seno-antigen-pulsed dendritic cell vaccine induce anti-aging immunity to improve adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. *Biomed Pharmacother.* 2024; 179: 117433. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117433.

Поступила в редакцию 16.04.2025; принята 30.05.2025.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Нескубина Ирина Валерьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Меньшенина Анна Петровна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>.

Сурикова Екатерина Игоревна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Моисеенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Меньшенина А.П., Сурикова Е.И., Моисеенко Т.И. Современные концепции конструирования противоопухолевых вакцин. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 60–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-60-85.

MODERN CONCEPTS FOR ANTITUMOR VACCINE DESIGN

**E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Neskubina, A.P. Men'shenina,
E.I. Surikova, T.I. Moiseenko**

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Immunotherapeutic vaccines represent a promising strategy in oncology. Recently, significant progress has been made in understanding the mechanisms of interaction between the immune system and tumor cells and in developing strategies to overcome tumor immunosuppression.

The aim of the review is to systematize modern data on approaches to the development of antitumor vaccines, analyze their mode of action, advantages and limitations.

Materials and methods. The PubMed, Google Scholar and eLibrary.ru were used for literature review.

Results. The review considers various platforms for creating antitumor vaccines: dendritic and tumor cells, nucleic acids, oncolytic viruses and peptides. Nucleic acid vaccines (DNA/mRNA) can encode multiple epitopes, including neoantigens, and are easily adapted for personalized therapy. Viral and cellular platforms combine direct tumor lysis with immunostimulation. Research papers present modern methods on modifying tumor cells to enhance their immunogenicity, such as adjuvant therapy, genetic engineering, and antigen delivery platforms. The review highlights the prospects for using exosomes and mitochondria as carriers for delivering therapeutic molecules, as well as combined approaches that include the use of vaccines in combination with immune checkpoint inhibitors, cytokine-induced killer cells and radiation therapy, which helps to overcome tumor resistance to immunotherapy and enhance antitumor immunity. The problems associated with antitumor vaccines in elderly patients are discussed.

Conclusion. Modern antitumor vaccines show significant therapeutic potential, particularly in combination with other treatment modalities. Successful integration of vaccines into complex cancer therapy requires interdisciplinary collaboration and continued basic and clinical research. Further research should be aimed at optimizing combination therapy regimens, developing response biomarkers, and adapting vaccines for elderly patients.

Key words: antitumor vaccines, dendritic cells, neoantigens, oncolytic viruses, exosomes, combination therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Academic advising, text draft: Frantsiyants E.M.

Text editing, literature search: Bandovkina V.A.

Data analysis and interpretation: Neskubina I.V.

Research concept, text revision: Men'shenina A.P., Surikova E.I., Moiseenko T.I.

References

1. Dhas N., Kudarha R., Kulkarni S., Soman S., Navti P.D., Kulkarni J., Roy A.A., Colaco V., Raychaudhuri R., Gupta A., Pardeshi C., Bari D., Tiwari R., Patel J., Moorkoth S., Mutalik S. Nanoengineered platform for microenvironment-activated immunotherapy in cancer treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (10): 349. DOI: 10.31083/j.fbl2910349.

2. Bozhenko V.K., Randzhit R., Riger A.N., Zapiro G.M., Kunda M.A., Parkhomenko R.A., Podol'skaya M.V., Kudinova E.A., Kaprin A.D. Protivopukholveyye vaksiny [Antitumor vaccines. Literature review]. Literaturnyi obzor. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2022; 22 (4): 99–126 (in Russian).
3. Saxena M., van der Burg S.H., Melief C.J.M., Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21 (6): 360–378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
4. Yin W.M., Li Y.W., Gu Y.Q., Luo M. Nanoengineered targeting strategy for cancer immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41 (7): 902–910. DOI: 10.1038/s41401-020-0417-3.
5. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017; 168 (4): 707–723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
6. Tran T., Blanc C., Granier C., Saldmann A., Tanchot C., Tartour E. Therapeutic cancer vaccine: building the future from lessons of the past. *Semin Immunopathol*. 2019; 41 (1): 69–85. DOI: 10.1007/s00281-018-0691-z.
7. Liu J., Fu M., Wang M., Wan D., Wei Y., Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *J Hematol Oncol*. 2022; 15 (1): 28. DOI: 10.1186/s13045-022-01247-x.
8. Zhou Y., Wei Y., Tian X., Wei X. Cancer vaccines: current status and future directions. *J. Hematol. Oncol*. 2025; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/s13045-025-01670-w.
9. Poudel K., Vithiananthan T., Kim J.O., Tsao H. Recent progress in cancer vaccines and nanovaccines. *Biomaterials*. 2025; 314: 122856. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122856.
10. Devaraja K., Singh M., Sharan K., Aggarwal S. Coley's Toxin to First Approved Therapeutic Vaccine-A Brief Historical Account in the Progression of Immunobiology-Based Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2024; 12 (12): 2746. DOI: 10.3390/biomedicines12122746.
11. Okamoto M., Kobayashi M., Yonemitsu Y., Koido S., Homma S. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7 (1): 133–138. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.133.
12. Figlin R.A., Tannir N.M., Uzzo R.G., Tykodi S.S., Chen D.Y.T., Master V., Kapoor A., Vaena D., Lowrance W., Bratslavsky G., DeBenedette M., Gamble A., Plachco A., Norris M.S., Horvatinovich J., Tcherepanova I.Y., Nicolette C.A., Wood C.G. ADAPT study group. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocabicel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (10): 2327–2336. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2427.
13. Laurell A., Lönnemark M., Brekkan E., Magnusson A., Tolf A., Wallgren A.C., Andersson B., Adamson L., Kiessling R., Karlsson-Parra A. Intratumorally injected pro-inflammatory allogeneic dendritic cells as immune enhancers: a first-in-human study in unfavourable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Immunother Cancer*. 2017; 5: 52. DOI: 10.1186/s40425-017-0255-0.
14. Rizell M., Sternby Eilard M., Andersson M., Andersson B., Karlsson-Parra A., Suenart P. Phase I Trial With the Cell-Based Immune Primer Ilixadencel, Alone, and Combined With Sorafenib, in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2019; 9: 19. DOI: 10.3389/fonc.2019.00019.
15. Fröbom R., Berglund E., Berglund D., Nilsson I.L., Åhlén J., von Sivers K., Linder-Stragliotto C., Suenart P., Karlsson-Parra A., Bränström R.. Phase I trial evaluating safety and efficacy of intratumorally administered inflammatory allogeneic dendritic cells (ilixadencel) in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69 (11): 2393–2401. DOI: 10.1007/s00262-020-02625-5.
16. Baldueva I.A., Novik A.V., Moiseenko V.M., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Danilov A.O., Protsenko S.A., Petrova T.Yu., Uleiskaya G.I., Shekina L.A., Semenova A.I., Mikhailichenko T.D., Teletaeva G.M., Zhabina A.S., Volkov N.V., Komarov Yu.I. Klinicheskoe issledovanie (II faza) vaksiny na osnove autologichnykh dendritnykh kletok s immunologicheskim ad'yuvantom u bol'nykh s melanomoi kozhi [Clinical trial (phase 2) of a vaccine based on autologous dendritic cells with an immunological adjuvant in patients with skin melanoma]. *Voprosy onkologii*. 2012; 58 (2): 212–221 (in Russian).
17. Nekhaeva, T. L., Savchenko, P. A., Novik, A. V., Efremova, N. A., Baldueva, I. A. Otsenka prognosticheskogo znacheniya reaktsii GZT pri primenenii autologichnoi dendritno-kletochnoi vaksiny u bol'nykh melanomoi i sarkomami myagkikh tkanei [Assessment of prognostic value of delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction in the application of autologous dendritic cell vaccine in patients with melanoma and soft tissue sarcomas]. *Voprosy onkologii*. 2025; 70 (6): 1077–1085. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085 (in Russian).

18. Vreeland T.J., Clifton G.T., Hale D.F., Chick R.C., Hickerson A.T., Cindass J.L., Adams A.M., Bohan P.M.K., Andtbacka R.H.I., Berger A.C., Jakub J.W., Sussman J.J., Terando A.M., Wagner T., Peoples G.E., Faries M.B. A Phase IIb Randomized Controlled Trial of the TLPLDC Vaccine as Adjuvant Therapy After Surgical Resection of Stage III/IV Melanoma: A Primary Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28 (11): 6126–6137. DOI: 10.1245/s10434-021-09709-1.
19. Carpenter E.L., Van Decar S., Adams A.M., O'Shea A.E., McCarthy P., Chick R.C., Clifton G.T., Vreeland T., Valdera F.A., Tiwari A., Hale D., Kemp Bohan P., Hickerson A., Smolinsky T., Thomas K., Cindass J., Hyngstrom J., Berger A.C., Jakub J., Sussman J.J., Shaheen M.F., Yu X., Wagner T.E., Faries M., Peoples G.E. Prospective, randomized, double-blind phase 2B trial of the TLPO and TLPLDC vaccines to prevent recurrence of resected stage III/IV melanoma: a prespecified 36-month analysis. *J Immunother Cancer.* 2023; 11 (8): e006665. DOI: 10.1136/jitc-2023-006665.
20. Chen K.S., Reinshagen C., Van Schaik T.A., Rossignoli F., Borges P., Mendonca N.C., Abdi R., Simon B., Reardon D.A., Wakimoto H., Shah K. Bifunctional cancer cell-based vaccine concomitantly drives direct tumor killing and antitumor immunity. *Sci Transl Med.* 2023; 15 (677): eabo4778. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4778.
21. Meng J., Lv Y., Bao W., Meng Z., Wang S., Wu Y., Li S., Jiao Z., Tian Z., Ma G., Wei W. Generation of whole tumor cell vaccine for on-demand manipulation of immune responses against cancer under near-infrared laser irradiation. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 4505. DOI: 10.1038/s41467-023-40207-y.
22. Aerts J.G.J.V., de Goeje P.L., Cornelissen R., Kaijen-Lambers M.E.H., Bezemer K., van der Leest C.H., Mahaweni N.M., Kunert A., Eskens F.A.L.M., Waasdorp C., Braakman E., van der Holt B., Vulto A.G., Hendriks R.W., Hegmans J.P.J.J., Hoogsteden H.C. Autologous Dendritic Cells Pulsed with Allogeneic Tumor Cell Lysate in Mesothelioma: From Mouse to Human. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (4): 766–776. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2522.
23. Garg H., Suri P., Gupta J.C., Talwar G.P., Dubey S. Survivin: a unique target for tumor therapy. *Cancer Cell Int.* 2016; 16: 49. DOI: 10.1186/s12935-016-0326-1.
24. Hassan R., Thomas A., Alewine C., Le D.T., Jaffee E.M., Pastan I. Mesothelin Immunotherapy for Cancer: Ready for Prime Time? *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (34): 4171–4179. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3672.
25. Naito K., Kamigaki T., Matsuda E., Ibe H., Okada S., Oguma E., Kinoshita Y., Takimoto R., Makita K. Immunohistochemical analysis of WT1 antigen expression in various solid tumor cells. *Anticancer Res.* 2016; 36 (7): 3715–3724.
26. Lau S.P., van Montfoort N., Kinderman P., Lukkes M., Klaase L., van Nimwegen M., van Gulijk M., Dumas J., Mustafa D.A.M., Lievense S.L.A., Groeneveldt C., Stadhouders R., Li Y., Stubbs A., Marijt K.A., Vroman H., van der Burg S.H., Aerts J., van Hall T., Dammeijer F., van Eijck C.H.J. Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model. *J. Immunother Cancer.* 2020; 8 (2): e000772. DOI: 10.1136/jitc-2020-000772.
27. Lau S.P., Klaase L., Vink M., Dumas J., Bezemer K., van Krimpen A., van der Breggen R., Wismans L.V., Doukas M., de Koning W., Stubbs A.P., Mustafa D.A.M., Vroman H., Stadhouders R., Nunes J.B., Stingl C., de Miranda N.F.C.C., Luider T.M., van der Burg S.H., Aerts J.G., van Eijck C.H.J. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: A phase I study. *Eur. J. Cancer.* 2022; 169: 20–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.015.
28. Chen L., Rao W., Chen Y., Xie J. In vitro induction of anti-lung cancer immune response by the A549 lung cancer stem cell lysate-sensitized dendritic cell vaccine. *Oncol Lett.* 2024; 28 (5): 550. DOI: 10.3892/ol.2024.14683.
29. Mathieu M., Martin-Jaular L., Lavieau G., Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat. Cell. Biol.* 2019; 21: 9–17. DOI: 10.1038/s41556-018-0250-9.
30. Choi J.S., Cho W.L., Choi Y.J., Kim J.D., Park H.A., Kim S.Y., Park J.H., Jo D.G., Cho Y.W. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles.* 2019; 8 (1): 1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
31. Nassar W., El-Ansary M., Sabry D., Mostafa M.A., Fayad T., Kotb E., Temraz M., Saad A.N., Essa W., Adel H. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomaterials research.* 2016; 20: 21. DOI: 10.1186/s40824-016-0068-0.
32. Besse B., Charrier M., Lapierre V., Dansin E., Lantz O., Planchard D., Le Chevalier T., Livartoski A., Barlesi F., Laplanche A., Ploix S., Vimond N., Peguillet I., Théry C., Lacroix L., Zoernig I., Dhodap-

- kar K., Dhodapkar M., Viaud S., Soria J.C., Reiners K.S., Pogge von Strandmann E., Vély F., Rusakiewicz S., Eggermont A., Pitt J.M., Zitvogel L., Chaput N. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1071008. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1071008.
33. Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem cells and development*. 2020; 29: 747–754. DOI: 10.1089/scd.2020.0080.
34. Yang Z., Shi J., Xie J., Wang Y., Sun J., Liu T., Zhao Y., Zhao X., Wang X., Ma Y., Malkoc V., Chiang C., Deng W., Chen Y., Fu Y., Kwak K.J., Fan Y., Kang C., Yin C., Rhee J., Bertani P., Otero J., Lu W., Yun K., Lee A.S., Jiang W., Teng L., Kim B.Y.S., Lee L.J. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nature biomedical engineering*. 2020; 4: 69–83. DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1.
35. Hadla M., Palazzolo S., Corona G., Caligiuri I., Canzonieri V., Toffoli G., Rizzolio F. Exosomes increase the therapeutic index of doxorubicin in breast and ovarian cancer mouse models. *Nanomedicine (Lond)*. 2016; 11: 2431–2441. DOI: 10.2217/nnm-2016-0154.
36. Huang L., Rong Y., Tang X., Yi K., Qi P., Hou J., Liu W., He Y., Gao X., Yuan C., Wang F. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol. Cancer*. 2022; 21 (1): 45. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x.
37. Cui C., Chakraborty K., Tang X.A., Zhou G., Schoenfelt K.Q., Becker K.M., Hoffman A., Chang Y.F., Blank A., Reardon C.A., Kenny H.A., Vaisar T., Lengyel E., Greene G., Becker L. Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis. *Cell*. 2021; 184: 3163–3177.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
38. Familtseva A., Jeremic N., Tyagi S.C. Exosomes: cell-created drug delivery systems. *Mol. Cell Biochem*. 2019; 459: 1–6. DOI: 10.1007/s11010-019-03545-4.
39. Yim N., Ryu S.W., Choi K., Lee K.R., Lee S., Choi H., Kim J., Shaker M.R., Sun W., Park J.H., Kim D., Heo W.D., Choi C. Exosome engineering for efficient intracellular delivery of soluble proteins using optically reversible protein-protein interaction module. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12277. DOI: 10.1038/ncomms12277.
40. Markov O., Oshchepkova A., Mironova N. Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152.
41. Liu H., Chen L., Peng Y., Yu S., Liu J., Wu L., Zhang L., Wu Q., Chang X., Yu X., Liu T. Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2018; 9: 2887–2894. DOI: 10.18632/oncotarget.20812.
42. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1534. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01534.
43. Wu M., Luo Z., Cai Z., Mao Q., Li Z., Li H., Zhang C., Zhang Y., Zhong A., Wu L., Liu X. Spleen-targeted neoantigen DNA vaccine for personalized immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *EMBO Mol. Med*. 2023; 15 (10): e16836. DOI: 10.15252/emmm.202216836.
44. Goleij P., Babamohamadi M., Rezaei A., Sanae P.M., Tabari M.A.K., Sadreddini S., Arefnezhad R., Motedayyen H. Types of RNA therapeutics. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024; 203: 41–63. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2023.12.022.
45. Zhu Y., Zhu L., Wang S., Jin H. RNA-based therapeutics: review and prospects. *Cell Death Dis*. 2022; 13 (7): 644. DOI: 10.1038/s41419-022-05075-2.
46. Chandra S., Wilson J.C., Good D., Wei M.Q. mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncol Res*. 2024; 32 (10): 1543–1564. DOI: 10.32604/or.2024.043987.
47. Gu Y., Duan J., Yang N., Yang Y., Zhao X. mRNA vaccines in the prevention and treatment of diseases. *MedComm*. 2022; 3 (3): e167. DOI: 10.1002/mco2.167.
48. Ma R., Li Z., Chiocci E.A., Caligiuri M.A., Yu J. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2023; 9 (2): 122–139. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.10.003.
49. Li S., Lu M., Yuan M., Ye J., Zhang W., Xu L., Wu X., Hui B., Yang Y., Wei B., Guo C., Wei M., Dong J., Wu X., Gu Y. CXCL10-reinforced oncolytic adenovirus promotes tumor-infiltrating T cell chemotaxis to enhance anti-PD-1 therapy. *Oncoimmunology*. 2022; 11 (1): 2118210. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2118210.
50. Soliman H., Hogue D., Han H., Mooney B., Costa R., Lee M.C., Niell B., Williams A., Chau A., Falcon S., Soyano A., Armaghani A., Khakpour N., Weinfurtner R.J., Hoover S., Kiluk J., Laronga C., Rosa M.,

- Khong H., Czerniecki B.. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29 (2): 450–457. DOI: 10.1038/s41591-023-02210-0.
51. Toulmonde M., Guegan J.P., Spalato-Ceruso M., Peyraud F., Kind M., Vanhersecke L., Le Loarer F., Perret R., Cantarel C., Bellera C., Bessede A., Italiano A. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with oncolytic viral therapy: a phase 2 trial of intratumoral JX-594 combined with avelumab and low-dose cyclophosphamide. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 38. DOI: 10.1186/s12943-024-01946-8.
 52. Chouljenko D.V., Ding J., Lee I.F., Murad Y.M., Bu X., Liu G., Delwar Z., Sun Y., Yu S., Samudio I., Zhao R., Jia W.W. Induction of Durable Antitumor Response by a Novel Oncolytic Herpesvirus Expressing Multiple Immunomodulatory Transgenes. *Biomedicines.* 2020; 8 (11): 484. DOI: 10.3390/biomedicines8110484.
 53. Shen Y., Shi G., Liang X., Jin X., Wang Y., Wei G., Chen Y., Huang X., Lu J., Xia H., Xiao M., Rahimian S., Zhao R., Li Y., Lin D., Fang T., Chen W., Ma T., Bai X., Liang T. 694 An open-label, dose-escalation phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic profile, and preliminary efficacy of VG161 in patients with advanced primary liver cancer. *J Immuno Ther Cancer.* 2022; 10 (Suppl. 2): A725–A725. DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0694.
 54. Galli J.L., Borre M., Vogelsang N.J., Ng S., Agarwal N., Parker C.C., Pook D.W., Rathenborg P., Flaig T.W., Carles J., Saad F., Shore N.D., Chen L., Heery C.R., Gerritsen W.R., Priou F., Langkilde N.C., Novikov A., Kantoff P.W. Phase III study of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (13): 1051–1061. DOI: 10.1200/JCO.18.02031.
 55. Lin M.J., Svensson-Arvelund J., Lubitz G.S., Marabelle A., Melero I., Brown B.D., Brody J.D. Cancer vaccines: the next frontier of immunotherapy. *Nat Cancer.* 2022; 3: 911–926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
 56. McArthur K., Whitehead L.W., Heddlestone J.M., Li L., Padman B.S., Oorschot V., Geoghegan N.D., Chappaz S., Davidson S., San Chin H., Lane R.M., Dramicanin M., Saunders T.L., Sugiana C., Lessene R., Osellame L.D., Chew T.L., Dewson G., Lazarou M., Ramm G., Lessene G., Ryan M.T., Rogers K.L., van Delft M.F., Kile B.T. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis. *Science.* 2018; 359 (6378): eaao6047. DOI: 10.1126/science.aao6047.
 57. Luo J., Mo F., Zhang Z., Hong W., Lan T., Cheng Y., Fang C., Bi Z., Qin F., Yang J., Zhang Z., Li X., Que H., Wang J., Chen S., Wu Y., Yang L., Li J., Wang W., Chen C., Wei X. Engineered mitochondria exert potent antitumor immunity as a cancer vaccine platform. *Cell Mol. Immunol.* 2024; 21 (11): 1251–1265. DOI: 10.1038/s41423-024-01203-4.
 58. Bol K.F., Schreiber G., Gerritsen W.R., de Vries I.M.J., Figdor C.G. Dendritic cell-based immunotherapy: current status and future prospects. *Cancer Clinical Trials: the official journal of the American Association for Cancer Research.* 2016; 22: 1897–1906.
 59. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., de Groot J.W.B., Koornstra R.H.T., van der Veldt A.A.M., Haanen J.B.A.G., Boudewijns S., Schreiber G., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Bol K.F. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2020; 9 (1): 1738814. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1738814.
 60. Boudewijns S., Bloemendal M., de Haas N., Westdorp H., Bol K.F., Schreiber G., Aarntzen E.H.J.G., Lesterhuis W.J., Gorris M.A.J., Croockewit A., van der Woude L.L., van Rossum M.M., Welzen M., de Goede A., Hato S.V., van der Graaf W.T.A., Punt C.J.A., Koornstra R.H.T., Gerritsen W.R., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2020; 69 (3): 477–488. DOI: 10.1007/s00262-019-02466-x.
 61. Yu J., Sun H., Cao W., Song Y., Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Exp. Hematol. Oncol.* 2022; 11: 3. DOI: 10.1186/s40164-022-00257-2.
 62. Ahluwalia M.S., Reardon D.A., Abad A.P., Curry W.T., Wong E.T., Figel S.A., Mechtler L.L., Peereboom D.M., Hutson A.D., Withers H.G., Liu S., Belal A.N., Qiu J., Mogensen K.M., Dharma S.S., Dhawan A., Birkemeier M.T., Casucci D.M., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (7): 1453–1465. DOI: 10.1200/JCO.22.00996.
 63. Cox M.C., Castiello L., Mattei M., Santodonato L., D'Agostino G., Muraro E., Martorelli D., Lapenta C., Di Napoli A., Di Landro F., Cangemi M., Pavan A., Castaldo P., Hohaus S., Donati S., Montefiore E., Berdini C., Carlei D., Monque D.M., Ruco L., Prosperi D., Tafuri A., Spadaro F., Sestili P., Spada M., Dolcetti R., San-

- tini S.M., Rozera C., Aricò E., Capone I., Belardelli F. Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN α -dendritic cells and rituximab: a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 (17): 5231–5241. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0709.
64. Maeng H.M., Moore B.N., Bagheri H., Steinberg S.M., Inglefield J., Dunham K., Wei W.Z., Morris J.C., Terabe M., England L.C., Roberson B., Rosing D., Sachdev V., Pack S.D., Miettinen M.M., Barr F.G., Weiner L.M., Panch S., Stronck D.F., Wood L.V., Berzofsky J.A. Phase I clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine against HER2 demonstrates safety and preliminary clinical efficacy. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11: 789078. DOI: 10.3389/fonc.2021.789078.
65. Montégut L., López-Otín C., Kroemer G. Aging and cancer. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 106. DOI: 10.1186/s12943-024-02020-z.
66. Chougnet C.A., Thacker R.I., Shehata H.M., Hennies C.M., Lehn M.A., Lages C.S., Janssen E.M. Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. *J. Immunol.* 2015; 195 (6): 2624–2632. DOI: 10.4049/jimmunol.1501006.
67. Gardner J.K., Mamotte C.D.S., Jackaman C., Nelson D.J. Modulation of dendritic cell and T cell cross-talk during aging: The potential role of checkpoint inhibitory molecules. *Ageing Res Rev.* 2017; 38: 40–51. DOI: 10.1016/j.arr.2017.07.002.
68. Cao Y., Du X., Yu J., Wang Y., Jin X., Gu B., Yin Q. Seno-antigen-pulsed dendritic cell vaccine induce anti-aging immunity to improve adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. *Biomed Pharmacother.* 2024; 179: 117433. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117433.

Received April 16, 2025; accepted May 30, 2025.

Information about the authors

Frantsiyants Elena Mikhailovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344037; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Neskubina Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344037; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Men'shenina Anna Petrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>.

Surikova Ekaterina Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344037; e-mail: sun-sur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Moiseenko Tat'yana Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>.

For citation

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Men'shenina A.P., Surikova E.I., Moiseenko T.I. Sovremennye kontseptsii konstruirovaniya protivopukholevykh vaksinn [Modern concepts for antitumor vaccine design]. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 3: 60–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-60-85 (in Russian).

УДК 616-091

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-86-98

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ. МЕТААНАЛИЗ ДАННЫХ ПО РОССИИ

М.А. Дудина, А.А. Никликина, А.И. Цыбочкина, Е.В. Комарова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия

COVID-19 оказывает патологическое влияние на многие системы органов, в т.ч. и на репродуктивную систему. Однако исследований, позволяющих конкретно определить действие инфекции на половую систему, еще недостаточно. Провести анализ и установить взаимосвязь заболеваний можно на основе статистических данных.

Цель. Изучить механизмы влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на мужскую и женскую репродуктивные системы.

Материалы и методы. Проведен метаанализ доступных статистических данных по регионам России за три периода: до пандемии, во время и после нее.

Результаты. Материалы научных исследований продемонстрировали, что репродуктивные органы имеют рецепторы, способные установить связь с вирусом SARS-CoV-2. Таким образом, после перенесенной инфекции обнаруживаются патологические изменения как в мужской, так и в женской половых системах. У женщин во время пандемии чаще всего выявлялись рак шейки матки (43,7 %) и расстройства менструального цикла (65 %). При этом жалобы на обильные кровотечения (10 %) снизились, также произошло сокращение длительности цикла (20 %). Однако после пандемии наблюдалось и удлинение цикла (19 %). У мужчин во время пандемии наиболее часто наблюдались вирусный орхит (19 %) и азооспермия (28 %). Позже заболеваемость азооспермией снижается (25,5 %), при этом распространенность вирусного орхита не изменяется. Рак яичка во время пандемии был выявлен чаще (5,5 %), чем после нее (2 %).

Ключевые слова: COVID-19, SARS-COV-2, репродуктивная система, половая система, женская репродуктивная система, мужская репродуктивная система, заболевания.

Введение. В 2019 г. была выявлена новая респираторная вирусная инфекция, вызванная SARS-COV-2, которая получила название COVID-19. Данное заболевание поражает не только органы дыхания, но и другие функциональные системы организма человека. Это проявляется патологическими изменениями в органах сердечно-сосудистой, выделительной системах, эндокринными и кишечными дисфункциями. Кроме того, оказывается влияние на мужскую и женскую репродуктивные системы, в первую очередь благодаря гематогенному распространению вируса: в кровеносном русле происходит диссеминация вируса, происходит повреждение эндотелия сосудов различных органов, что вызывает полиорганное поражение [1].

Так как COVID-19 является относительно новой инфекцией, информации о его проявлениях в организме еще недостаточно. Кроме того, многие люди до сих пор сталкиваются с

последствиями перенесенного заболевания. Таким образом, данная тема продолжает оставаться актуальной.

Цель исследования. Провести анализ и обобщение данных о возможном влиянии SARS-COV-2 на репродуктивную систему организма человека.

Материалы и методы. Проведен метаанализ доступных статистических данных по регионам России за три периода: до, во время и после пандемии COVID-19.

Результаты и обсуждение

Механизм действия вируса SARS-CoV-2

В настоящее время доказано, что SARS-CoV-2 действует непосредственно на ангиотензинпревращающий фермент человека (ACE2), так как имеет высокое сродство с ним. ACE2 – это клеточный рецептор, который экспрессируется клетками эндотелия, слизистой оболочки кишечника, кардиомиоцитами и альвеолоцитами II типа. Также, по

некоторым данным, он был обнаружен в мужских гонадах, что говорит о возможности негативного влияния SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему [1].

О наличии ангиотензинпревращающего фермента человека в клетках женских репродуктивных органов достоверной информации нет [2]. Некоторые исследования предполагают возможность экспрессии ACE2 в женской половой системе [3], другие же ее отрицают [4].

Для воздействия вируса на клетку необходимо слияние его S-гликопротеина и ангиотензинпревращающего фермента, который расположен на клеточной мембране. Этому способствует трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), обеспечивающая праймирование S-белка. Данный белок состоит из двух субъединиц: S1 и S2. Первая из них принимает участие в прикреплении вируса к рецептору ACE2 клетки организма, а вторая содействует слиянию мембран SARS-CoV-2 и клетки-хозяина [5].

После проникновения в клетку SARS-CoV-2 вызывает высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РНК вируса), а также паттернов, ассоциированных с повреждением, – аденозинтрифосфата, нуклеиновых кислот и т.д. [6].

Идентификация патоген-ассоциированных молекулярных паттернов происходит через паттерн-распознающие рецепторы, экспрессирующиеся макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками. После взаимодействия паттерна и рецептора активируется транскрипционный фактор NF- κ B, стимулирующий продукцию провоспалительных цитокинов [7].

Идентификация молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, происходит белками NLR. Их активация ведет к синтезу ИЛ-1 β и ИЛ-18. Взаимодействие этих паттернов с клетками эндотелия, эпителием сопровождается синтезом и высвобождением ИЛ-6, макрофагальных воспалительных белков 1 α и 1 β , ИФН- γ -индуцируемого протеина-10. Эти цитокины и хемокины привлекают клетки иммунной системы в очаг инфекцион-

ного поражения, что сопровождается усугублением воспалительного процесса [7].

При адекватной иммунной реакции Т-лимфоциты уничтожают пораженные клетки до распространения вируса, либо антитела образуют комплекс «антиген-антитело», который подвергается фагоцитозу макрофагами. Воспалительный процесс разрешается и заканчивается выздоровлением.

При дефектном ответе возможно возникновение цитокинового шторма. Это феномен сопровождается накоплением иммунных клеток, что приводит к синтезу и высвобождению цитокинов, повреждению органов вплоть до полиорганной недостаточности [7].

Также выявлено, что вирус, вызывающий COVID-19, может воздействовать опосредованно через CD147 (басигин). Это мембранный белок, который экспрессируется преимущественно в альвеолоцитах II типа и макрофагах. CD147 был обнаружен в гранулезных клетках фолликулов, желтых тел, эпителии яичников, а также в матке и плаценте [2]. Самостоятельно рецептор не способен связываться с S-гликопротеином SARS-CoV-2 и обеспечивать проникновение вируса внутрь клетки-хозяина. Однако в работе С. Fenizia было установлено, что басигин может модулировать экспрессию ангиотензинпревращающего фермента, влияя таким образом на течение COVID-19. Кроме того, отмечается его роль в развитии воспалительной реакции, повышении проницаемости сосудов и активации метаболических процессов [8].

Еще одним альтернативным путем является нейролипин-1 (NRP-1). Связывание вируса с этим рецептором способствует более эффективной диссоциации S-гликопротеина и проникновению SARS-CoV-2 в клетку. Таким образом, NRP-1 является дополнительным фактором, который увеличивает вирулентность вируса. Также, по некоторым исследованиям, рецептор может способствовать развитию коагулопатии при заболевании COVID-19 [8].

Влияние на женскую половую систему

Вирус SARS-CoV-2 воздействует на гранулезные клетки яичников, вследствие чего

качество ооцитов снижается. Это приводит к тому, что женщина не может выносить беременность. Вследствие многократного нарушения формирования нормально функционирующих ооцитов происходит развитие повреждающего воздействия на эпителий эндометрия, что может препятствовать имплантации эмбрионов [9]. В дальнейшем развивается женское бесплодие.

У беременных COVID-19 наиболее часто вызывает преждевременные роды. Менее частыми исходами могут стать дистресс плода, перинатальная смерть и мертворождение [10].

Как было сказано ранее, ACE2 является основным рецептором проникновения SARS-CoV-2. Данный рецептор является ключевым ферментом, который регулирует обмен ангиотензина II, оказывающего значимое влияние на функционирование женской репродуктивной системы. Ангиотензин II стимулирует синтез эстрадиола и прогестерона, способствует овуляции и мейозу ооцитов, т.е. повреждение ACE2 может привести к нарушению фолликулогенеза, овуляции, регенерации эндометрия, повреждению желтого тела, способствовать развитию аномальных маточных кровотечений. Особенно выражены эти нарушения проявляются в секреторной фазе менструального цикла [11].

Также ACE2 был выявлен в тканях молочных желез, что не исключает их как орган-мишень для SARS-CoV-2 [12]. То есть можно предположить инфицирование грудного молока вирусом.

Влияние на мужскую половую систему

Мужская половая система более уязвима к воздействию COVID-19. В основном это связано с отрицательным воздействием на структуры яичка и нарушениями сперматогенеза [13].

Наиболее опасными осложнениями могут стать вирусный орхит, опухоль яичек и мужское бесплодие.

При тяжелом течении заболевания возможно развитие системного оксидативного стресса, который также будет оказывать отрицательное воздействие на мужскую фертильность. Совместно с избыточной воспалительной реакцией стресс негативно влияет на

ткани и клетки мужской половой системы, особенно на сперматозоиды [11].

Вирусный орхит вызывает диффузные и глубокие поражения мужских половых клеток, в т.ч. и сперматозоидов, вплоть до апоптоза. Также происходит утолщение базальной мембраны семенных канальцев и их инфильтрация лейкоцитами. Воспалительные цитокины, которые образуются иммунокомпетентными клетками, активируют иммунный ответ организма, вследствие чего происходит угнетение и разрушение мужских половых гамет. Итогом является отрицательное воздействие на фертильность, в тяжелых случаях – развитие мужского бесплодия [9].

Яичко является потенциальным органом-мишенью для SARS-CoV-2, так как в его структурах происходит экспрессия ACE2. Выработка рецептора увеличивается после проникновения COVID-19 в стволовые клетки, где происходит формирование сперматозоидов. Как следствие, происходит остановка развития сперматозоидов на ранних этапах их формирования [9].

Кроме того, SARS-CoV-2 изменяет гормональный профиль мужчин. Это происходит из-за индукции тестикулярного воспалительного и иммунного ответов, т.е. вирус опосредованно поражает яички. При проникновении возбудителя заболевания в организм происходит нарушение гормональной функции мужских гонад, что сопровождается резким повышенным выделением лютеинизирующего гормона, но при этом снижается выделение тестостерона [13]. Эти нарушения связаны со снижением функциональной активности клеток Лейдига. У мужчин, перенесших COVID-19, выявляется снижение соотношения лютеинизирующего гормона и тестостерона за счет циркуляции в крови С-реактивного белка [11].

При COVID-19 также снижается количество сперматозоидов и их подвижность, т.е. вирус оказывает долгосрочное пагубное воздействие на генетику и морфологию этих структур. Данные нарушения могут привести к развитию олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии [13]. Конечным итогом является мужское бесплодие.

Распространенность заболеваний репродуктивной системы до пандемии COVID-19

До возникновения SARS-CoV-2 первое место среди всех заболеваний репродуктивной системы занимали мужское и женское бесплодие. Анализ данных за 2000–2018 гг. показал, что около 15 % (48,5 млн) сексуально активных, но непродохраняющихся супружеских пар сталкиваются с проблемами бесплодия. Доля мужского бесплодия составляет 20–30 %, женского – 50 %, мужского в сочетании с женским – 20–30 % [14].

В 30–40 % случаях мужское бесплодие является идиопатическим, т.е. причину выявить не удастся. В 40–50 % случаев причинами становятся крипторхизм (8,4 %), варикоцеле (14,8 %), иммунологические факторы (3,9 %), опухоли яичек (1,2 %) и другие факторы (5 %). В 10–20 % случаев бесплодие вызывается системными и злокачественными заболеваниями.

Анализ данных демонстрирует, что распространенность мужского бесплодия выросла в 2,1 раза в период с 2000 по 2018 г. (с 22 348 до 47 886 случаев). При этом динамику можно проследить во всех федеральных округах страны. Так, в Приволжском федеральном округе с 2016 по 2021 г. этот показатель вырос более чем на 30 % [15].

Прирост показателя объясняется возрастанием беспорядочных половых контактов, приводящих к развитию воспаления половых желез [16].

Главным фактором женского бесплодия является маточный. Его причины включают генетические заболевания (синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера), дисфункции и врожденные пороки развития матки [17].

По некоторым данным, распространенность бесплодия среди женского населения возросла на 21 % и держится на уровне 845,3 случая на 100 тыс. населения. В Приволжском федеральном округе данный показатель составляет 252,9 случая на 100 тыс. населения [18].

Таким образом, отмечается тенденция к росту частоты развития бесплодия. При этом

первичное обследование чаще проходят женщины, что создает ложное впечатление о том, что соотношение женского и мужского факторов составляет 9:1. Реальная картина является иной: мужской фактор выступает причиной бесплодия пары не менее чем в 40–50 % случаев.

В Пензе и Пензенской области, по данным Пензенского областного центра планирования семьи и репродукции, 42–65 % случаев бесплодия в семье обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, только 5–6 % – мужской патологией, в 2 % причину выявить не удастся.

При анализе данных можно сделать вывод о том, что второй по распространенности причиной бесплодия являются онкологические заболевания репродуктивной системы.

К наиболее значимым видам рака мужской половой системы относятся злокачественные новообразования яичка (РЯ). В 2018 г. в мире доля рака яичка среди всех злокачественных новообразований составляла 0,44 %. В России средний возраст заболевших колеблется в пределах от 36 до 42 лет. При этом в возрастном диапазоне от 15 до 39 лет доля рака яичка среди всех злокачественных новообразований у мужчин колеблется от 5–8 % до 10–12 %. В России этот показатель находится на уровне 10 %. В 2012–2017 гг. наблюдался прирост заболеваемости РЯ. Наиболее высокие показатели были выявлены в Курской, Владимирской и Новгородской областях, Республике Алтай – 3,1–3,8 случая на 100 тыс. населения [19].

У женщин среди злокачественных новообразований, являющихся причинами бесплодия, выделяют рак яичников, рак шейки матки, рак тела матки. Наиболее распространенным видом является рак шейки матки: 25 случаев на 100 больных (исследования 2016 г. включали 7187 чел.) [20].

В период с 2011 по 2016 г. в России наблюдался прирост заболеваемости раком шейки матки на уровне 12 %. В основном этот вид опухолей выявлялся в 15–39 лет (21 %), а в 40–54 года его распространенность снижалась (11 %). Средний возраст заболевших со-

ставлял 52 года. Пик заболеваемости приходится на «активный» возраст. При этом в регионах России распространенность рака шейки матки составляет 4,6–9,7 на 100 тыс. населения. Доля рака тела матки составляет от 5 до 9 % в зависимости от возрастного показателя (15–84 года); доля рака яичников – 3,6 % всех онкозаболеваний. Основными периодами для развития рака яичников считают 15–19 лет и 40–54 года (6,7 %). Пик заболеваемости в России приходится на 65–69 лет (39,1 случая на 100 тыс. населения) [21].

Отметим также, что в аналитическом обзоре 2016 г. был выявлен рост числа заболеваний, связанных с нарушениями менструального цикла. Этот процент возрос в 7,3 раза по сравнению с данными 2000 г. [22]. Среди нарушений менструального цикла наиболее часто встречаются нерегулярный цикл (30 %), обильные менструальные кровотечения (30 %) и его удлинение более чем на 7 дней (10 %). Эти дисфункции являются ведущими причинами развития более серьезных патологий: в исследованной группе они привели к росту частоты аномальных маточных кровотечений (до 65 %), вторичной аменореи (30 %) и формированию утолщенного эндометрия (гиперплазии) (15 %) [21].

Распространенность заболеваний репродуктивной системы во время пандемии COVID-19

Наблюдение за заболеваемостью во время пандемии было сопряжено со множеством трудностей, обусловленных эпидемиологической обстановкой. Самоизоляция, ограничение посещений, а также эмоциональное состояние населения снизило количество обращений в медицинские учреждения. Исследования репродуктивной системы также были не в приоритете в связи с преобладанием интереса к наиболее опасным осложнениям со стороны других систем. К тому же полноценная исследовательская работа требует проведения наблюдений в течение нескольких лет, а длительность пандемии составила около 2 лет, т.е. многие показатели удалось зафиксировать лишь спустя время.

Данные, полученные в период пандемии COVID-19, свидетельствуют о сохранении

тенденции к росту распространенности нарушений репродуктивного здоровья. Так, стрессогенный фактор пандемии и локдаунов способствовал увеличению частоты развития нарушений менструального цикла [23], которые проявлялись в изменении объема менструации (увеличение у 25 % и уменьшение у 20 % женщин) и ее удлинении (у 19 % обследованных).

Помимо психогенного воздействия, было выявлено и прямое влияние вируса на репродуктивную функцию. У пациенток, перенесших тяжелую форму COVID-19, зафиксировано снижение овариального резерва, что выразилось в уменьшении количества антральных фолликулов [24] и может негативно отражаться на фертильности в отдаленной перспективе.

Наибольшие риски инфекция представляла для беременных женщин. Мета-анализы наблюдательных исследований демонстрируют, что SARS-CoV-2 был ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии, преждевременных родов и рождения детей с малой массой тела [25]. Согласно статистическим исследованиям частота преждевременных родов достигала 24 %, а доля оперативного родоразрешения (в основном кесарева сечения) – 42 % [26]. Среди неонатальных осложнений были зарегистрированы дистресс плода (11 %), рождение маловесных детей (15 %), низкая оценка по шкале Апгар (<7 баллов) на 5-й мин (19 %), необходимость госпитализации в ОРИТН (28 %) и антенатальная гибель плода (2 %) [27].

Распространенность заболеваний репродуктивной системы после пандемии COVID-19

Исследования заболеваемости в этот период также не завершены, так как многие осложнения развиваются на протяжении долгого времени. Поспешные выводы могут привести к негативным последствиям. В связи с прекращением действия многих ограничений закономерно участились случаи обращения в медицинские учреждения и возросло количество выявляемых патологий. Таким образом, были получены новые данные, по которым можно судить о пролонгированном действии инфекции на репродуктивную систему [22].

Статистика

Чтобы объективно оценить влияние COVID-19 на органы репродуктивной системы, необходимо провести сравнение количества случаев заболеваний репродуктивных

органов до пандемии, во время и после нее (табл. 1). Также следует учитывать статистику разных регионов Российской Федерации, что может позволить получить более полную и точную картину..

Таблица 1
Table 1

Динамика заболеваемости различными патологиями мужской и женской половой системы в период до, во время и после пандемии COVID-19 в России

Dynamics of pathologies of the male and female reproductive system before, during, and after the COVID-19 pandemic in Russia

			До COVID-19, % Before Covid-19, %	Во время COVID-19, % During COVID-19, %	После COVID-19, % After Covid-19, %
Мужская система Male reproductive system	Азооспермия Azoospermia		15	28	25,5
	Рак яичка Testicular cancer		10	5,5	2
	Вирусный орхит Viral orchitis		8,5	19	19
Женская система Female reproductive system	Рак шейки матки Cervical cancer		12	37,3	42,7
	Нарушения менструального цикла Menstrual disorders	Обильные кровотечения Heavy bleeding	30	25	10
		Удлинение цикла Menstrual cycle lengthening	10	19	19
		Уменьшение цикла Menstrual cycle shortening	17	20	20

Необходимо отметить общую тенденцию к увеличению частоты развития расстройств репродуктивных органов как мужчин, так и женщин на временном промежутке с 2019 по 2023 г. По России распространенность бесплодия среди женщин выросла на 1/3, среди мужчин – почти в 2 раза. Стоит обратить внимание и на разницу в соотношении мужского и женского бесплодия. Так, например, показатель у женщин в 2021 г. составил 789,1 случая на 100 тыс. населения (0,79 %), у мужчин – 67,1 на 100 тыс. (0,07 %). Таким образом, соотношение женского и мужского бесплодия составляло 12:1.

В динамике развития бесплодия у женщин до пандемии была намечена стабилизация.

Распространение COVID-19 привело к снижению заболеваемости. После 2019 г. различия территорий Российской Федерации по уровню женского бесплодия значительно увеличились.

Самый изменчивый уровень бесплодия отмечается в Северо-Кавказском округе, где с 2019 г. по 2023 г. произошло его снижение на 38,0 %.

Результаты корреляционного анализа выявили взаимосвязь между динамикой заболеваемости COVID-19 и показателями репродуктивного здоровья. В регионах с высоким уровнем инфицирования SARS-CoV-2 в период пандемии был зафиксирован последующий рост распространенности бесплодия, тогда как в регионах с низкой распространенностью вируса отмечалась противоположная тенденция. Данную корреляцию можно объяснить комплексом причин: прямым влиянием вируса на репродуктивную функцию [24], опосредованным воздействием через стресс и психические расстройства [23], а также социально-экономическими факторами, такими как снижение доступности плановой медицинской помощи и

ухудшение финансового положения населения в период изоляции [28, 29].

Анализ данных о распространенности заболеваний органов половой системы показывает, что в 2020 г. число выявленных отклонений у обоих полов было ниже, чем в предыдущий и последующий год, как в целом по России, так и в каждом отдельном округе [30].

Статистика впервые в жизни установленных злокачественных образований соответствует выявленной ранее закономерности. Например, число новообразований яичка в 2019 г. составляло 1540, в 2020 г. – 1382, а в 2021 г. – 1433; количество новообразований тела матки в 2019 г. равнялось 27 151, в 2020 г. – 24 063, в 2021 г. – 25482. В 2022 г. и 2023 г. показатели также увеличивались [31].

Однако результаты изучения первичной заболеваемости воспалительными болезнями репродуктивной системы не выделяют 2020 г. в количестве выявленных случаев. Наоборот, наблюдается отрицательная динамика данного показателя по всем округам России [32–34].

Кроме того, после пандемии выявляется большое число нарушений менструального цикла. Так, в целом по стране в 2022 г. зафиксировано 1 230 279 случаев, а в 2023 г. – 1 375 512, т.е. на 10,56 % больше. Такая же динамика наблюдается и в регионах.

Согласно данным мониторинга в России у женщин, перенесших COVID-19, наиболее часто регистрировались следующие нарушения репродуктивного здоровья: аномальные менструальные циклы (65 %), синдром поликистозных яичников (7,33 %), эндометриоз (3,33 %). Также был изменен гормональный профиль: имели место низкий уровень эстрадиола (20 %) и низкий уровень прогестерона (13,33 %). Помимо этого, отмечались такие проявления, как аменорея (30 %), сильные кровотечения (10 %), утолщение эндометрия (15 %), миома матки (10 %) [35].

Анализ мужской репродуктивной функции после COVID-19 выявил высокую частоту нарушений сперматогенеза: нормозооспермия зарегистрирована лишь у 33,5 % мужчин, в то время как патоспермия – у 66,5 %. В структуре нарушений преобладали азооспермия (25,5 %) и олигозооспермия (7 %). У 76,7 % пациентов

отмечено патологическое повышение уровня интерлейкина-8 в эякуляте, что свидетельствует о воспалении и может являться причиной олиго- и криптозооспермии. Также среди переболевших отмечались случаи вирусного орхита (19 %) и лейкоспермии (61 %) [36].

Заключение. Таким образом, прослеживается определенная взаимосвязь между COVID-19 и патологическими изменениями мужской и женской репродуктивных систем. По данным многочисленных исследований, репродуктивные органы имеют рецепторы (ACE2 и CD147), на которые способен воздействовать вирус SARS-CoV-2. В связи с этим можно наблюдать изменения как в женском организме, так и в мужском.

Со стороны женской репродуктивной системы наиболее часто встречались аномалии менструального цикла (65 %). Статистически значительно уменьшилось количество случаев обильных кровотечений (10 %), что связано со способностью вируса вызывать повышенную коагуляцию. В связи с этим увеличилось число жалоб на укорочение менструального цикла (20 %). Также часто наблюдалось и удлинение менструального цикла (19 %), что происходит из-за патологических изменений процессов обновления эндометрия и приема некоторых лекарственных препаратов при лечении коронавирусной инфекции. Значительно вырос показатель заболеваемости раком шейки матки (43,7 %), так как появились нарушения, предрасполагающие к развитию данного заболевания (истинная эрозия и псевдоэрозия шейки матки, цервициты).

При анализе статистики заболеваний мужской половой системы можно выявить, что во время COVID-19 возросла частота развития азооспермии (28 %) и вирусного орхита (19 %). Это связано с тем, что вирус влияет на ткани яичка и на сперматогенез. После SARS-CoV-2 заболеваемость азооспермией снижается и составляет 25,5 %. При этом частота развития вирусного орхита не изменяется и продолжает держаться на уровне 19 %.

Отдельно стоит рассмотреть динамику заболеваемости раком яичка. Его распространенность уменьшается как во время пандемии (5,5 %), так и после нее (2 %).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Дудина М.А., Никликина А.А., Цыбочкина А.И., Комарова Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Дудина М.А., Никликина А.А., Цыбочкина А.И., Комарова Е.В.

Статистическая обработка данных: Дудина М.А., Цыбочкина А.И.

Анализ и интерпретация данных: Никликина А.А., Комарова Е.В.

Написание и редактирование текста: Дудина М.А., Никликина А.А., Цыбочкина А.И., Комарова Е.В.

Литература

1. Долгушин Г.О. Романов А.Ю. Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию человека. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 6-12. DOI: 10.18565/aig.2020.11.6-12.
2. Еркенова С.Е., Локишин В.Н., Садуакасова Ш.М., Джардемалиева Н.Ж., Тажекова А.Б. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на репродуктивную систему (Обзор литературы). Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2022; 1: 28–36. DOI: 10.53065/kaznmu.2022.57.99.004.
3. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Molecular Human Reproduction. 2020; 26 (6): 367–373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
4. Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. Fertility and Sterility. 2020; 114 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; 181 (2): 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Гурова И.Д. Влияние COVID-19 на менструальный цикл. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 67–73. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0060.
7. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма»). Вестник Российской академии медицинских наук. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: 10.15690/vramn1410.
8. Севергина Л.О., Глыбочко П.В., Коровин И.А., Рапопорт Л.М., Беляков А.В. Механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткань предстательной железы, включая ассоциации с гормональным статусом пациента и поствакцинальные реакции. Андрология и генитальная хирургия. 2022; 23 (3): 41–47. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-41-47.
9. Демяшкин Г.А., Коган Е.А., Ходжаян А.Б., Демура Т.А., Гевандова М.Г. Влияние SARS-CoV-2 инфекции на мужскую и женскую репродуктивную систему (метаанализ). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (4): 582–586. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15140.
10. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26 (2): 6–17. DOI: 10.17116/repro2020260216.
11. Хамошина М.Б., Журавлева И.С., Артеменко Ю.С., Дмитриева Е.М. Гормонозависимые заболевания женской репродуктивной системы в эпоху COVID-19: quo vadis? Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 9 (3): 35–42. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-35-42.
12. Гарибиди Е.В., Шатунова Е.П., Федорина Т.А., Гарибиди Д.Е. Влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на репродуктивную функцию человека. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022; 16: 176–181. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.277.
13. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология. 2019; 11: 4–12. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.

14. *Шидакова А.А., Ищенко О.Ю.* Динамика мужского бесплодия за период 2015-2019 гг. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021; 53: 63–65. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-53-2-63-65.
15. *Литвинова Е.В., Носкова О.В.* Бесплодие – глобальная медико-социальная проблема мирового сообщества. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2024; 98: 26–32. DOI: 10.24412/2686-7338-2024-3-26-32.
16. *Савина А.А., Фейгинова С.И., Кураева В.М., Армашевская О.В.* Проблема несопоставимости уровней заболеваемости мужским и женским бесплодием взрослого населения в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020; 66: 7. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-7.
17. *Аксель Е.М., Матвеев В.Б.* Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология*. 2019; 15: 15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
18. *Аксель Е.М., Виноградова Н.Н.* Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2018; 3: 64–78. DOI: 10.52313/22278710-2018-3-64-78.
19. *Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина У.В., Османов Э.М.* Современные представления о причинах невынашивания беременности. *Вестник российских университетов*. 2013; 4: 1–4. DOI: 10.18100/1810-0198.
20. *Кожаназарова А.Д., Исаков С.С.* Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. *Обзор литературы*. *Astana Medical journal*. 2023; 118: 69–74. DOI: 10.54500/2790-1203-2023-118-69-74.
21. *Боровкова В.В., Сабгайда Т.П., Зубко А.В.* Территориальные вариации заболеваемости женщин бесплодием. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024; 4: 75–94. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-4-75-94.
22. *Ступак М.В.* Первичная заболеваемость воспалительными болезнями репродуктивной системы у женщин в возрасте от 18 лет и старше в Дальневосточном федеральном округе, 2017–2021 гг. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023; 3: 1087–1099.
23. *Wang S., Guo L., Wang J.* A prospective study of the impact of COVID-19 on menstrual function in women of reproductive age. *BMJ Open*. 2021; 11(12): e053049. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053049.
24. *Li K., Chen G., Hou H.* Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive Biomedicine Online*. 2021; 42(1): 260–267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
25. *Gharagozloo P., Cartagena S., Moawad G.* The effect of COVID-19 on ovarian function: A systematic review. *Journal of Ovarian Research*. 2022; 15: 91. DOI: 10.1186/s13048-022-01023-y.
26. *Ding T., Wang T., Zhang J.* Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*. 2021; 27 (3): gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.
27. *Allotey J., Stallings E., Bonet M.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
28. *Деев И.А., Кобякова И.А., Стародубов И.А., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А.* Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024: 154.
29. *Общая заболеваемость взрослого населения России: статистический сборник*. Москва: РИО ЦНИИОИЗ; 2021. 184.
30. *Заболеваемость взрослого населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистический сборник*. Москва: РИО ЦНИИОИЗ; 2021. 156.
31. *Каприн А.Д.* Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024: 276.
32. *Каприн А.Д., Старинского В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252.
33. *Умаева Т.С., Абдурахманова У.Т., Самедова Г.Э.* Мониторинг состояния репродуктивной системы у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с осложнениями в России. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023; 2: 30–32.
34. *Атарбаева В.Ш., Картабаев С.* К вопросу гинекологической заболеваемости женщин репродуктивного возраста *Вестник КазНМУ*. 2020; 1: 1–4.

35. Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 4: 77–82. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83.
36. Матар Х.Т.Дж., Эштевеш Г.М.В. Состояние репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации. Уральский медицинский журнал. 2023; 5: 123–130. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-123-130.

Поступила в редакцию 19.05.2025; принята 02.07.2025.

Авторский коллектив

Дудина Милена Андреевна – студент, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: milena.dudina@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6592-5914>.

Никликина Анастасия Александровна – студент, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: niklikinaa@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5563-2879>.

Цыбочкина Александра Ильинична – студент, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: al.tsybochkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9190-3551>.

Комарова Екатерина Валентиновна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры «Морфология», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40; e-mail: ekaterina-log@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1333-0151>.

Образец цитирования

Дудина М.А., Никликина А.А., Цыбочкина А.И., Комарова Е.В. Влияние COVID-19 на репродуктивную систему. Метаанализ данных по России. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 86–98. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-86-98.

IMPACT OF COVID-19 ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM. DATA META-ANALYSIS FOR RUSSIA

M.A. Dudina, A.A. Niklikina, A.I. Tsybochkina, E.V. Komarova

Penza State University, Penza, Russia

COVID-19 damages many organ systems, including the reproductive one. However, research to determine its specific impact on the reproductive system is still insufficient. Correlation between COVID-19 and reproductive system disorders can be analyzed and established using statistical data and methods.

The objective of the paper is to study the impact of COVID-19 on male and female reproductive systems. Materials and Methods. The authors conducted a meta-analysis of available statistical data for Russian regions. Three periods were analyzed: before, during, and after the pandemic.

Results. Research data demonstrate that reproductive organs have receptors, which SARS-CoV-2 uses to infect cells. Thus, pathological changes are detected in both the male and female reproductive systems after COVID-19. During the pandemic, the most frequently diagnosed cancers in women were cervical cancer (43.7 %) and irregular periods (65 %). Researchers noticed a decrease in heavy menstrual bleeding (10 %), and menstrual cycle shortening (20 %). However, menstrual cycle lengthening (19 %) was also observed after the pandemic. During the pandemic, the most frequently diagnosed disorders in men were viral orchitis (19 %) and azoospermia (28 %). Later, the incidence of azoospermia decreased (25.5 %), while the prevalence of viral orchitis remained unchanged. Testicular cancer was diagnosed more frequently during the pandemic (5.5 %) than after it (2 %).

Key words: COVID-19, SARS-COV-2, reproductive system, genital system, female reproductive system, male reproductive system, disorders.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Dudina M.A., Niklikina A.A., Tsybochkina A.I., Komarova E.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Dudina M.A., Niklikina A.A., Tsybochkina A.I., Komarova E.V.

Statistical data processing: Dudina M.A., Tsybochkina A.I.

Data analysis and interpretation: Niklikina A.A., Komarova E.V.

Text writing and editing: Dudina M.A., Niklikina A.A., Tsybochkina A.I., Komarova E.V.

References

1. Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Vliyanie SARS-CoV-2 na reproduktivnyy cheloveka [Impact of SARS-CoV-2 on human reproductive system]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 11: 6-12. DOI: 10.18565/aig.2020.11.6-12 (in Russian).
2. Erkenova S.E., Lokshin V.N., Saduakasova Sh.M., Dzhardemalieva N.Zh., Tazhekova A.B. Vliyanie infektsii SARS-CoV-2 na reproduktivnuyu sistemu (Obzor literatury) [Impact of SARS-CoV-2 on the reproductive system (Literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2022; 1: 28–36. DOI: 10.53065/kaznmu.2022.57.99.004 (in Russian).
3. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*. 2020; 26 (6): 367–373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
4. Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and Sterility*. 2020; 114 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Korotkova T.N., Gurova I.D. Vliyanie COVID-19 na menstrual'nyy tsikl [An impact of COVID-19 on menstrual cycle]. *FOCUS Endokrinologiya*. 2022; 1: 67–73. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0060 (in Russian).
7. Alekseeva E.I. Tepaev R.F., Shil'krot I.Yu., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G. COVID-19-assotsiirovannyi vtorichnyy gemofagotsitarnyy limfogistiotsitoz (sindrom «tsitokinovogo shtorma») [COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome)]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: 10.15690/vramn1410. (in Russian).
8. Severgina L.O., Glybochko P.V., Korovin I.A., Rapoport L.M., Belyakov A.V. Mekhanizmy vozdetsviya virusa SARS-CoV-2 na tkan' predstatel'noy zhelezy, vkluychaya assotsiatsii s gormonal'nym statusom patsienta i postvaktsinal'nye reaktsii [Mechanisms of SARS-CoV-2 virus effect on prostate tissues, including associations with the patient hormonal state and post-vaccination reactions]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2022; 23 (3): 41–47. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-41-47 (in Russian).
9. Demyashkin G.A., Kogan E.A., Khodzhan A.B., Demura T.A., Gevandova M.G. Vliyanie SARS-CoV-2 infektsii na muzhskuyu i zhenskuyu reproduktivnuyu sistemu (metaanaliz) [Effect of SARS-CoV-2 infections on the male and female reproductive system (meta-analysis)]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (4): 582–586. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15140 (in Russian).
10. Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B., Filippov O.S. COVID-19 i zhenskoe zdorov'e (obzor literatury) [COVID-19 and women's health (literature review)]. *Problemy reproduktivnoy*. 2020; 26 (2): 6–17. DOI: 10.17116/repro2020260216 (in Russian).
11. Khamoshina M.B., Zhuravleva I.S., Artemenko Yu.S., Dmitrieva E.M. Gormonozavisimye zabolevaniya zhenskoy reproduktivnoy sistemy v epokhu COVID-19: quo vadis [Hormone-dependent diseases of the female reproductive system in the era of COVID-19: quo vadis]? *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021; 9 (3): 35–42. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-35-42 (in Russian).

12. Garibidi E.V., Shatunova E.P., Fedorina T.A., Garibidi D.E. Vliyanie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) na reproduktivnyuyu funktsiyu cheloveka [An impact of the novel coronavirus infection (COVID-19) on human reproductive function]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2022; 16: 176–181. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.277 (in Russian).
13. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I. Muzhskoe besplodie v Rossiyskoy Federatsii: statisticheskie dannye za 2000-2018 gody [Male infertility in the Russian Federation: Statistical data for 2000-2018]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2019; 11: 4–12. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12 (in Russian).
14. Shidakova A.A., Ishchenko O.Yu. Dinamika muzhskogo besplodiya za period 2015-2019 gg [Dynamics of male infertility for the period 2015–2019]. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021; 53: 63–65. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-53-2-63-65 (in Russian).
15. Litvinova E.V., Noskova O.V. Besplodie – global'naya mediko-sotsial'naya problema mirovogo soobshchestva [Infertility as a global medical and social problem worldwide]. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2024; 98: 26–32. DOI: 10.24412/2686-7338-2024-3-26-32 (in Russian).
16. Savina A.A., Feyginova S.I., Kuraeva V.M., Armashevskaya O.V. Problema nesopostavimosti urovney zaboлеваemosti muzhskim i zhenskimi besplodiem vzroslogo naseleniya v Rossiyskoy Federatsii [The challenge of incomparability of the male and female infertility incidence among adult population in the Russian Federation]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2020; 66: 7. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-7 (in Russian).
17. Aksel' E.M., Matveev V.B. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy mochevykh i muzhskikh polovykh organov v Rossii i stranakh byvshego SSSR [Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR]. *Onkourologiya*. 2019; 15: 15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24 (in Russian).
18. Aksel' E.M., Vinogradova N.N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov [Statistics of gynecological malignancies]. *Onkoginekologiya*. 2018; 3: 64–78. DOI: 10.52313/22278710-2018-3-64-78 (in Russian).
19. Vedishchev S.I., Prokopov A.Yu., Zhabina U.V., Osmanov E.M. Sovremennye predstavleniya o prichinakh nevnashivaniya beremennosti [Modern views on the causes of miscarriage]. *Vestnik Rossiyskikh universitetov*. 2013; 4: 1–4. DOI: 10.18100/1810-0198 (in Russian).
20. Kozhanazarova A.D., Isakov S.S. Vliyanie COVID-19 na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. Obzor literatury [The impact of COVID-19 on women's reproductive health. A literature review]. *Astana Medical journal*. 2023; 118: 69–74. DOI: 10.54500/2790-1203-2023-118-69-74 (in Russian).
21. Borovkova V.V., Sabgayda T.P., Zubko A.V. Territorial'nye variatsii zaboлеваemosti zhenshchin besplodiem [Territorial variations in the incidence of female infertility]. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2024; 4: 75–94. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-4-75-94 (in Russian).
22. Stupak M.V. Pervichnaya zaboлеваemost' vospalitel'nyimi boleznyami reproduktivnoy sistemy u zhenshchin v vozraste ot 18 let i starshe v Dal'nevostochnom federal'nom okruge, 2017–2021 gg [Primary incidence of inflammatory diseases of the reproductive system in women aged 18 years and over in the Far Eastern Federal District, 2017–2021]. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2023; 3: 1087–1099 (in Russian).
23. Wang S., Guo L., Wang J. A prospective study of the impact of COVID-19 on menstrual function in women of reproductive age. *BMJ Open*. 2021; 11(12): e053049. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053049.
24. Li K., Chen G., Hou H. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive Biomedicine Online*. 2021; 42(1): 260–267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
25. Gharagozloo P., Cartagena S., Moawad G. The effect of COVID-19 on ovarian function: A systematic review. *Journal of Ovarian Research*. 2022; 15: 91. DOI: 10.1186/s13048-022-01023-y.
26. Ding T., Wang T., Zhang J. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*. 2021; 27 (3): gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.
27. Allotey J., Stallings E., Bonet M. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
28. Deev I.A., Kobaykova I.A., Starodubov I.A., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Os'kov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. Zaboлеваemost' vsego naseleniya Rossii v 2023 godu: statisticheskie materialy

- [Overall morbidity in Russia in 2023: Statistics]. Moscow: FGBU «TsNIIOIZ» Minzdrava Rossii; 2024: 154 (in Russian).
29. Obshchaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii: statisticheskiy sbornik [General morbidity of adult population in Russia: Statistical digest]. Moscow: RIO TsNIIOIZ; 2021. 184 (in Russian).
30. Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni: statisticheskiy sbornik [Morbidity of the adult population in Russia (diagnosis established for the first time): Statistical digest]. Moscow: RIO TsNIIOIZ; 2021. 156 (in Russian).
31. Kaprin A.D. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2024: 276 (in Russian).
32. Kaprin A.D., Starinskogo V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. 252 (in Russian).
33. Umaeva T.S., Abdurakhmanova U.T., Samedova G.E. Monitoring sostoyaniya reproduktivnoy sistemy u zhenshchin, perenesших novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu COVID-19 s oslozhneniyami v Rossii [Monitoring the state of reproductive system in women who have had the new coronavirus infection COVID-19 with complications in Russia]. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2023; 2: 30–32 (in Russian).
34. Atarbaeva V.Sh., Kartabaev S. K voprosu ginekologicheskoy zabolevaemosti zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Gynecological morbidity in women of reproductive age]. *Vestnik KazNMU*. 2020; 1: 1–4 (in Russian).
35. Zhuykova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A. Zabolevaemost' rakom sheyki matki v Sibirskom federal'nom okruge [Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2020; 4: 77–82. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83 (in Russian).
36. Matar Kh.T.Dzh., Eshtevesh G.M.V. Sostoyanie reproduktivnoy sistemy u muzhchin posle zarazheniya koronavirusom i vaktsinatsii [Reproductive system status in men after coronavirus infection and vaccination]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2023; 5: 123–130. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-123-130 (in Russian).

Received May 19, 2025; accepted July 02, 2025.

Information about the authors

Dudina Milena Andreevna, Student, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: milena.dudina@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6592-5914>.

Niklikina Anastasiya Aleksandrovna, Student, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: niklikinaa@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5563-2879>.

Tsybochkina Aleksandra Il'ichna, Student, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: al.tsybochkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9190-3551>.

Komarova Ekaterina Valentinovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Morphology, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Krasnaya St., 40; e-mail: ekaterina-log@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1333-0151>.

For citation

Dudina M.A., Niklikina A.A., Tsybochkina A.I., Komarova E.V. Vliyanie COVID-19 na reproduktivnuyu sistemu. Metaanaliz dannykh po Rossii [Impact of COVID-19 on the Reproductive System. Data meta-analysis for Russia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 3: 86–98. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-86-98 (in Russian).

УДК 615.225.2

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-99-107

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ПРИМЕРЕ ВАЛСАРТАНА И ПЕРИНДОПРИЛА

В.А. Павлова^{1,2}, В.Р. Вебер², С.В. Жмайлова²

¹ ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», г. Псков, Россия;

² ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»,
г. Великий Новгород, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) часто сопровождается ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), что увеличивает сердечно-сосудистый риск. Роль блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в регрессии патологических изменений ЛЖ требует уточнения.

Цель. Оценить влияние валсартана и периндоприла на динамику геометрии ЛЖ у пациентов с впервые диагностированной АГ.

Материалы и методы. В исследование включены 44 пациента с АГ 2-й степени, не имевших хронических заболеваний, способных вызвать ремоделирование сердца. Всем участникам проведена эхокардиография до начала лечения и через 6 мес. антигипертензивной терапии при условии достижения целевого уровня артериального давления. Для оценки типа ремоделирования определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: принимающие периндоприл ($n=22$) и принимающие валсартан ($n=22$). Статистическая обработка выполнена с использованием парного t -критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Результаты. Исходно преобладали концентрические изменения ЛЖ: концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ) – 47 % случаев, концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ) – 37 %. На фоне терапии валсартаном у 50 % пациентов с КГЛЖ зарегистрирован переход в КРЛЖ, а у 40 % с КРЛЖ – нормализация геометрии ЛЖ. В группе получавших периндоприл переход КГЛЖ в КРЛЖ отмечен у 38 % пациентов, а КРЛЖ в нормальную геометрию левого желудочка (НГЛЖ) – лишь у 10 %. Динамика ИММ ЛЖ и ОТС была статистически значимой ($p < 0,05$).

Выводы. Блокаторы РААС способствуют регрессу гипертрофии ЛЖ, однако валсартан, предположительно, превосходит периндоприл в эффективности при концентрическом ремоделировании ЛЖ. Результаты исследования подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к выбору блокаторов РААС в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, артериальная гипертензия, блокаторы РААС, периндоприл, валсартан.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущей модифицируемой причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, занимая первое место в структуре предотвратимых летальных исходов [1]. Ведется активный поиск дифференцированного лечения АГ в зависимости от особенностей клинической ситуации, пола, возраста, этноса и других индивидуальных факторов, оказывающих влияние на выбор терапевтической стратегии [2, 3]. Особую актуальность приобретает поражение органов-мишеней, в частности развитие гипертрофии левого желудочка

(ГЛЖ), которая ассоциирована с 3–4-кратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Согласно данным российского исследования ЭССЕ-РФ распространенность ГЛЖ среди пациентов с АГ достигает 42,5 %, концентрический тип ремоделирования фиксируется в 67 % случаев [5].

Значительную роль в развитии АГ и поражении органов-мишеней играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [6–10]. Уровень ангиотензина II коррелирует с выраженностью ГЛЖ: чем он выше, тем более активно проходят такие процессы, как вазоконстрикция,

оксидативный стресс, усиленное высвобождение факторов роста, что стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, а в последующем развитие фиброза, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток. В то же время в связи с вазоконстрикцией и другими эффектами ангиотензина II подобные процессы происходят и в гладкомышечном слое артерий, вследствие чего возрастает общее периферическое сопротивление, что еще больше увеличивает нагрузку на левый желудочек и ускоряет его гипертрофию [6].

Вопрос выбора оптимального блокатора РААС для коррекции ремоделирования ЛЖ у пациентов с впервые диагностированной АГ остается дискуссионным. В исследовании Е.М. Хурс выявлено, что выраженность кардиопротективного эффекта антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при АГ варьирует на различных этапах сердечно-сосудистого континуума (ССК). На более ранних этапах ССК большую эффективность показали АРА II, на более поздних (при лечении больных АГ с множественными факторами риска, гипертрофией ЛЖ и начальными проявлениями систолической дисфункции ЛЖ) более предпочтительными оказались иАПФ [9–11]. Поэтому сравнительная оценка влияния иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II на концентрический тип ремоделирования левого желудочка представляет особенный интерес [12–14].

Цель исследования. Оценить влияние периндоприла и валсартана на динамику геометрии и массы миокарда левого желудочка у пациентов с впервые диагностированной АГ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 44 чел. с впервые диагностированной АГ 2-й степени, не имевших сопутствующих хронических заболеваний, способных вызвать ремоделирование сердца (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и др.). Пациентам была выполнена эхокардиография на аппарате MINDRAYDC-70.

Для оценки варианта ремоделирования сердца проводилось определение относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка

(ИММ ЛЖ). Критериями концентрического ремоделирования являлись ИММ ЛЖ менее 95 г/м^2 у женщин и менее 115 г/м^2 у мужчин, ОТС более 0,42. Концентрическую гипертрофию диагностировали при увеличении ОТС и ИММ ЛЖ более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин; эксцентрическую – при увеличении ИММ ЛЖ и ОТС менее 0,42 [15].

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-й группе ($n=22$) был назначен периндоприл (в стартовой дозе 4 мг/сут с возможностью титрования до 8 мг/сут), 2-й ($n=22$) – валсартан (в стартовой дозе 80 мг/сут с возможностью увеличения до 160 мг/сут). Группы были сопоставимы по полу и возрасту: в каждой группе было равное количество мужчин и женщин, а возраст участников варьировал от 25 до 77 лет.

Через 6 мес. терапии на фоне достижения и стойкого удержания целевого уровня АД при повторной эхокардиографии оценивалась динамика ремоделирования сердца: изменение ИММ ЛЖ и ОТС.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0. (Россия). Количественные показатели представляли в виде средних величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений и процентных долей (n (%)). Сравнение групп по количественным показателям выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых совокупностей. Изменения показателей были определены как статистически значимые при $p \leq 0,05$. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при $n > 10$) или точного критерия Фишера (при $n < 10$) [16].

Для оценки комплаенса пациентов была применена модифицированная шкала приверженности «Общая фактическая приверженность», включающая 3 пункта. Критерием полной приверженности считался результат менее 1 балла [17].

Результаты и обсуждение. При первичном обследовании в общей группе пациентов было выявлено преобладание концентрического типа ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ) – у 47 % больных и концентрической гипертрофии

ЛЖ (КГЛЖ) – у 37 %, нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) отмечалась у 14 % пациентов, а

эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) – лишь у 2 % (рис. 1).

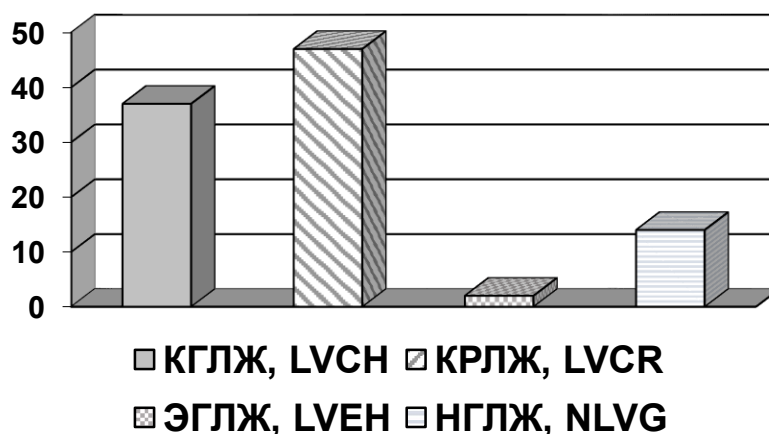


Рис. 1. Исходное распределение типов геометрии ЛЖ

Fig. 1. Baseline LV geometry distribution

Полученные данные демонстрируют преобладание концентрических изменений (КРЛЖ и КГЛЖ зафиксированы у 84 % участников) и низкую долю ЭГЛЖ.

Далее пациенты были разделены на две группы: пациентам 1-й группы был назначен иАПФ периндоприл, а пациентам 2-й группы – АРА II валсартан.

Через 6 мес. терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновая системы у пациентов оценивались структурные изменения ЛЖ.

В табл. 1 приведены значения ИММ ЛЖ и ОТС до и после лечения, демонстрирующие статистически значимую динамику.

Таблица 1

Table 1

ОТС ЛЖ и ИММ ЛЖ у пациентов с АГ до и после терапии блокаторами РААС, М±SD

The dynamics of LV RWT and LVMI in patients with hypertension before and after treatment with RAAS blockers, M±SD

Показатель Parameter	До терапии периндоприлом Before perindopril therapy	Через 6 мес. терапии периндоприлом 6 months after perindopril therapy	До терапии валсартаном Before valsartan therapy	Через 6 мес. терапии валсартаном 6 months after valsartan therapy
ОТС ЛЖ LV-RWT	0,480±0,01	0,468±0,01	0,466±0,01	0,435±0,01
ИММ ЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	91,667±5,13	89,524±4,85	91,045±6,13	85,045±5,54
pОТС ЛЖ pLV-RWT	p ₁₋₂ =0,003*		p ₃₋₄ <0,001*	
pИММ ЛЖ, г/м ² pLVMI, g/m ²	p ₁₋₂ =0,024*		p ₃₋₄ <0,001*	

Примечание. * – различия достоверны при p≤0,05.

Note. * – the differences are significant, p≤0.05.

У 50 % пациентов с КГЛЖ, находящихся на терапии валсартаном, наблюдался переход в КРЛЖ, в 50 % случаях тип геометрии ЛЖ остался прежним. В группе пациентов с КГЛЖ, находящихся на терапии периндопри-

лом, у 38 % пациентов наблюдался переход в КРЛЖ, а в 62 % случаях сохранялась КГЛЖ (рис. 2). Сравнение динамик перехода КГЛЖ в КРЛЖ в группах валсартана и периндоприла не выявило достоверного различия ($p=0,637$).

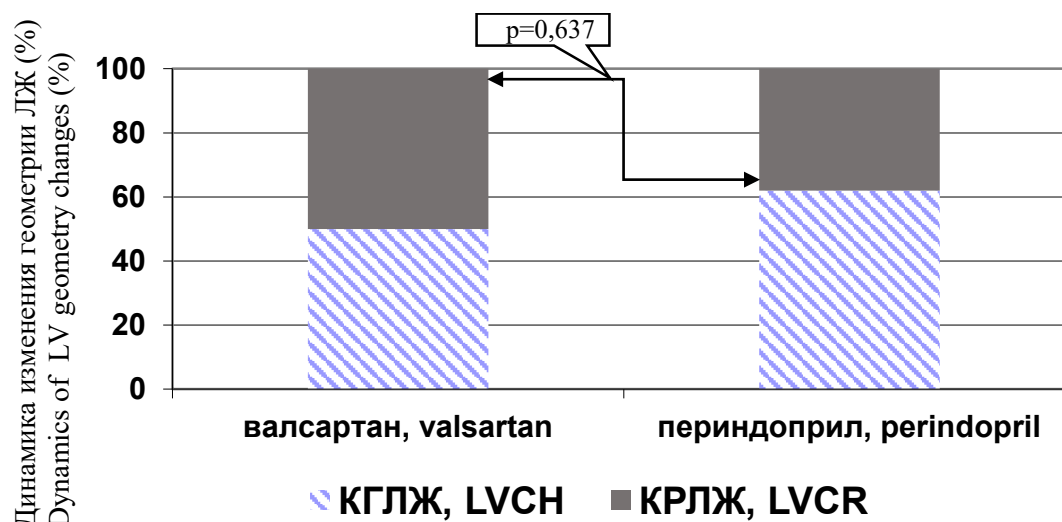


Рис. 2. Трансформация КГЛЖ в КРЛЖ на фоне терапии блокаторами РААС

Fig. 2. Transformation of LVCH into LVCR with RAAS blocker therapy

У 40 % пациентов с КРЛЖ, находящихся на терапии валсартаном, наблюдался переход в нормальную геометрию ЛЖ, в 60 % случаях

тип геометрии ЛЖ остался прежним. На фоне терапии периндоприлом дан-ные показатели составили 10 % и 90 % соответственно (рис. 3).

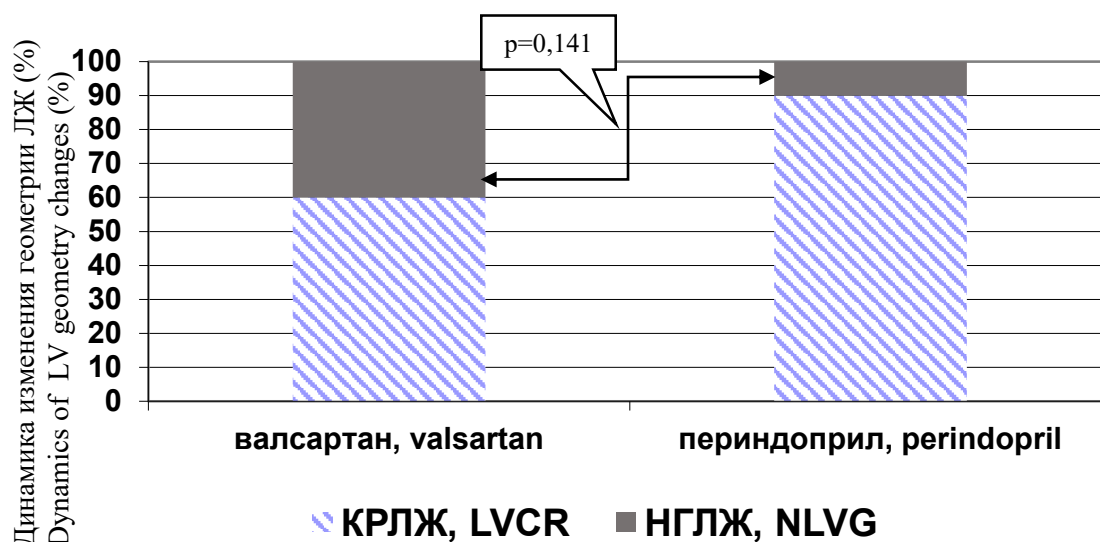


Рис. 3. Трансформация КРЛЖ в НГЛЖ на фоне терапии блокаторами РААС

Fig. 3. Transformation of LVCR into NLVG with RAAS blocker therapy

Выявленная положительная тенденция ($p=0,141$), вероятно, демонстрирует преимущество валсартана перед периндоприлом в коррекции концентрического ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ, что требует уточнения при наборе большего объема клинического материала. Можно предположить, что меньший эффект периндоприла связан с феноменом ускользания, описанным при приеме иАПФ (активацией альтернативных путей образования ангиотензинпревращающего фермента) [18, 19, 20]. По другим данным, на фармакологический эффект могут влиять генетические особенности, в частности однонуклеотидные полиморфизмы (SNP),

которые необходимо учитывать при подборе терапии. Действие ингибиторов АПФ определяется активностью множества генов, регулирующих как фармакодинамические, так и фармакокинетические процессы в системе РААС [21, 22].

Выводы

1. Терапия блокаторами РААС привела к достоверному регрессу гипертрофии миокарда и положительному изменению геометрии ЛЖ у пациентов с АГ.

2. Валсартан, предположительно, имеет преимущество перед периндоприлом в способности улучшать геометрию ЛЖ у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Вебер В.Р., Жмайлова С.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала, статистическая обработка данных: Павлова В.А.

Анализ и интерпретация данных: Павлова В.А., Вебер В.Р., Жмайлова С.В.

Написание и редактирование текста: Павлова В.А., Вебер В.Р., Жмайлова С.В.

Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis C., Abovans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
2. Чулков В.С., Вебер В.Р., Гасанов М.З. Современные подходы к ведению беременных с хронической артериальной гипертензией (обзор). *РМЖ*. 2025; 31 (1): 30–38.
3. Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Керимкулова А.С. Ремоделирование сердца и сосудов. Гендерные и этнические особенности при артериальной гипертензии: монография. Великий Новгород, Астана; 2024. 292.
4. Cuspidi C., Sala C., Negri F., Mancia G., Morganti A., Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2012; 26 (6): 343–349.
5. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (5): 143–152.
6. Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов. *Системные гипертензии*. 2016; 13 (2): 77–83.
7. Максимов М.Л. Возможности лабораторной диагностики в оценке активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Терапевтический архив*. 2010; 6: 77–81.
8. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 1993; 87: 1816–1828.
9. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade. *J Hypertens*. 2003; 21 (6): 3–7.
10. Perazella M.A., Setaro J.F. Renin-angiotensinaldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol*. 2003; 10 (2): 184–194.

11. Хурс Е. М., Поддубная А. В. Антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 61–67.
12. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H., Schmieder R.E. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. The American journal of medicine. 2003; 115 (1): 41–46.
13. Гямджян К.А., Максимов М.Л. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: что выбрать? Сеченовский вестник. 2012; 3 (9): 55–60.
14. Королева А.А., Журавков Ю.Л. Эффективность и безопасность сартанов в клинической практике. Медицинские новости. 2021; 7 (322): 15–20.
15. Дробязко О.А., Чумакова О.С., Затейщиков Д.А., Челомбитько Е.Г., Алехин М.Н. Структурно-функциональные особенности и показатели деформации левого желудочка сердца спортсменов по данным speckletracking эхокардиографии. Сибирский медицинский журнал. 2019; 34 (1): 48–53.
16. Ильин В.П. Методические особенности применения t-критерия Стьюдента в медико-биологических исследованиях. Acta Biomedica Scientifica. 2011; 5: 160–161.
17. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Дранкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17 (4): 576–583.
18. Hwang A.Y., Dietrich E., Pepine C.J., Smith S.M. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. Current hypertension reports. 2017; 19 (7): 56.
19. Мубаракишина О.А., Любавская С.С., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 16–19.
20. Scott S., Nicoletti P. Novel Pharmacogenomic Locus Implicated in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. JACC Journals. 2021; 78 (7): 710–712.
21. Кантемирова Б.И., Комарова О.В., Романова А.Н. Фармакогенетические особенности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2024; 2: 19–28.
22. Pall A.H., Rasmussen E.R., Wadelius M. Pharmacogenetics of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Pharmacogenomics. 2021; 22 (6): 319–321.

Поступила в редакцию 24.06.2025; принята 30.07.2025.

Авторский коллектив

Павлова Вероника Алексеевна – старший преподаватель кафедры клинической медицины Института медицины и экспериментальной биологии, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». 180000, Россия, г. Псков, пл. Ленина, 2; аспирант, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: nika-nika-pavlova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9462-1622>.

Вебер Виктор Робертович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой, научный руководитель института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: viktor.veber@novsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7854-0849>.

Жмайлова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого». 173003, Россия, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41; e-mail: Svetlana.Zhmaylova@novsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7754-5338>.

Образец цитирования

Павлова В.А., Вебер В.Р., Жмайлова С.В. Изучение влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ремоделирование левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией на примере валсартана и периндоприла. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 99–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-99-107.

EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM BLOCKERS ON LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: VALSARTAN AND PERINDOPRIL THERAPY

V.A. Pavlova^{1,2}, V.R. Veber², S.V. Zhmaylova²

¹ Pskov State University, Pskov, Russia;

² Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Arterial hypertension (AH) often leads to left ventricular (LV) remodeling, increasing cardiovascular risk. The role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers in the regression of LV pathological changes requires further clarification.

Objective: The aim of the study is to evaluate the effect of valsartan and perindopril on the dynamics of LV geometry in patients with newly diagnosed arterial hypertension.

Materials and Methods. The study included 44 patients with stage 2 arterial hypertension without chronic diseases that could cause cardiac remodeling. All participants underwent echocardiography before treatment and 6 months after antihypertensive therapy, provided that the target blood pressure level was achieved. To assess the type of remodeling, LV myocardial mass index (LVMI) and LV relative wall thickness (RWT) were determined. Patients were divided into 2 groups: those taking perindopril (n=22) and those taking valsartan (n=22). Statistical processing was performed using the paired Student's t-test ($p \leq 0.05$).

Results. Initially, concentric LV changes predominated: left ventricular concentric remodeling (LVCR) – 47 %, left ventricular concentric hypertrophy (LVCH) – 37 %. During valsartan therapy, LVCH transformed into LVCR in 50 % of patients with LVCH. Moreover, normalization of LV geometry was observed in 40 % of patients with LVCR. In the perindopril group, transition from LVCH to LVCR was observed in 38 % of patients. However, LVCR transformed to normal left ventricular geometry (NLVG) only in 10 % of patients. LVMI and LV RWT dynamics were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion. RAAS blockers promote regression of LV hypertrophy, but valsartan is presumably superior to perindopril in efficacy in LV concentric remodeling. The results of the study confirm the advisability of a differentiated approach to the choice of RAAS blockers depending on the type of LV remodeling.

Key words: left ventricular remodeling, arterial hypertension, RAAS blockers, perindopril, valsartan.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Veber V.R., Zhmaylova S.V.

Literature search, participation in the study, data processing, statistical data processing: Pavlova V.A.

Data analysis and interpretation: Pavlova V.A., Veber V.R., Zhmaylova S.V.

Text writing and editing: Pavlova V.A., Veber V.R., Zhmaylova S.V.

References

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen SE., Kreutz R., Laurent S., Lip G., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis C., Abovans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
2. Chulkov V.S., Veber V.R., Gasanov M.Z. Sovremennye podkhody k vedeniyu beremennykh s khronicheskoy arterial'noy gipertenziey (obzor) [Modern approaches to the management of pregnant women with chronic hypertension (review)]. *RMZh*. 2025; 31 (1): 30–38 (in Russian).
3. Veber V.R., Zhmaylova S.V., Kerimkulova A.S. *Remodelirovanie serdtsa i sosudov. Gendernye i etnicheskoe osobennosti pri arterial'noy gipertenzii: monografiya* [Heart and blood vessel remodeling. Gender and ethnic characteristics in arterial hypertension: monograph]. Velikiy Novgorod, Astana; 2024. 292 (in Russian).

4. Cuspidi C., Sala C., Negri F., Mancina G., Morganti A., Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2012; 26 (6): 343–349.
5. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metel'skaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar' O.P., Shal'nova S.A. Issledovanie ESSE-RF (Epidemiologiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i ikh faktorov riska v regionakh Rossiyskoy Federatsii). Desyat' let spustya [Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (5): 143–152 (in Russian).
6. Ostroumova O.D., Zykova A.A., Maksimov M.L. Nefroprotektsiya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom: podkhody k naznacheniyu antigipertenzivnykh preparatov [Nephroprotection in patients with metabolic syndrome: approaches to prescribing antihypertensive drugs]. *Sistemnye gipertenzii*. 2016; 13 (2): 77–83 (in Russian).
7. Maksimov M.L. Vozmozhnosti laboratornoy diagnostiki v otsenke aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy [Possibilities of laboratory diagnostics in assessing the renin-angiotensin-aldosterone system]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 6: 77–81 (in Russian).
8. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 1993; 87: 1816–1828.
9. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade. *J Hypertens*. 2003; 21 (6): 3–7.
10. Perazella M.A., Setaro J.F. Renin-angiotensinaldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol*. 2003; 10 (2): 184–194.
11. Khurs E. M., Poddubnaya A. V. Antagonisty retseptorov angiotenzina II i inhibitory APF: optimizatsiya vybora pri lechenii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Angiotensin II receptor antagonists and ACE inhibitors: optimization of treatment for cardiovascular diseases]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6 (1): 61–67 (in Russian).
12. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H., Schmieder R.E. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *The American journal of medicine*. 2003; 115 (1): 41–46.
13. Gyamdzhyan K.A., Maksimov M.L. Inhibitory APF i blokatory retseptorov angiotenzina II v lechenii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: chto vybrat'? [ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the treatment of cardiovascular disease: What to choose?]. *Sechenovskiy vestnik*. 2012; 3 (9): 55–60 (in Russian).
14. Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. Effektivnost' i bezopasnost' sartanov v klinicheskoy praktike [Efficacy and safety of sartans in clinical practice]. *Medsitsinskie novosti*. 2021; 7 (322): 15–20 (in Russian).
15. Drobyazko O.A., Chumakova O.S., Zateyshchikov D.A., Chelombit'ko E.G., Alekhin M.N. Strukturno-funktsional'nye osobennosti i pokazateli deformatsii levogo zheludochka serdtsa sportsmenov po dannym speckletracking ekhokardiografii [Echocardiography-based structural and functional features and indicators of the left ventricular deformation in athletes]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 34 (1): 48–53 (in Russian).
16. Il'in V.P. Metodicheskie osobennosti primeneniya t-kriteriya St'yudenta v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh [Methodical aspects of using Student's t-test in biomedical research]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 5: 160–161 (in Russian).
17. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Razrabotka i validizatsiya novykh oprosnikov v meditsine na primere shkaly priverzhennosti lekarstvennoy terapii [The questionnaire survey method in medicine on the example of treatment adherence scale]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021; 17 (4): 576–583 (in Russian).
18. Hwang A.Y., Dietrich E., Pepine C.J., Smith S.M. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Current hypertension reports*. 2017; 19 (7): 56.
19. Mubarakshina O.A., Lyubavskaya S.S., Somova M.N., Batishcheva G.A. Inhibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta: vybor preparata v klinicheskoy praktike s uchetom effektivnosti i bezopasnosti primeneniya [Angiotensin-converting enzyme inhibitors: A choice of drug in clinical practice given the effectiveness and safety of use]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (10): 16–19 (in Russian).
20. Scott S., Nicoletti P. Novel Pharmacogenomic Locus Implicated in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *JACC Journals*. 2021; 78 (7): 710–712.

21. Kantemirova B.I., Komarova O.V., Romanova A.N. Farmakogeneticheskie osobennosti naznacheniya inhibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta [Pharmacogenetic features of the administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2024; 2: 19–28 (in Russian).
22. Pall A.H., Rasmussen E.R., Wadelius M. Pharmacogenetics of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Pharmacogenomics*. 2021; 22 (6): 319–321.

Received June 24, 2025; accepted July 30, 2025.

Information about the authors

Pavlova Veronika Alekseevna, Senior Lecturer, Chair of Clinical Medicine, Institute of Medicine and Experimental Biology, Pskov State University. 180000, Russia, Pskov, Lenin Sq., 2; Postgraduate Student, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Veliky Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St., 41; e-mail: nika-nika-pavlova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9462-1622>.

Veber Viktor Robertovich, Doctor of Sciences (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Chair, Scientific Director of the Institute, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Veliky Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St. 41; e-mail: viktor.veber@novsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7854-0849>.

Zhmaylova Svetlana Viktorovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 173003, Russia, Veliky Novgorod, Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya St.; 41; e-mail: Svetlana.Zhmaylova@novsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7754-5338>.

For citation

Pavlova V.A., Veber V.R., Zhmaylova S.V. Izuchenie vliyaniya blokatorov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy na remodelirovanie levogo zheludochka u patsientov s arterial'noy gipertenziey na primere valsartana i perindoprila [Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on left ventricular remodeling in patients with arterial hypertension: valsartan and perindopril therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 3: 99–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-99-107 (in Russian).

УДК 612.338

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-108-117

СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШОК В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ ПО ДАННЫМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ВРЕМЯ-РАЗРЕШЕННОГО ИМИДЖИНГА FLIM

М.С. Балеев

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 7 имени Е.Л. Березова», г. Нижний Новгород, Россия

Особое место в развитии ряда ранних и поздних осложнений у пациентов со спинальной травмой отводится кишечной дисфункции, которая определяет дисбаланс обменных процессов в виде мальдигестии, мальабсорбции, кишечной дискинезии. Изучение метаболических процессов в тканях кишечной трубки на фоне травматической болезни спинного мозга позволит открыть новые возможности для коррекции энтеральной и толстокишечной недостаточности и снизить количество хирургических осложнений.

Цель. Изучить особенности динамики метаболических процессов в тканях тонкой и толстой кишки при остром повреждении спинного мозга.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на лабораторных животных – крысах линии Wistar (n=22). Травма спинного мозга воспроизводилась посредством полного пересечения спинного мозга на уровне позвонков Th5-Th6. Оценку динамики клеточного метаболизма осуществляли в разные временные промежутки развития посттравматической болезни in vivo с помощью технологии флуоресцентного время-разрешенного макроимиджинга FLIM по автофлуоресценции в спектральном канале метаболического кофактора НАД(Ф)Н.

Результаты. Острый период травмы спинного мозга сопровождается изменением эндогенной автофлуоресценции тканей серозной оболочки тонкой и толстой кишки. В тонкой кишке отмечается снижение активности обменных процессов и их катаболическая направленность. В стенке толстой кишки, напротив, метаболические процессы с течением времени усиливаются.

Выводы. Впервые в эксперименте in vivo показано, что острый период спинальной травмы сопровождается нарушением метаболических процессов в тканях кишечной трубки, при этом имеет место принципиальная разнонаправленность. Данный факт требует более взвешенного подхода в борьбе с кишечной недостаточностью у пациентов в остром периоде травматической болезни спинного мозга.

Ключевые слова: травма позвоночника, спинной мозг, тонкая кишка, толстая кишка, автофлуоресценция, FLIM, метаболизм, катаболизм, саркопения, энергетический обмен.

Введение. Кишечная дисфункция является одним из самых важных и малоизученных аспектов травматической болезни спинного мозга (ТБСМ). Особое внимание обращают на себя метаболические процессы в просвете и стенке кишечной трубки при ее острой деиннервации [1, 2]. Последняя определяет такие патологические состояния, как энтеральная и толстокишечная недостаточность. Они характеризуются нарушениями всасывательной, секреторной, моторной, эвакуаторной, иммунной, барьерной функций пищевари-

тельного тракта и их прогрессия является причиной диспротеинемии, дисбаланса минеральных веществ, электролитов, аминокислот, микробиома кишки и, как результат, развития мышечной кахексии, хронической эндотоксикемии с распространением воспалительных процессов на другие органы и системы [3]. Борьба с подобными дефицитными состояниями во многом определяется ранним энтеральным питанием с высоким содержанием белковых продуктов, с одной стороны, и применением медикаментозной терапии – с другой [4–

6]. Вместе с тем недостаточность энергетического обмена из-за пищевого термогенеза, достигающего 30 %, снижает скорость переваривания, всасывания и усвоения белковых продуктов, что в конечном счете определяет высокий уровень метаболического дисбаланса у пациентов с ТБСМ [7–10]. Применение фармакологических препаратов может нивелировать данную проблему, однако их биодоступность ставится под сомнение ввиду тех же самых причин [11, 12].

Отсутствие объективных знаний о процессах метаболизма в стенках тонкой и толстой кишки после травмы спинного мозга обусловлено недостатком соответствующего оборудования, необходимого для подобного рода исследований.

Сегодня благодаря внедрению в исследовательскую практику технологий время-разрешенного флуоресцентного имиджинга (fluorescence lifetime imaging, FLIM) такая возможность появилась [13–16].

Цель исследования. Изучить особенности динамики метаболических процессов в тканях тонкой и толстой кишки при остром повреждении спинного мозга.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных были использованы самцы крыс линии Wistar массой от 230 до 285 г

($n=22$). Условия содержания животных в сертифицированном виварии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России и порядок проведения исследования соответствовали международным правилам Guide for the Care and Use of Laboratory Animals и отвечали требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (18.03.1986). Работа одобрена комитетом по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 17 от 11.10.2019).

Оперативные вмешательства проводились под общим обезболиванием смесью пропорциональных массе тела растворов: 3,5 % тилетамина гидрохлорида, золазепама и 2 % ксилазина гидрохлорида внутривенно. В основную группу вошли 20 лабораторных животных, которым воспроизводили травму спинного мозга с последующей регистрацией процессов метаболизма в стенках тонкой и толстой кишки и забором материала для гистологического исследования. У 2 животных участки тонкой и толстой кишки забирали на патоморфологическое исследование без моделирования травмы (рис. 1).

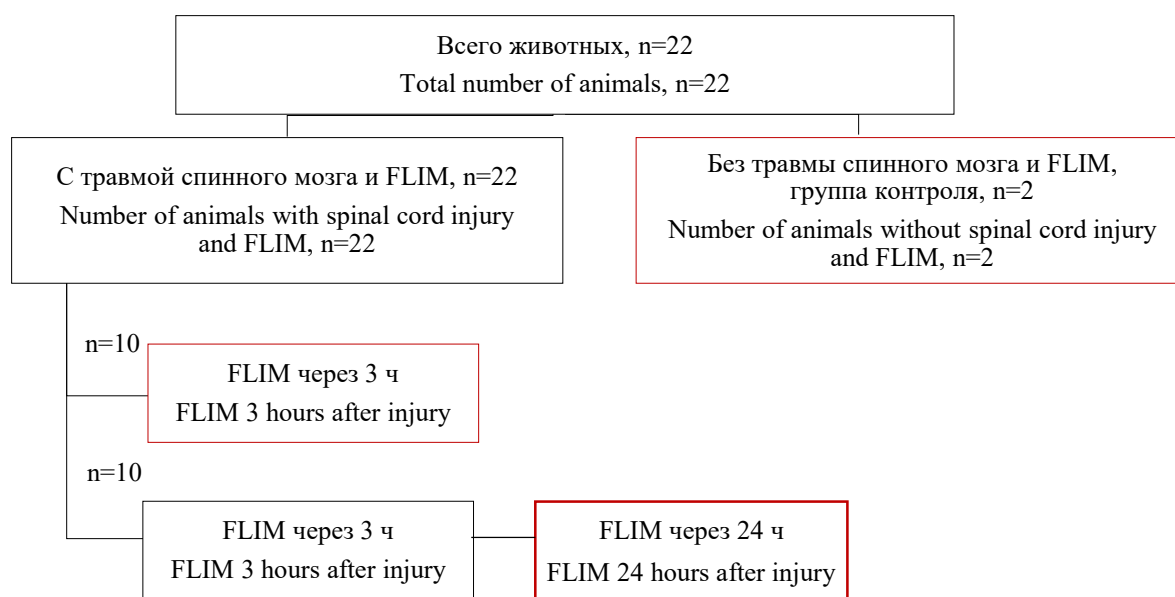


Рис. 1. Схема эксперимента. Забор образцов тонкой и толстой кишки на патоморфологическое исследование у животных без травмы, через 3 и 24 ч после нее

Fig. 1. Experimental scheme. Collection of small and large intestine samples for pathomorphological examination in animals without injury; 3 and 24 hours after injury

Эксперимент проведен в два этапа. Первым этапом стало выполнение 20 животным под общим обезболиванием срединной лапаротомии (разрез до 4 см) с последующим переменным выведением в лапаротомную рану участков тонкой и толстой кишок и динамической автофлуоресценцией их тканей со стороны серозной оболочки. Метаболические процессы регистрировали до нанесения спинальной травмы, через 3 и 24 ч после нее.

В эксперименте лабораторные животные основной группы были разделены на

2 подгруппы: 1) крысы (n=10), исследование у которых проводили до травмы и через 3 ч после нее с дальнейшим забором гистологического материала; 2) крысы (n=10), исследование у которых проводили через 24 ч с последующим забором патоморфологического материала.

Модель спинальной травмы воспроизводилась посредством полного пересечения спинного мозга на уровне позвонков Th5-Th6 после микрохирургической ламинэктомии (рис. 2 а) [17, 18].

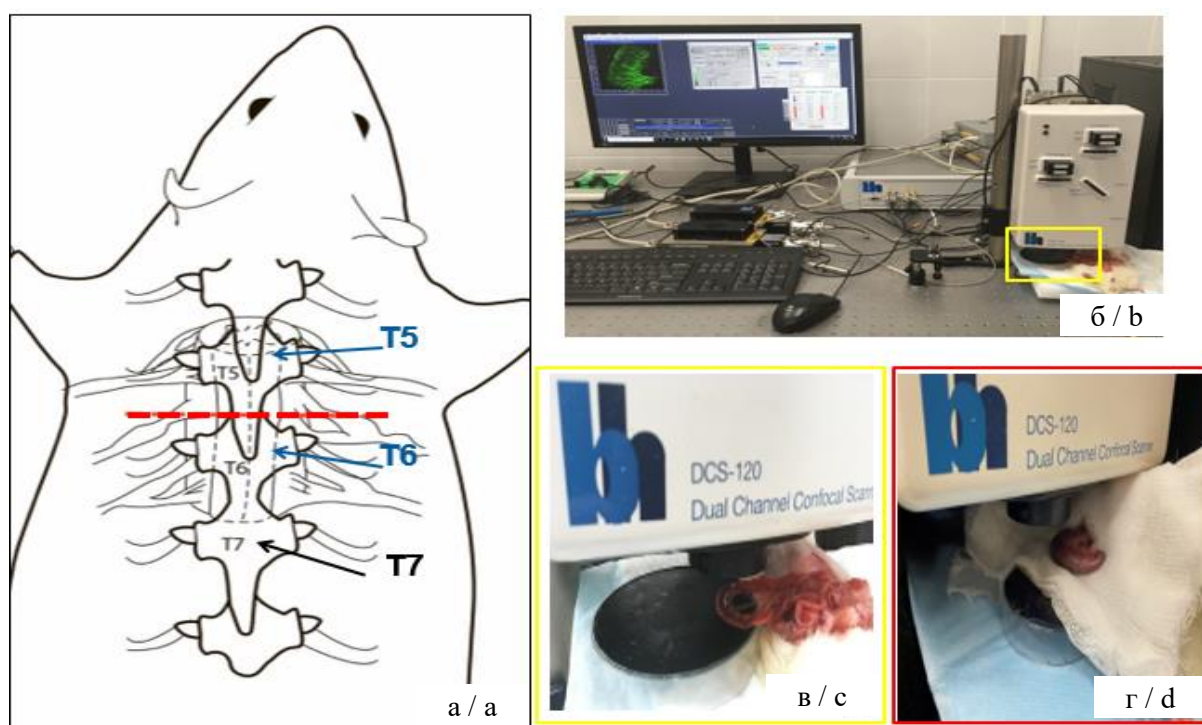


Рис. 2. Схема нанесения спинальной травмы (а), FLIM-макросканер и проведение регистрации эндогенной флуоресценции (б) с поверхности тонкой (в) и толстой (г) кишок крысы *in vivo*

Fig. 2. Scheme of spinal injury (a), FLIM macroscanner and registration of endogenous fluorescence (b), from the surface of the small (c) and large (d) intestines of rats *in vivo*

Изменения метаболизма регистрировали *in vivo* в спектральном канале кофактора никотинамидадениндинуклеотида НАД(Ф)Н. Использован оригинальный двухканальный конфокальный FLIM/PLIM-макросканер (Becker&Hickl, Германия) с однофотонным возбуждением флуоресценции с помощью пикосекундных лазеров (рис. 2 б) [15, 16]. Для изучения затухания эндогенной флуоресценции ткани под макросканер попеременно поме-

щали 2–3 участка тонкой, а затем толстой кишок (рис. 2 в, г) с последующим считыванием необходимой информации. Анализ полученных данных FLIM осуществляли в программе SPCImage 9.87 (Becker&Hickl, Германия). Оценивались такие параметры, как время жизни флуоресценции короткой компоненты (τ_1), которая соответствует свободной форме НАД(Ф)Н, и длинной компоненты (τ_2), соответствующей связанному с белками НАД(Ф)Н,

их относительные вклады (a_1 и a_2 , $a_1 + a_2 = 100\%$), а также средневзвешенное время жизни (τ_m) [14, 19].

Способность FLIM оценивать баланс гликолитического и окислительного метаболизма клеток обусловлена возможностью регистрации автофлуоресценции кофакторов дегидрогеназ – восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата и окисленного флавина-лениндинуклеотида. При этом гликолиз характеризуется коротким временем жизни флуоресценции свободной формы НАД(Ф)Н ($\sim 0,45$ нс),

тогда как связанная форма ассоциирована с митохондриальным дыханием и определяется более длинным временем жизни ($\sim 2-3$ нс).

В анализ были включены 50 зон тонкой и 50 зон толстой кишок, в которых оценены параметры затухания эндогенной флуоресценции со стороны серозной оболочки (рис. 3). Сканирование проводили до нанесения спинальной травмы, через 3 ч ($n=10$) и 24 ч ($n=10$) после нее, затем выполняли забор гистологического материала на патоморфологическое исследование.

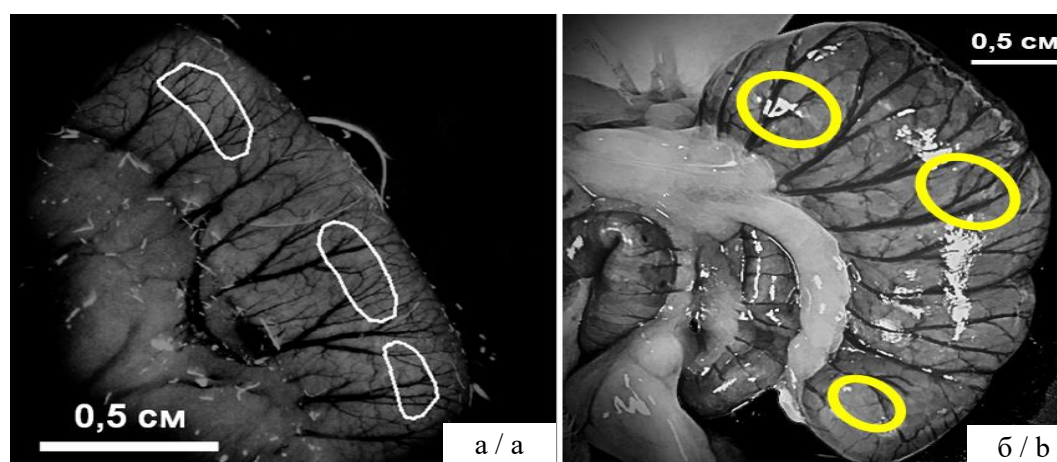


Рис. 3. Пример выделения областей интереса на FLIM-изображениях тонкой (а) и толстой (б) кишок крысы со стороны серозной оболочки для расчета параметров затухания эндогенной флуоресценции

Fig. 3. An example of selecting areas of interest in FLIM images of the small (a) and large (b) intestines of rats from the serous membrane side to calculate the parameters for endogenous fluorescence attenuation

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 20. Оценку статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку проводили по критерию Вилкоксона для непараметрических выборок. Данные представлены в виде $Me [Q1; Q2]$, где Me – медиана, $Q1$ – нижний квартиль, $Q2$ – верхний квартиль. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. В ходе экспериментального исследования макроскопически произведена визуальная оценка состояния кишечной трубки, методом FLIM были установлены различия в динамике метаболических процессов в тканях тонкой и толстой ки-

шок после спинальной травмы. Микроскопически оценены гистологические изменения в кишечной трубке. До нанесения травмы визуально нормальные тонкая и толстая кишки имели розовый цвет, активно перистальтировали (рис. 4 а). При этом исходное средневзвешенное время жизни флуоресценции в серозной оболочке тонкой кишки составило 1,49 [1,20; 2,09] нс, в тканях толстой кишки – 1,25 [0,98; 1,51] нс. Время жизни флуоресценции короткой и длинной компонент до травмы в тонкой кишке составляло соответственно 0,52 [0,46; 0,58] нс и 5,8 [4,0; 6,3] нс, в толстой кишке – 0,48 [0,40; 0,54] нс и 4,0 [2,79; 5,26] нс (табл. 1). Сразу после спинальной травмы явных патологических процессов не наблюдалось, однако к исходу 3 ч перистальтика тон-

кой кишки визуально снизилась, серозная оболочка стала несколько тусклее по сравнению с нормой, тогда как в толстой кишке визуальных нарушений не фиксировалось (рис. 4 б). Значения t_m статистически значимо не изменились, однако имели тенденцию к снижению для тонкой кишки (1,45 [1,01; 1,86] нс, $p=0,461$) и тенденцию к росту для толстой (1,34 [1,16; 1,48] нс, $p=0,561$) (табл. 1). Через

24 ч после спинальной травмы в макроскопической картине тонкой кишки фиксировались признаки динамической кишечной непроходимости: раздутость кишечных петель, отсутствие перистальтических движений, некоторая отечность кишечной стенки, тусклая серозная оболочка с участками выраженной гиперемии (рис. 4 в). Толстая кишка была менее паретичной с несколько тусклой серозной оболочкой.

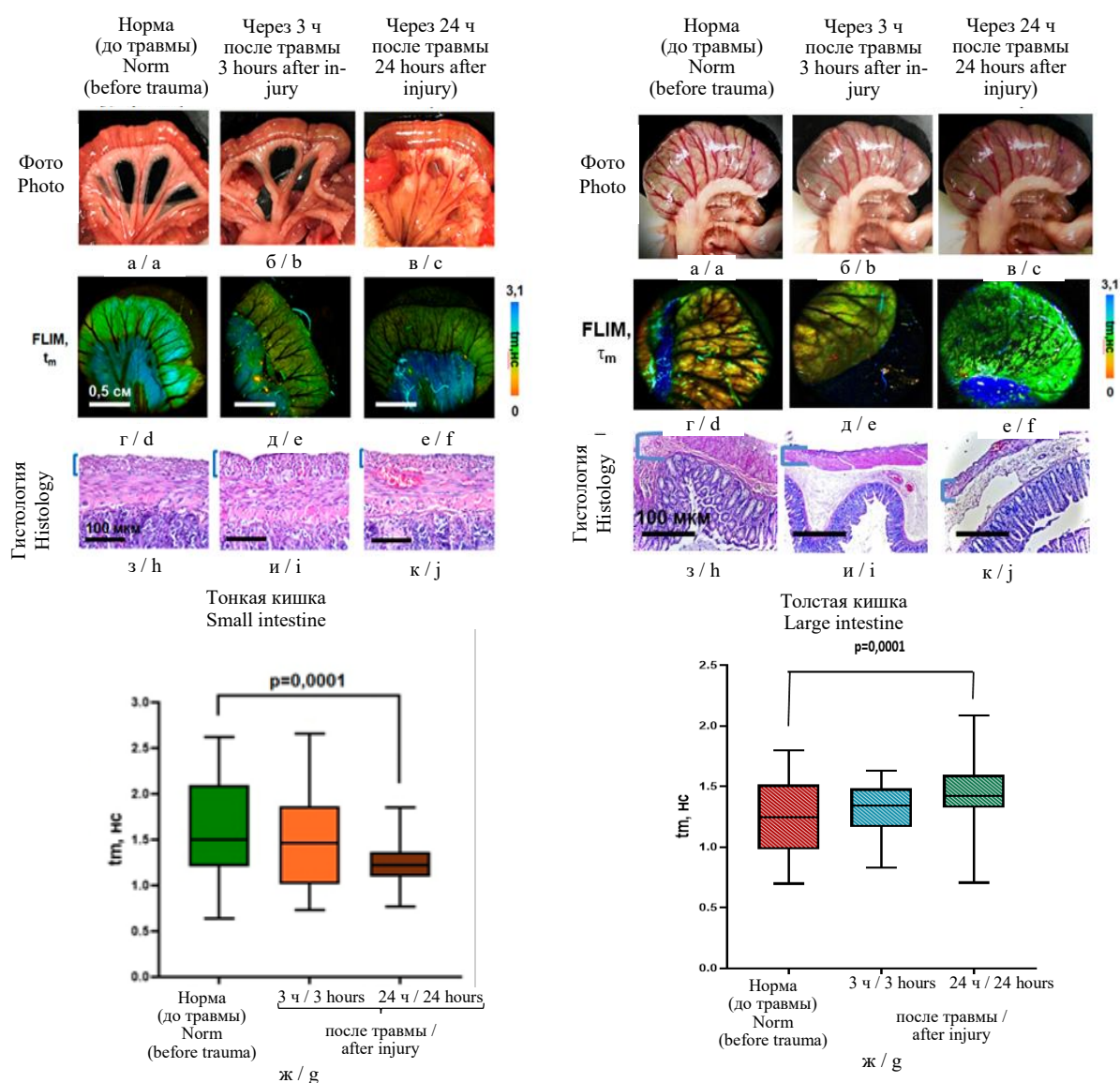


Рис. 4. Макрофото, макро-FLIM и гистология тонкой и толстой кишок крыс со стороны серозной оболочки в разный период после нанесения спинальной травмы (а-в); FLIM-изображения, параметр t_m (г-е); диаграмма сравнения t_m в исследуемых группах (ж); гистологические изображения, окраска гематоксилином и эозином (з-к)

Fig. 2. Macro-photo, macro-FLIM and histology of the small and large intestines of rats from the serous membrane side at different periods after spinal injury (a-c); FLIM-images, t_m parameter (d-f); diagram comparing the t_m parameter in the study groups (g); histological images, hematoxylin and eosin staining (h-j)

Таблица 1

Table 1

Параметры времени жизни автофлуоресценции, рассчитанные для серозной оболочки тонкой (А) и толстой (В) кишок

Autofluorescence lifetime parameters calculated for the serous membrane of the small (A) and large (B) intestines

Параметр Parameter	Норма (до травмы) Norm (before injury)	Через 3 ч после травмы 3 hours after injury		Через 24 ч после травмы 24 hours after injury	
	Me [Q1; Q2]	Me [Q1; Q2]	p*	Me [Q1; Q2]	p*
τ_m (нс) А	1,49 [1,20; 2,09]	1,45 [1,01; 1,86]	0,461	1,19 [0,98; 1,32]	0,0001
τ_m (нс) В	1,25 [0,98; 1,51]	1,34 [1,16; 1,48]	0,561	1,42 [1,32; 1,59]	0,041
τ_1 (нс) А	0,52 [0,46; 0,58]	0,54 [0,40; 0,62]	0,959	0,53 [0,48; 0,60]	0,441
τ_1 (нс) В	0,48 [0,40; 0,54]	0,49 [0,46; 0,51]	0,876	0,56 [0,51; 0,62]	0,078
τ_2 (нс) А	5,8 [4,0; 6,3]	5,7 [3,2; 6,6]	0,573	3,8 [3,0; 4,5]	0,0001
τ_2 (нс) В	4,0 [2,79; 5,26]	4,52 [3,85; 5,0]	0,673	4,59 [4,1; 6,11]	0,008
a_1 (%) А	76,7 [72,3; 81,3]	78,2 [74,6; 81,3]	0,272	78,9 [75,3; 79,7]	0,019
a_1 (%) В	77,3 [74,5; 79,1]	77,5 [75,9; 79,8]	0,263	77,9 [76,6; 80,5]	0,018
a_2 (%) А	23,1 [18,6; 27,6]	21,9 [18,6; 25,3]	0,268	21,3 [20,0; 22,2]	0,0001
a_2 (%) В	22,7 [20,9; 25,4]	22,4 [20,9; 24,1]	0,275	21,2 [19,4; 23,3]	0,0001

Примечание. * – критерий Вилкоксона, сравнение данной группы с нормой.

Note. * – Wilcoxon test, comparison with the norm; τ_1 , τ_2 – fluorescence lifetime of short and long components, respectively; a_1 , a_2 – relative contributions of short and long components, respectively.

Анализ данных FLIM свидетельствует о том, что значения τ_m статистически значимо ($p=0,0001$) снизились до 1,19 [0,98; 1,32] нс в тканях тонкой кишки и статистически значимо ($p=0,041$) выросли до 1,42 [1,32; 1,59] нс в тканях толстой кишки. Время жизни флуоресценции длинной компоненты через 24 ч после травмы значимо ($p=0,0001$) снизилось до 3,8 [3,0; 4,5] нс в тканях тонкой кишки и увеличилось ($p=0,008$) до 4,59 [4,1; 6,11] нс в тканях толстой кишки (табл. 1). Значения процентного вклада короткой (a_1) и длинной компонент (a_2) для стенок тонкой и толстой кишки также приведены в табл. 1.

Морфологическое исследование тканей 2 контрольных крыс показало, что патологических изменений на уровне всех слоев кишечной трубки как со стороны тонкой, так и со стороны толстой кишки не наблюдалось. Через 3 ч после травмы гистологические изменения также не зафиксированы (рис. 4 з-и). По истечении 24 ч в серозной оболочке и подслизистой основе толстой кишки наблюдалось умеренное воспаление и истончение слизистой, тогда как в тонкой кишке слабо выраженное воспаление наблюдалось лишь в 25 % случаев, а выраженное диффузное вплоть до формирования мелких очаговых некрозов –

в 42 % случаев, в остальных 33 % случаев зафиксированы острые дисциркуляторные расстройства микроциркуляции (рис. 4 к).

Полученные данные свидетельствуют о том, что острый период травмы спинного мозга в различные временные промежутки сопровождается разнонаправленными метаболическими процессами в тканях тонкой и толстой кишок. Так, в тонкой кишке вклад короткой компоненты растёт относительно нормы, говоря о катаболической направленности обмена веществ со сдвигом метаболизма в сторону гликолиза, что, вероятнее всего, связано с нарушением перфузии стенки тонкой кишки, с одной стороны, и нарушением ее симпатической иннервации – с другой. Кроме того, значительное снижение t_2 через 24 ч после нарушения спинномозговых структур указывает на изменения флуорофорного состава ткани за счет нарушения структуры коллагена и пониженного всасывания липидов.

В тканях толстой кишки интенсивность и эффективность метаболических процессов, напротив, повышается. Работы A.R. White указывают на тот факт, что после травмы спинного мозга АТФ-опосредованные тормозные нейросинаптические связи в толстой кишке (IPs) могут оставаться функционально активными на протяжении нескольких недель. Данное явление объясняется компенсатор-

ными реакциями, реализуемыми через механизмы нейрогуморальной регуляции, изменения в которой непосредственно связаны с энергетическим обменом в тканях толстой кишки [20].

Заключение. Острый период травмы спинного мозга сопровождается разнонаправленными нарушениями метаболических процессов в серозной оболочке тонкой и толстой кишок, которые прогрессируют с течением времени. Так, в тканях тонкой кишки обменные процессы имеют катаболическую направленность с усилением процессов анаэробного гликолиза, что требует активной энтеральной терапии с учетом энергетических затрат на пищеварение. В серозной оболочке стенки толстой кишки, напротив, наблюдается усиление метаболических процессов, что дает право на применение препаратов, активно всасывающихся в просвете толстой кишки, и при этом иметь возможность снизить потерю воды, электролитов, минералов, витаминов, сохранить ферментацию короткоцепочечных жирных кислот.

Таким образом, установленные закономерности могут стать ключом к решению проблемы кишечной недостаточности как предиктора ряда общехирургических осложнений у пациентов с последствиями спинальной травмы.

Работа выполнена при поддержке сотрудников ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород): Е.Б. Киселевой, М.В. Ширмановой, В.И. Щеславского, Н.Д. Гладковой, М.А. Сироткиной, М.Г. Рябкова – и РНФ (проект № 19-75-10096).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Blanke E.N., Holmes G.M., Besecker E.M. Altered physiology of gastrointestinal vagal afferents following neurotrauma. *Neural Regen Res.* 2021; 16 (2): 254–263. DOI: 10.4103/1673-5374.290883.
2. Steensgaard R., Bonne S., Wojke P., Kasch H. SCI-SCREEN: A More Targeted Nutrition Screening Model to Detect Spinal Cord-Injured Patients at Risk of Malnutrition. *Rehabil Nurs.* 2019; 44 (1): 11–19. DOI: 10.1097/rnj.000000000000108.
3. Frasuńska J., Tederko P., Wojdasiewicz P., Mycielski J., Turczyn P., Tarnacka B. Compliance with prescriptions for wheelchairs, walking aids, orthotics, and pressure-relieving devices in patients with traumatic spinal cord injury. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; 56 (2): 160–168. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05920-3.

4. *Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Intestinal microbiome as a factor regulating the activity of the enteric and central nervous system. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2017; 27 (5): 11–19.
5. *Ivanova G.E., Krylova V.V., Tsykunova M.B., Polyeva B.A.* Rehabilitation of patients with traumatic spinal cord disease. M.: JSC "Moscow textbooks and Carto-lithography"; 2010. 640.
6. *Супота Г.Г.* Кишечная и нутритивная недостаточность при осложненной травме шейного отдела позвоночника. Политравма. 2018; 3: 18–27.
7. *Braun K., Oeckl J., Westermeier J., Li Y., Klingenspor M.* Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. J Exp Biol. 2018; 2 (1): 23–31. DOI: 10.1242/jeb.165381.
8. *Calcagno M.* The Thermic Effect of Food: A Review. J Am Coll Nutr. 2019; 38 (6): 547–551. DOI: 10.1080/07315724.2018.1552544.
9. *Migliavacca E., Tay S.K.H., Patel H.P., Sonntag T., Civiletto G., McFarlane C.* Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. Nat Commun. 2019; 10 (1): 58–68. DOI: 10.1038/s41467-019-13694-1.
10. *Guralnik J.M., Feige J.N., Singh A., Fielding R.A.* Nutritional Mediators of Cellular Decline and Mitochondrial Dysfunction in Older Adults. Geriatrics (Basel). 2021; 6 (2): 37–46. DOI: 10.3390/geriatrics6020037.
11. *Hagenbach U., Luz S., Ghafoor N.* The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. Spinal Cord. 2007; 45 (8): 551–562. DOI: 10.1038/sj.sc.3101982.
12. *Rodriguez G.M., Gater D.R.* Neurogenic Bowel and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. J Pers Med. 2022; 12 (7): 1141–1158. DOI: 10.3390/jpm12071141.
13. *Datta R., Heaster T.M., Sharick J.T., Gillette A.A., Skala M.C.* Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications. J Biomed Opt. 2020; 25 (7): 1–23. DOI: 10.1117/1.JBO.25.7.071203.
14. *Shcheslavskiy V.I.* Fluorescence time-resolved macroimaging. Opt Lett. 2018; 43 (13): 3152–3155. DOI: 10.1364/OL.43.003152.
15. *Berezin M.Y., Achilefu S.* Fluorescence lifetime measurements and biological imaging. Chem Rev. 2010; 110 (5): 2641–2684. DOI: 10.1021/cr900343z.
16. *Shcheslavskiy V.I., Shirmanova M.V., Dudenkova V.V., Lukyanov K.A., Gavrina A.I., Shumilova A.V.* Fluorescence time-resolved macroimaging. Opt Lett. 2018; 43 (13): 3152–3155. DOI: 10.1364/OL.43.003152.
17. *Новосельская Н.А.* Периодизация морфологических изменений нервного аппарата кожи после травмы спинного мозга в эксперименте. Дневник науки. 2020; 5: 5–15.
18. *Минаков А.Н.* Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс. Acta Naturae. 2018; 3: 38–47.
19. *Chang S.H., Song N.J., Choi J.H., Yun U.J., Park K.W.* Mechanisms underlying UCP1 dependent and independent adipocyte thermogenesis. Obes Rev. 2019; 20 (2): 241–251. DOI: 10.1111/obr.12796.
20. *White A.R., Werner C.M., Holmes G.M.* Diminished enteric neuromuscular transmission in the distal colon following experimental spinal cord injury. Exp Neurol. 2020; 33 (1): 113–127. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113377.

Поступила в редакцию 04.02.2025; принята 16.06.2025.

Автор

Балеев Михаил Сергеевич – кандидат медицинских наук, хирург – консультант хирургического отделения, ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 7 имени Е.Л. Березова». 603011, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, 66а; e-mail: baleev_ms@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>.

Образец цитирования

Балеев М.С. Сравнение метаболических процессов в тканях тонкой и толстой кишок в остром периоде спинальной травмы по данным флуоресцентного время-разрешенного имиджинга FLIM. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 108–117. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-108-117.

COMPARISON OF METABOLIC PROCESSES IN SMALL AND LARGE INTESTINE TISSUES IN THE ACUTE SPINAL INJURY ACCORDING TO FLUORESCENCE LIFETIME IMAGING MICROSCOPY (FLIM)

M.S. Baleev

City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia

Intestinal dysfunction plays a crucial role in the developing of early and late complications in patients with spinal injury. Intestinal dysfunction can lead to metabolic imbalances like maldigestion, malabsorption, and intestinal dyskinesia. The study of metabolic processes in the tissues of the intestinal tube against the spinal cord injury can help to treat enteral and colonic insufficiency and reduce the number of surgical complications.

The objective of the study is to examine the dynamics of metabolic processes in the tissues of the small and large intestines in acute spinal cord injury.

Materials and Methods. The experiment was performed on laboratory animals, Wistar rats (n=22). Spinal cord injury was reproduced by complete transection of the spinal cord at the level of the Th5-Th6 vertebrae. The dynamics of cellular metabolism were assessed at different time intervals during the development of post-traumatic disease in vivo using fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) based on autofluorescence in the spectral channel of the metabolic cofactor NAD(P)H.

Results. The acute spinal cord injury is accompanied by changes in endogenous autofluorescence of the serous membrane tissues in the small and large intestines. A decrease in the activity of metabolic processes and their catabolic orientation are noted in the small intestine. On the contrary, metabolic processes intensify over time in the large intestine

Conclusion. For the first time an in vivo experiment showed that the acute spinal injury was accompanied by a disruption of metabolic processes in the intestinal tissues. Fundamental multidirectionality was observed. Thus, a more balanced approach is necessary to combat intestinal failure in patients with acute traumatic spinal cord disease.

Key words: spinal cord injury, spinal cord, small intestine, large intestine, autofluorescence, FLIM, metabolism, catabolism, sarcopenia, energy metabolism.

The work was supported by the staff of Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Nizhny Novgorod): E.B. Kiseleva, M.V. Shirmanova, V.I. Shcheslavsky, N.D. Gladkova, M.A. Sirotkina, M.G. Ryabkov and the Russian Science Foundation (project No. 19-75-10096).

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Blanke E.N., Holmes G.M., Besecker E.M. Altered physiology of gastrointestinal vagal afferents following neurotrauma. *Neural Regen Res.* 2021; 16 (2): 254–263. DOI: 10.4103/1673-5374.290883.
2. Steensgaard R., Bonne S., Wojke P., Kasch H. SCI-SCREEN: A More Targeted Nutrition Screening Model to Detect Spinal Cord-Injured Patients at Risk of Malnutrition. *Rehabil Nurs.* 2019; 44 (1): 11–19. DOI: 10.1097/rnj.000000000000108.
3. Frasuńska J., Tederko P., Wojdasiewicz P., Mycielski J., Turczyn P., Tarnacka B. Compliance with prescriptions for wheelchairs, walking aids, orthotics, and pressure-relieving devices in patients with traumatic spinal cord injury. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; 56 (2): 160–168. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05920-3.
4. Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as a factor regulating the activity of the enteric and central nervous system. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2017; 27 (5): 11–19.
5. Ivanova G.E., Krylova V.V., Tsykunova M.B., Polyayeva B.A. *Rehabilitation of patients with traumatic spinal cord disease.* M.: JSC "Moscow textbooks and Carto-lithography"; 2010. 640.
6. Sirota G.G. Kishechnaya i nutritivnaya nedostatochnost' pri oslozhnennoy travme sheynogo otdela pozvochnika [Intestinal and nutritional failure in complicated cervical spine injury]. *Politravma.* 2018; 3: 18–27 (in Russian).

7. Braun K., Oeckl J., Westermeier J., Li Y., Klingenspor M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *J Exp Biol.* 2018; 2 (1): 23–31. DOI: 10.1242/jeb.165381.
8. Calcagno M. The Thermic Effect of Food: A Review. *J Am Coll Nutr.* 2019; 38 (6): 547–551. DOI: 10.1080/07315724.2018.1552544.
9. Migliavacca E., Tay S.K.H., Patel H.P., Sonntag T., Civiletto G., McFarlane C. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 58–68. DOI: 10.1038/s41467-019-13694-1.
10. Guralnik J.M., Feige J.N., Singh A., Fielding R.A. Nutritional Mediators of Cellular Decline and Mitochondrial Dysfunction in Older Adults. *Geriatrics (Basel).* 2021; 6 (2): 37–46. DOI: 10.3390/geriatrics6020037.
11. Hagenbach U., Luz S., Ghafoor N. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2007; 45 (8): 551–562. DOI: 10.1038/sj.sc.3101982.
12. Rodriguez G.M., Gater D.R. Neurogenic Bowel and Management after Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022; 12 (7): 1141–1158. DOI: 10.3390/jpm12071141.
13. Datta R., Heaster T.M., Sharick J.T., Gillette A.A., Skala M.C. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications. *J Biomed Opt.* 2020; 25 (7): 1–23. DOI: 10.1117/1.JBO.25.7.071203.
14. Shcheslavskiy V.I. Fluorescence time-resolved macroimaging. *Opt Lett.* 2018; 43 (13): 3152–3155. DOI: 10.1364/OL.43.003152.
15. Berezin M.Y., Achilefu S. Fluorescence lifetime measurements and biological imaging. *Chem Rev.* 2010; 110 (5): 2641–2684. DOI: 10.1021/cr900343z.
16. Shcheslavskiy V.I., Shirmanova M.V., Dudenkova V.V., Lukyanov K.A., Gavrina A.I., Shumilova A.V. Fluorescence time-resolved macroimaging. *Opt Lett.* 2018; 43 (13): 3152–3155. DOI: 10.1364/OL.43.003152.
17. Novosel'skaya N.A. Periodizatsiya morfologicheskikh izmeneniy nervnogo apparata kozhi posle travmy spinnogo mozga v eksperimente [Periodization of morphological changes in the skin nervous apparatus after spinal cord injury in experiment]. *Dnevnik nauki.* 2020; 5: 5–15 (in Russian).
18. Minakov A.N. Eksperimental'noe modelirovanie travmy spinnogo mozga u laboratornykh kryes [Experimental modeling of spinal cord injury in laboratory rats]. *Acta Naturae.* 2018; 3: 38–47 (in Russian).
19. Chang S.H., Song N.J., Choi J.H., Yun U.J., Park K.W. Mechanisms underlying UCP1 dependent and independent adipocyte thermogenesis. *Obes Rev.* 2019; 20 (2): 241–251. DOI: 10.1111/obr.12796.
20. White A.R., Werner C.M., Holmes G.M. Diminished enteric neuromuscular transmission in the distal colon following experimental spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2020; 33 (1): 113–127. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113377.

Received February 04, 2025; accepted June 16, 2025.

Information about the author

Baleev Mikhail Sergeevich, Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon – Consultant, Surgical Department, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov. 603011, Russia, Nizhny Novgorod, Oktyabrskoy Revolyutsii St., 66a; e-mail: baleev_ms@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>.

For citation

Baleev M.S. Sravnenie metabolicheskikh protsessov v tkanyakh tonkoy i tolstoy kishok v ostrom periode spinal'noy travmy po dannym fluorestsennogo vremya-razreshennogo imidzhinga FLIM [Comparison of metabolic processes in small and large intestine tissues in the acute spinal injury according to fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM)]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2025; 3: 108–117. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-108-117 (in Russian).

УДК [616-72+616.34-073.75]616.136.46
DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-118-129

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБОККЛЮЗИИ УСТЬЯ КРУПНОЙ ТОЩЕКИШЕЧНОЙ ВЕТВИ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ ПРИСТЕНОЧНОГО ТРОМБОЗА

О.А. Окорочков, А.И. Цирульников, М.В. Березюк, Т.О. Окорочкова

ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова», г. Керчь, Россия

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) является причиной около 0,09-0,2 % случаев всех экстренных госпитализаций в отделения хирургического профиля. Данное заболевание при несвоевременных диагностике и лечении характеризуется высоким уровнем летальности (в пределах 30–70 %). Исследования последних лет продемонстрировали преимущества эндоваскулярного вмешательства перед традиционным открытым подходом: отмечены уменьшение показателей смертности, частоты обоснованных резекций кишечника, потребности в полном парентеральном питании, высокий уровень трехлетней выживаемости (25 %) и низкий риск повторного возникновения симптомной ишемии.

В работе представлен клинический случай ОМИ, вызванной субокклюзией устья крупной тощейкишечной ветви верхней брыжеечной артерии (ВБА) на фоне пристеночного тромбоза. На основании данных диагностической лапароскопии исключен интестинальный некроз. Верификация диагноза осуществлена посредством мультиспиральной компьютерной томографии брюшного отдела аорты с внутривенным болюсным контрастированием. В условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения произведена ангиография ВБА, транслуминальная баллонная ангиопластика устья крупной тощейкишечной артерии и устья подвздошно-ободочной артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан под наблюдение хирурга по месту жительства.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в области интенсивной терапии ОМИ уровень летальности среди пациентов данной категории остается стабильно высоким. Для получения положительного результата лечения больных острыми сосудистыми заболеваниями кишечника необходим междисциплинарный подход с привлечением широкого круга специалистов, в частности хирургов, специалистов по рентггенэндоваскулярной диагностике и лечению, анестезиологов-реаниматологов. Описанный клинический случай является показательным примером успешной работы мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: мезентериальный тромбоз, острая мезентериальная ишемия, верхняя брыжеечная артерия, рентггенэндоваскулярное лечение, баллонная ангиопластика.

Введение. Согласно данным современной литературы острая мезентериальная ишемия (ОМИ) является причиной около 0,09–0,2 % случаев всех экстренных госпитализаций в отделения хирургического профиля [1]. При этом риск развития данного состояния возрастает у пациентов пожилого (60–74 года) и более старшего возраста, что объясняется выраженной коморбидностью, особенно кардиальных и онкологических заболеваний. Так, в возрастной группе старше 70 лет число пациентов с ОМИ достигает 10 % от всех больных

с острой хирургической патологией органов брюшной полости [2].

Известно, что текущая глобальная заболеваемость сосудистыми болезнями кишечника и смертность от них составляют 8,11 на 100 тыс. случаев в год и 1,26 на 100 000 смертей в год, т.е. уровень смертности равняется 15,5 % [3].

По данным различных авторов, показатели смертности при несвоевременных диагностике и лечении ОМИ варьируют в пределах 30–70 % [4]. Отмечается, что исход лечения напрямую зависит от срока постановки диагноза. Так, при

выявлении ОМИ в первые 12 ч от начала заболевания смертность составляет 30 %, а спустя 24 ч она достигает 90 % [2].

Сложность распознавания ОМИ обусловлена в первую очередь неспецифической клинической картиной [1, 5] и отсутствием верифицированных предикторов развития острой ишемии кишечника [4]. Также не существует и универсальных лабораторных маркеров заболевания [5]. Золотым стандартом диагностики ОМИ является компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) брюшного отдела аорты и ее ветвей (чувствительность и специфичность метода составляют 85–98 % и 91–100 % соответственно) [1, 6].

В настоящее время на смену традиционной открытой методике лечения ОМИ пришла эндоваскулярная хирургия. Проведенные исследования, как зарубежные [7, 8], так и отечественные [9, 10], продемонстрировали преимущество эндоваскулярного метода перед традиционным открытым подходом: отмечено уменьшение показателей смертности, частоты обоснованных резекций кишечника [7] и потребности в полном парентеральном питании. Более того, выбор эндоваскулярного вмешательства в качестве исходной стратегии лечения ассоциировался с высоким уровнем трехлетней выживаемости (25 %) и низким риском повторного возникновения симптомной ишемии [11].

При этом стоит отметить, что тематика ОМИ в отечественной литературе представлена достаточно поверхностно – описанием нескольких отдельных случаев заболевания [9, 10] и результатами немногочисленных исследований. Это объясняется как невозможностью проведения крупных проспективных исследований ввиду низкой встречаемости патологии, так и отсутствием повсеместной доступности необходимых методов диагностики и лечения [4]. Как следствие, несмотря на очевидный прогресс, за последние годы не отмечается значительного снижения смертности от острых сосудистых заболеваний кишечника [12].

С учетом всего вышесказанного описание клинических случаев представляет большой

интерес как с точки зрения осуществления диагностического поиска, так и с точки зрения выбора оптимальной тактики лечения.

Приводим клинический случай успешного рентгенэндоваскулярного лечения ОМИ, вызванной субокклюзией устья крупной тощекишечной ветви верхней брыжеечной артерии (ВБА) на фоне пристеночного тромбоза.

Описание клинического случая. Пациент Г., 78 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова», осмотрен дежурным хирургом, госпитализирован экстренно в хирургическое отделение с предварительным клиническим диагнозом абдоминального ишемического синдрома.

Анамнез заболевания и жалобы

Считает себя больным в течение около 24 ч, когда на фоне полного благополучия появились выраженные боли в животе без четкой локализации и иррадиации, тошнота, однократный жидкий стул. Указанные симптомы возникли впервые. До момента вызова скорой медицинской помощи больной самостоятельно лекарств не принимал. На догоспитальном этапе фельдшером выполнена внутривенная инъекция 2 мл 2 % раствора дротаверина без значимого клинического эффекта.

Анамнез жизни

Профессиональная вредность в анамнезе отсутствует. Оперативные вмешательства отрицает. Наследственность не отягощена. Указания на перенесенную коронавирусную инфекцию в последние несколько недель в анамнезе отсутствуют, от коронавирусной инфекции не вакцинирован. Сопутствующая патология представлена анамнестически левосторонним омартрозом, артрозом левого акромиально-ключичного сочленения, аденомой простаты, гипертонической болезнью.

Объективный статус

Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное, пациент адекватен, ориентирован в пространстве и времени. Кожные покровы обычного цвета и влажности. Тургор кожи сохранен. Склеры чистые. В легких ды-

хание жесткое с двух сторон, патологические дыхательные шумы не прослушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 88 уд./мин, ритмичный. АД на обеих руках 140/90 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот не вздут, мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастальной, левой и правой подреберной областях. Притупление в отлогих местах брюшной полости не определяется, перистальтика вялая. Симптом Щеткина – Блюмберга отрицательный. Стул однократный жидкий, газы отходят плохо. Диурез достаточный. Периферических отеков нет.

Лабораторная диагностика

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый: эритроциты – $5,58 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 161 г/л, лейкоциты – $14,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $184 \times 10^9/л$, гематокрит – 47,4 %.

2. Общий (клинический) анализ мочи: рН – 5,0, удельный вес – 1025 г/л, протеинурия – 0,1 г/л, в остальном без особенностей.

3. Определение группы крови и резус-фактора: О (I) Rh (+) Kell (-) фенотип C-c+D+E+e+.

4. Развернутая коагулограмма: АЧТВ – 33,2 с, фибриноген А – 5,7 г/л, МНО – 1,14, ПТВ – 16,5 с, ПТИ – 89,4 %.

5. Анализ крови биохимический общетерапевтический: общий белок – 64,8 г/л, альбумин – 40 г/л, билирубин общий – 30,1 мкмоль/л,

билирубин прямой – 14,6 мкмоль/л, глюкоза – 9,1 ммоль/л, креатинин – 147,1 мкмоль/л, мочевины – 11,4 ммоль/л, АЛТ – 86,1 ЕД/л, АСТ – 25,3 ЕД/л, амилаза – 131,8 ЕД/л.

Инструментальное обследование

1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки. Заключение: очаговых и инфильтративных теней не выявлено; легочной рисунок усилен, тяжистый; корни уплотнены; синусы свободные; тень сердца не расширена.

2. УЗИ органов брюшной полости (комплексное). Заключение: УЗ-признаки хронического панкреатита, хронического холецистита, острой (толстокишечной) кишечной непроходимости.

3. Электрокардиография. Заключение: ритм синусовый, регулярный с ЧСС 82 уд./мин; ЭОС отклонена влево; вольтаж сохранен; ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка.

4. Обзорная рентгенография брюшной полости. Заключение: в вертикальном положении свободного газа под куполами диафрагмы не выявлено; единичные толстокишечные чаши Клойбера (рис. 1).

5. Обзорная рентгенография брюшной полости с пассажем сульфата бария ($BaSO_4$). Заключение: в желудке зонд, следы бария; в брюшной полости определяются тонкокишечные чаши Клойбера с барием; видны складки Керкрина; в ободочной кишке бария нет (рис. 2).



Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости

Fig. 1. Plain abdominal radiography



Рис. 2. Обзорная рентгенография брюшной полости с пассажем сульфата бария ($BaSO_4$)

Fig. 2. Plain abdominal radiography with barium sulfate ($BaSO_4$) passage

6. Мультиспиральная компьютерная томография брюшного отдела аорты с внутривенным болюсным контрастированием.

Описание: при КТ-ангиографии брюшной аорты и висцеральных ветвей определяется: брюшная аорта имеет нормальный ход и ветвление. Диаметр аорты в области ножек диафрагмы – 21 мм, в области отхождения почечных артерий – 13,5 мм, у бифуркации – 14 мм. На всем протяжении имеется циркулярное неравномерное пристеночное тромбирование. Стенки брюшной аорты и подвздошных артерий неравномерно кальцинированы. Чревный ствол имеет нормальный ход, ветвление, диаметр в устье – 3 мм. Селезеночная, общая пе-

ченочная, левая желудочная артерии патологически не изменены. ВБА отходит в типичном месте, имеет нормальный диаметр по кровотоку, в области разветвления на подвздошно-ободочную и тощекишечные артерии визуализируется дефект контрастирования (рис. 3–5) на протяжении около 18 мм. Нижняя брыжеечная артерия отходит в типичном месте, имеет нормальный диаметр по кровотоку. Почечные артерии, отходящие от аорты в типичном месте по одной с каждой стороны, имеют нормальный ход и деление, четкие и ровные контуры, диаметр их по кровотоку не изменен. Бифуркация аорты визуализируется на уровне L4–L5, конфигурация ее типичная.

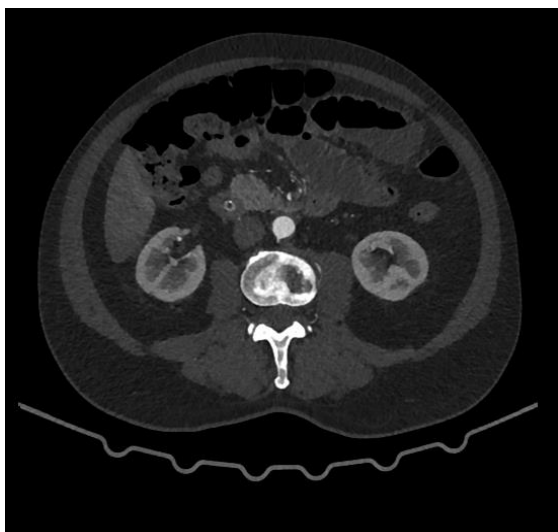


Рис. 3. КТ-ангиография. Аксиальный срез

Fig. 3. CT angiography. Axial section



Рис. 4. КТ-ангиография. Сагиттальный срез

Fig. 4. CT angiography. Sagittal section

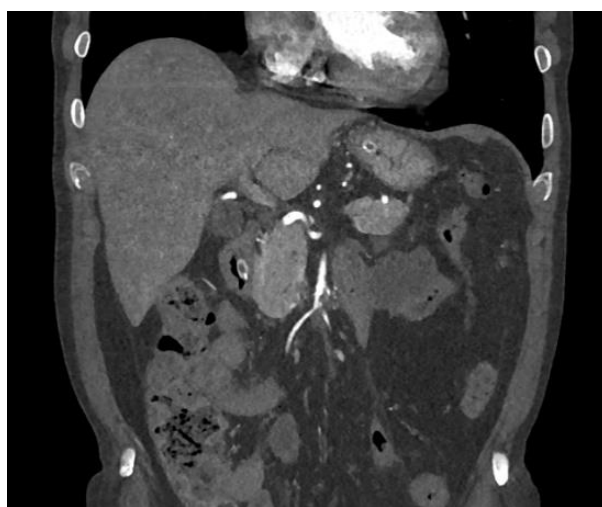


Рис. 5. КТ-ангиография. Фронтальный срез

Fig. 5. CT angiography. Frontal section

В зоне сканирования: в верхнем полюсе левой почки визуализируется неоднородное объемное образование, активно накапливающее внутривенный контраст в артериальную фазу, без контрастирования изоденсивно паренхиме, размерами 28×27×26 мм, умеренно локально инфильтрирована паранефральная клетчатка.

Заключение: КТ-картина атеросклероза брюшного отдела аорты и ее ветвей; субокклюзия ВБА. С учетом КТ-картины выявленное образование левой почки, вероятно, носит злокачественный характер (рекомендована консультация онколога).

Предоперационный диагноз

Основное заболевание: острый мезентериальный тромбоз.

Осложнения основного заболевания: некроз тонкого кишечника?

Сопутствующие заболевания: артроз левого плечевого сустава 1-й степени; артроз левого акромиально-ключичного сочленения 2-й степени; аденома простаты 2-й степени; гипертоническая болезнь III стадии 1-й степени риска IV (очень высокого); хроническая болезнь почек стадии С3а (СКФ по формуле СКД-ЕРІ 47,2 мл/мин); дислипидемия; гиперурикемия.

В связи с продолжительным сроком от возникновения симптомов заболевания принято решение о проведении диагностической лапароскопии в целях определения жизнеспособности тонкой кишки перед дальнейшим эндоваскулярным лечением.

Диагностическая лапароскопия

Под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентилиацией легких после инсуффляции в брюшную полость СО₂ введен при помощи троакара лапароскоп. При ревизии во всех отделах брюшной полости выпот не обнаружен. Печень, желчный пузырь без патологии. Доступные участки тонкого ки-

шечника на всем протяжении поддуты до 5–6 см, аперистальтичны, серозная оболочка блестящая. Ситуация расценена как ишемия тонкого кишечника, кишка признана жизнеспособной. Рана ушита. Наложена асептическая повязка.

Проведена консультация врача рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, по результатам которой принято решение о переводе больного в отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения на базе отделения № 2 ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова», где проведена рентгенэндоваскулярная реваскуляризация устья крупной тощекишечной ветви ВБА.

Ангиография ВБА, транслуминальная баллонная ангиопластика ВБА

На первом этапе рентгенэндоваскулярного вмешательства проведена селективная ангиография ВБА, по результатам которой выявлена окклюзия в среднем сегменте основного ствола ВБА; частичное заполнение постокклюзионных отделов коллатеральным кровотоком по внутри- и межсистемным анастомозам; субокклюзия устья крупной тощекишечной ветви на фоне пристеночного тромба; стеноз устья подвздошно-ободочной артерии 70–75 % (рис. 6).

Последовательно проведены транслуминальная баллонная ангиопластика устья крупной тощекишечной артерии и устья подвздошно-ободочной артерии баллонным катетером Ryurei 3,5×20 мм давлением 12 атмосфер.

Внутривенно введен раствор «Эноксапарин» в расчете 0,5 мг/кг (30 мг), внутрь «Клопидогрел» (300 мг). Проводниковый катетер МРА1 6F заведен в аорту и установлен в ВБА. Многократные попытки реканализации окклюзии среднего сегмента ВБА различными проводниками при поддержке диагностического катетера 4 F – без эффекта (рис. 7).



Рис. 6. Селективная ангиография верхней брыжеечной артерии

Fig. 6. Selective angiography of the superior mesenteric artery



Рис. 7. Транслюминальная баллонная ангиопластика верхней брыжеечной артерии

Fig. 7. Transluminal balloon angioplasty of the superior mesenteric artery

На контрольной ангиографии зона вмешательства без признаков экстравазации, диссекции, рекойлинга, тромбоза. Резидуальный сте-

ноз в устье тощекишечной ветви до 40 %. Скорость кровотока по артериям не снижена (рис. 8).



Рис. 8. Контрольная ангиография

Fig. 8. Control angiography

Послеоперационный диагноз

Основное заболевание: абдоминально-ишемический синдром; окклюзия ВБА по данным КТ-ангиографии; диагностическая лапароскопия от 02.12.2024; ангиография ВБА; транслуминальная балонная ангиопластика ВБА от 02.12.2024.

Сопутствующие заболевания: артроз левого плечевого сустава 1-й степени; артроз левого акромиально-ключичного сочленения 2-й степени; аденома простаты 2-й степени; гипертоническая болезнь III стадии 1-й степени риска IV (очень высокого); хроническая болезнь почек стадии С3а (СКФ по формуле СКД-ЕРІ 47,2 мл/мин); дислипидемия; гиперурикемия.

Послеоперационный период

После оперативного лечения больной переведен в хирургическое отделение ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова», где получал консервативное лечение: таблетки «Клопидогрел» 75 мг 1 раз в сутки, раствор «Эноксапарин» 0,1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки.

В раннем послеоперационном периоде больной отмечал отсутствие болевых ощущений, активизацию перистальтики.

На 2-е сут после операции у больного самостоятельный оформленный однократный стул.

На 4-е сут после операции произведено контрольное УЗИ органов брюшной полости. Заключение: визуализируется расширение петель тонкого и толстого кишечника, стенки уплотнены, перистальтика есть.

На 7-е сут послеоперационного периода больной выписан с заключительным диагнозом. Основное заболевание: абдоминально-ишемический синдром; окклюзия ВБА по данным КТ-ангиографии; диагностическая лапароскопия от 02.12.2024; ангиография ВБА; транслуминальная балонная ангиопластика ВБА от 02.12.2024. Сопутствующие заболевания: артроз левого плечевого сустава 1-й степени; артроз левого акромиально-ключичного сочленения 2-й степени; аденома простаты 2-й степени; гипертоническая болезнь III стадии 1-й степени риска IV (очень высокого);

хроническая болезнь почек стадии С3а (СКФ по формуле СКД-ЕРІ 47,2 мл/мин); дислипидемия; гиперурикемия.

Пациенту при выписке даны следующие рекомендации:

1. Наблюдение у хирурга по месту жительства.

2. Консультация сосудистого хирурга ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко».

3. С учетом отсутствия у больного фибрилляции предсердий в анамнезе, а также «случайной находки» на КТ-ангиографии (образование левой почки, подозрительное на злокачественное), являющейся одной из возможных причин тромбообразования, больному в рамках профилактики повторных эпизодов ОМИ рекомендованы консультация и дообследование у онколога по месту жительства.

4. Наблюдение терапевта, кардиолога по месту жительства. Коррекция антигипертензивной терапии.

5. Таблетки «Клопидогрел» 75 мг 1 раз в сутки длительно.

6. Таблетки «Бисопролол» 5 мг утром натощак под контролем артериального давления, частоты пульса длительно.

7. Таблетки «Периндоприл» 5 мг утром натощак под контролем артериального давления длительно.

Согласно данным, полученным из региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед», в течение 2 мес., прошедших с момента выписки из стационара, больной обследуется по поводу образования левой почки, с жалобами на боли в животе за медицинской помощью (амбулаторной, стационарной) не обращался.

Обсуждение. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в области интенсивной терапии ОМИ уровень летальности среди пациентов данной категории остается стабильно высоким [12]. Потенциальными проблемами при разработке оптимальной стратегии лечения являются отсутствие единых протоколов ведения больных с острыми сосудистыми заболеваниями кишечника, утвержденными клиническими рекомендациями по данной но-

зологии, недостаточная материально-техническая обеспеченность медицинских учреждений и ограниченная доступность рентгенэндоваскулярной хирургии.

Действительно, в большинстве случаев ранняя и эффективная диагностика является затруднительной, особенно в условиях стационаров первого, второго уровней организации оказания медицинской помощи, что обусловлено неспецифической клиникой, ранними сроками развития некроза кишки вследствие ишемии и поздним первичным обращением больных, отсутствием типичных проявлений в лабораторных анализах. Очевидно, что внедрение современных методик визуализации, повышение осведомленности медицинских работников о данной патологии, увеличение числа больных, подвергшихся ранней малоинвазивной реваскуляризации, в перспективе позволят улучшить прогноз у пациентов с ОМИ [13].

Стоит отметить, что для достижения положительного результата необходим междисциплинарный подход с привлечением широкого круга специалистов [14]. Описанный клинический случай успешного рентгенэндоваскулярного лечения острой мезентериальной ишемии, вызванной субокклюзией устья крупной тощей кишечной ветви ВБА на фоне пристеночного тромбоза, является ярким примером успешной работы мультидисциплинарной команды.

Заключение. Описанный клинический случай является примером того, как раннее рентгенэндоваскулярное вмешательство позволило пациенту с потенциально инкурабельным заболеванием, благоприятным исходом которого в практике считается сегментарная резекция тонкого кишечника, без ухудшения качества жизни выписаться из хирургического отделения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Околоков О.А., Цирульников А.И., Березюк М.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Околоков О.А., Околокова Т.О.

Анализ и интерпретация данных: Околоков О.А., Цирульников А.И., Березюк М.В., Околокова Т.О.

Написание и редактирование текста: Околоков О.А., Околокова Т.О.

Литература

1. Галютдинова Л.Э., Басек И.В., Карпова Д.В., Марукян Н.В., Наседкин Д.Б., Боршевецкая А.А., Егорова В.С., Лукин М.В. Возможности КТ-ангиографии в диагностике острого мезентериального тромбоза: клиническое наблюдение. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3 (1): 124–131. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-124-131.
2. Подолужный В.И., Старцев А.Б., Радионов И.А. Острая мезентериальная ишемия: современный взгляд на проблему. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023; 8 (1): 101–108. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-101-108.
3. Giuseppe L., Camilla M., Fabian S.G. Large-scale epidemiological data on vascular disorders of the intestine. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2020; 55 (5): 621–625. DOI: 10.1080/00365521.2020.1752300.
4. Семенова Т.Н., Никонов А.М., Сметкин А.А., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Проспективное международное исследование острой мезентериальной ишемии AMESI: результаты центра в Архангельске. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024; 21 (3): 34–41. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-34-41.
5. Soltanzadeh-Naderi Y., Reintam Blaser A., Björck M., Nuzzo A., Starkopf J., Forbes A., Murruste M., Tamme K., Talving P., Voomets A.L., Koitmäe M., Bala M., Bodnar Z., Casian D., Demetrashvili Z., D'Oria M., Dúran Muñoz-Cruzado V., Fuglseth H., Itzhaki M.H., Hess B., Kase K., Lein K., Lindner M., Loudet C.I., Mole D.J., Saar S., Scheiterle M., Voon K., Tverring J., Acosta S.; AMESI Investigators Collaborators. Diagnostic Performance of Clinical and Routine Laboratory Data in Acute Mesenteric

- Arterial Occlusion – An International Multicenter Study. *Diagnostics*. 2024; 14 (23): 2705. DOI: 10.3390/diagnostics14232705.
6. Satyam S., Kose S., Singh S., Prakash A., Garg A. Multidetector Computed Tomography Angiography Role in Diagnosing Superior Mesenteric Arteriovenous Fistula with Superior Mesenteric Vein Thrombosis: A Case Report. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2022; 12 (2): 98–101. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1380.
 7. Naazar A.A., Omair A., Chu S.H., Keane K.G., Weber D.G. A shifting trend towards endovascular intervention in the treatment of acute mesenteric ischemia. *Cureus*. 2021; 13 (10): e18544. DOI: 10.7759/cureus.18544.
 8. Beaulieu R.J., Arnaoutakis K.D., Abularrage C.J., Efron D.T., Schneider E., Black J.H. 3rd. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2014; 59: 159–164. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.06.084.
 9. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Халилова Т.А.к., Городничев К.И., Пахомов М.А. Лечение мезентериального тромбоза в аспекте ранней тромбэктомии из брыжеечной артерии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 303–311. DOI: 10.23888/HMJ202082303-311.
 10. Чернооков А.И., Кузнецов М.Р., Атаян А.А., Тюрин И.Н., Алимов А.Н., Агасян Г.А. Эндоваскулярная хирургия при лечении больных с острым нарушением мезентериального кровообращения в стадии ишемии кишки. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25 (1): 67–73. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-6-36-40.
 11. Altintas Ü., Lawaetz M., de la Motte L., Riazi H., Lönn L., Lindh M., Sillesen H., Eiberg J. Endovascular Treatment of Chronic and Acute on Chronic Mesenteric Ischaemia: Results from a National Cohort of 245 Cases. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021; 61 (4): 603–611. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.01.003.
 12. Kase K., Reintam Blaser A., Tamme K., Mändul M., Forbes A., Talving P., Murruste M. Epidemiology of acute mesenteric ischemia: a population-based investigation. *World J. Surg*. 2023; 47 (1): 173–181. DOI: 10.1007/s00268-022-06805-5.
 13. Chou E.L., Wang L.J., McLellan R.M., Feldman Z.M., Latz C.A., LaMuraglia G.M., Clouse W.D., Eagleton M.J., Conrad M.F. Evolution in the Presentation, Treatment, and Outcomes of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. 2021; 74: 53–62. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.01.116.
 14. Костенко Н.В., Исаева В.Ю., Кушалаков А.М., Мустафаев З.И., Янпольский А.С. Мезентериальная ишемия: особенности различных методов диагностики и лечения. *Астраханский медицинский журнал*. 2024; 19 (1): 17–28. DOI: 10.17021/1992-6499-2024-1-17-28.

Поступила в редакцию 13.02.2025; принята 20.06.2025.

Авторский коллектив

Окороков Олег Александрович – врач-хирург, ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова». 298302, Россия, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1; e-mail: okorokov.oleg@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4176-8565>.

Цирульников Андрей Игоревич – врач-хирург рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова». 298302, Россия, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1; e-mail: kesssh113@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-3589-7918>.

Березюк Максим Витальевич – врач-хирург рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова». 298302, Россия, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1; e-mail: max_seb@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-2401-3669>.

Окорокова Татьяна Олеговна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова». 298302, Россия, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1; e-mail: petr_ugadaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

Образец цитирования

Окороков О.А., Цирульников А.И., Березюк М.В., Окорокова Т.О. Клинический случай успешного рентгенэндоваскулярного лечения субокклюзии устья крупной тощекишечной ветви верхней брыжеечной артерии на фоне пристеночного тромбоза. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 3: 118–129. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-118-129.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL X-RAY ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY LARGE JEJUNAL BRANCH SUBOCCLUSION IN PATIENT WITH MURAL THROMBOSIS

O.A. Okorokov, A.I. Tsirul'nikov, M.V. Berezyuk, T.O. Okorokova

Kerch Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Kerch, Russia

Acute mesenteric ischemia (AMI) accounts for approximately 0.09–0.2 % of all emergency hospitalizations in surgical departments. If not diagnosed and treated in a timely manner, the disease is characterized by a high mortality rate (30–70 %). Recent studies have demonstrated the advantages of endovascular intervention over the traditional open approach. The researches note a decrease in mortality rates, frequency of valid intestinal resections, need for total parenteral nutrition, high three-year survival rates (25 %), and low risks of recurrent symptomatic ischemia.

The paper presents a clinical case of AMI caused by superior mesenteric artery (SMA) large jejunal branch subocclusion in a patient with mural thrombosis. Based on the data of diagnostic laparoscopy, intestinal necrosis was excluded. The diagnosis was verified by abdominal aorta multispiral computed tomography with intravenous bolus contrast. SMA angiography, transluminal balloon angioplasty of the orifice of the large jejunal artery and the orifice of the ileocolic artery in the Department of X-ray Surgical Diagnostics and Treatment. The postoperative period was uneventful. The patient was discharged under the follow-up care of a surgeon in the home area.

Despite the recent advances in AMI intensive care, the mortality rate among patients remains consistently high. To achieve a positive result in the treatment of patients with acute vascular bowel diseases, an interdisciplinary approach is needed involving a wide range of specialists, in particular surgeons, specialists in X-ray endovascular diagnostics and treatment, and anesthesiologists-resuscitators. The described clinical case is an example of successful multidisciplinary team work.

Key words: mesenteric thrombosis, acute mesenteric ischemia, superior mesenteric artery, X-ray endovascular treatment, balloon angioplasty.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Okorokov O.A., Tsirul'nikov A.I., Berezyuk M.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Okorokov O.A., Okorokova T.O.

Data analysis and interpretation: Okorokov O.A., Tsirul'nikov A.I., Berezyuk M.V., Okorokova T.O.

Text writing and editing: Okorokov O.A., Okorokova T.O.

References

1. Galyautdinova L.E., Basek I.V., Karpova D.V., Marukyan N.V., Nasedkin D.B., Borshevetskaya A.A., Egorova V.S., Lukin M.V. Vozmozhnosti KT-angiografii v diagnostike ostrogo mezenterial'nogo tromboza: klinicheskoe nablyudenie [CT angiography in the diagnosis of acute mesenteric thrombosis: a case report]. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny*. 2023; 3 (1): 124–131. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-124-131 (in Russian).
2. Podoluzhnyy V.I., Startsev A.B., Radionov I.A. Ostraya mezenterial'naya ishemiya: sovremennyy vzglyad na problemu [Acute mesenterial ischaemia: a contemporary view]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2023; 8 (1): 101–108. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-101-108 (in Russian).
3. Giuseppe L., Camilla M., Fabian S.G. Large-scale epidemiological data on vascular disorders of the intestine. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2020; 55 (5): 621–625. DOI: 10.1080/00365521.2020.1752300.
4. Semenkova T.N., Nikonov A.M., Smetkin A.A., Kuz'kov V.V., Kirov M.Yu. Prospektivnoe mezhdunarodnoe issledovanie ostroy mezenterial'noy ishemii AMESI: rezul'taty tsentra v Arkhangel'ske [The

- prospective multicenter observational study of acute mesenteric ischemia (AMeSI): the results of the Arkhangelsk center]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2024; 21 (3): 34–41. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-34-41 (in Russian).
5. Soltanzadeh-Naderi Y., Reintam Blaser A., Björck M., Nuzzo A., Starkopf J., Forbes A., Murruste M., Tamme K., Talving P., Voomets A.L., Koitmäe M., Bala M., Bodnar Z., Casian D., Demetrashvili Z., D'Oria M., Dúran Muñoz-Cruzado V., Fuglseth H., Itzhaki M.H., Hess B., Kase K., Lein K., Lindner M., Loudet C.I., Mole D.J., Saar S., Scheiterle M., Voon K., Tverring J., Acosta S.; AMESI Investigators Collaborators. Diagnostic Performance of Clinical and Routine Laboratory Data in Acute Mesenteric Arterial Occlusion – An International Multicenter Study. *Diagnostics*. 2024; 14 (23): 2705. DOI: 10.3390/diagnostics14232705.
 6. Satyam S., Kose S., Singh S., Prakash A., Garg A. Multidetector Computed Tomography Angiography Role in Diagnosing Superior Mesenteric Arteriovenous Fistula with Superior Mesenteric Vein Thrombosis: A Case Report. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2022; 12 (2): 98–101. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1380.
 7. Naazar A.A., Omair A., Chu S.H., Keane K.G., Weber D.G. A shifting trend towards endovascular intervention in the treatment of acute mesenteric ischemia. *Cureus*. 2021; 13 (10): e18544. DOI: 10.7759/cureus.18544.
 8. Beaulieu R.J., Arnaoutakis K.D., Abularrage C.J., Efron D.T., Schneider E., Black J.H. 3rd. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2014; 59: 159–164. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.06.084.
 9. Sergeev A.N., Morozov A.M., Kadykov V.A., Askerov E.M., Khalilova T.A.k., Gorodnichev K.I., Pakhomov M.A. Lechenie mezenterial'nogo tromboza v aspekte ranney trombektomii iz bryzhechnoy arterii [Treatment of mesenteric thrombosis in the aspect of early thrombectomy from the mesenteric artery]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 303–311. DOI: 10.23888/HMJ202082303-311 (in Russian).
 10. Chernookov A.I., Kuznetsov M.R., Atayan A.A., Tyurin I.N., Alimov A.N., Agasyan G.A. Endovaskulyarnaya khirurgiya pri lechenii bol'nykh s ostrym narusheniem mezenterial'nogo krovoobrashcheniya v stadii ishemii kishki [Endovascular surgery in treatment of patients with acute impairment of mesenteric circulation in the stage of intestinal ischemia]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019; 25 (1): 67–73. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-6-36-40 (in Russian).
 11. Altintas Ü., Lawaetz M., de la Motte L., Riazi H., Lönn L., Lindh M., Sillesen H., Eiberg J. Endovascular Treatment of Chronic and Acute on Chronic Mesenteric Ischaemia: Results from a National Cohort of 245 Cases. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021; 61 (4): 603–611. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.01.003.
 12. Kase K., Reintam Blaser A., Tamme K., Mändul M., Forbes A., Talving P., Murruste M. Epidemiology of acute mesenteric ischemia: a population-based investigation. *World J. Surg*. 2023; 47 (1): 173–181. DOI: 10.1007/s00268-022-06805-5.
 13. Chou E.L., Wang L.J., McLellan R.M., Feldman Z.M., Latz C.A., LaMuraglia G.M., Clouse W.D., Eagleton M.J., Conrad M.F. Evolution in the Presentation, Treatment, and Outcomes of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. 2021; 74: 53–62. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.01.116.
 14. Kostenko N.V., Isaeva V.Yu., Kushalakov A.M., Mustafaev Z.I., Yanpol'skiy A.S. Mezenterial'naya ishemiya: osobennosti razlichnykh metodov diagnostiki i lecheniya [Mesenteric ischemia: features of different methods of diagnosis and treatment]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2024; 19 (1): 17–28. DOI: 10.17021/1992-6499-2024-1-17-28 (in Russian).

Received February 13, 2025; accepted June 20, 2025.

Information about the authors

Okorokov Oleg Aleksandrovich, Surgeon, Kerch Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. 298302, Russia, Kerch, Zh. Dudnik St., 1; e-mail: okorokov.oleg@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4176-8565>.

Tsirul'nikov Andrey Igorevich, Surgeon (X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment), Kerch Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. 298302, Russia, Kerch, Zh. Dudnik St., 1; e-mail: kesssh113@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-3589-7918>.

Berezyuk Maksim Vital'evich, Surgeon (X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment), Kerch Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. 298302, Russia, Kerch, Zh. Dudnik St., 1; e-mail: max_seb@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-2401-3669>.

Okorokova Tat'yana Olegovna, Candidate of Science (Medicine), Cardiologist, Kerch Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. 298302, Russia, Kerch, Zh. Dudnik St., 1; e-mail: petr_ugadaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

For citation

Okorokov O.A., Tsirul'nikov A.I., Berezyuk M.V., Okorokova T.O. Klinicheskiy sluchay uspeshnogo rentgenendovaskulyarnogo lecheniya subokklyuzii ust'ya krupnoy toshchekishechnoy vetvi verkhney bryzhechnoy arterii na fone pristenochnoy tromboza [Clinical case of successful X-ray endovascular treatment of the superior mesenteric artery large jejunal branch subocclusion in patient with mural thrombosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2025; 3: 118–129. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-118-129 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.19

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-130-139

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТОДИКИ УПРАВЛЯЕМОГО ДЫХАНИЯ НА СИСТЕМУ ВЕГЕТАТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЦЕМ

А.К. Одегов, С.В. Булатецкий, М.Н. Присакару

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия

Методику управляемого дыхания с частотой 0,1 Гц можно использовать для коррекции работы системы вегетативного управления сердцем. После одного сеанса применения данной методики увеличивается напряженность работы регуляторных систем сердца, усиливается симпатическое влияние на сердечный ритм и значительно снижается стресс-индекс.

Цель. Оценка возможного влияния методики управляемого дыхания с частотой 0,1 Гц в минуту на СВУС, уровень стресса в организме человека и адаптацию к среде при однократном применении.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 студентов 3-го курса РязГМУ в возрасте 20–22 лет. Эксперимент проводился в три этапа: первый этап – сбор исходных данных, второй – выполнение теста Шульте, третий – управляемое дыхание с частотой 0,1 Гц. Длительность этапов составила 5 минут. На каждом из них осуществлялась запись кардиоинтервалограммы с последующей статистической обработкой и анализом некоторых показателей ВСР.

Результаты. Управляемое дыхание с частотой 0,1 Гц приводило к повышению активности систем, осуществляющих регуляцию ритма сердца (увеличение показателей ВСР: HR, SDNN, CV, TP, IC, ПАРС).росло влияние симпатического отдела (PHF снижался, PLF и индекс LF/HF повышались). Стресс-индекс резко снижался на третьем этапе.

Выводы. Методика управляемого дыхания с частотой 0,1 Гц при однократном применении существенно влияет на показатели работы СВУС: повышается активность регуляторных систем в организме, смещается баланс вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатических влияний, но при этом резко снижается стресс-индекс, что положительно влияет на адаптацию организма человека к условиям среды.

Ключевые слова: методика управляемого дыхания, система вегетативного управления сердцем, коррекция, стресс, адаптация.

Введение. Сердечный ритм является результатом взаимодействия двух контуров – управляющего и управляемого.

Управляющий контур имеет три уровня: уровень взаимодействия с внешней средой (отражает адаптивные возможности), уровень межсистемного гомеостаза (высшие вегетативные центры), уровень внутрисистемного гомеостаза (подкорковые центры, в т.ч. вазо-

моторный центр) [1]. Они базируются на симпатической части вегетативной нервной системы. Маркерами активности этого контура являются медленноволновые процессы в кардиореспираторной системе [2–4].

К управляемому контуру относятся блуждающие нервы, включая их ядра, и синусовый узел. Это элементы парасимпатической части вегетативной нервной системы

[1]. Данный контур является автономным, маркером его работы служит синусовая дыхательная аритмия.

Данная двухконтурная модель была разработана Р.М. Баевским и для определения предикторов регуляции сердечного ритма сохранила свою актуальность.

Отделы вегетативной нервной системы крайне редко находятся в балансе. Чаще наблюдается преобладание одного из них в вегетативной регуляции ритма сердца [2, 4].

При этом соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердце меняется под действием многих факторов, как внешних, так и внутренних (физическая активность, умственная деятельность, величина артериального давления, эндокринный статус, ритм дыхания и др.) [1, 3–6]. Некоторые из этих факторов можно изменять искусственно и тем самым целенаправленно воздействовать на уровень вегетативной регуляции работы сердечно-сосудистой системы.

Лабильность и взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов нервной системы отражают адаптивные резервы организма в целом. Изменение баланса отделов приводит к изменению уровня адаптации организма к условиям среды [2, 7, 8]. Данные изменения можно оценить при помощи показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Таким образом, на систему вегетативного управления сердцем (СВУС) постоянно воздействует большое количество факторов внешней и внутренней среды. СВУС подстраивается под воздействие с целью обеспечения адекватной ситуации работы сердечно-сосудистой системы. Но при этом изначально в СВУС наличествуют собственные автономные колебательные процессы [3, 4, 9, 10].

Другими словами, СВУС является автогенератором колебательных процессов, который находится под влиянием большой совокупности других ритмических процессов, происходящих в организме. В литературе имеются сведения о том, что в данной си-

стеме существует основной автоколебательный процесс с частотой 0,1 Гц (низкочастотный диапазон спектра). Колебательные процессы, происходящие вне СВУС, оказывают модулирующее влияние на автоколебательный процесс и определяют динамику изменений вегетативного фона организма [1, 4, 9, 11], что в свою очередь воздействует на адаптацию организма к условиям среды.

Значимость влияния внешних процессов на СВУС неодинакова. Одни ритмические процессы, происходящие в организме, сильно изменяют работу СВУС, другие вносят лишь «шумовую» составляющую в сердечный ритм [12, 13].

Так, например, ритм дыхания оказывает выраженное воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца. Это объясняется анатомической близостью сосудодвигательного и дыхательного центров. Они оба располагаются в продолговатом мозге, и между ними имеются нейронные синаптические связи, благодаря которым они взаимодействуют друг с другом [13–15]. При этом, если частота двух колебательных процессов в этих нервных центрах совпадет, может возникнуть эффект синхронизации. Тогда влияние одного центра на другой будет более выраженным. Другими словами, если подобрать параметры дыхательного ритма таким образом, чтобы они совпали по частоте с основным ритмом в СВУС, то произойдет синхронизация ритмических процессов и дыхательный центр будет оказывать выраженное влияние на вегетативную регуляцию сердца, что в свою очередь существенно изменит адаптивные возможности организма [12, 13].

В проведенном исследовании дыхание используется в качестве одного из факторов управления СВУС. Как уже было сказано выше, в СВУС частота основных ритмических процессов составляет 0,1 Гц. Параметры дыхательного ритма изменить несложно. Частоту и глубину дыхания человек может контролировать осознанно.

Существует множество методик управляемого дыхания. В данном исследовании испытуемым предлагалось дышать с частотой 6 раз

в минуту (что в пересчете составляет 0,1 Гц). Такое дыхание вызывало эффект синхронизации в СВУС. Вегетативное управление сердечным ритмом перестраивалось значительно, что можно было заметить в динамике изменений показателей ВСР [5, 7, 16].

Динамику показателей ВСР можно использовать в качестве предикторов эффекта влияния на вегетативную регуляцию сердца. Методика оценки ВСР заключается в математическом анализе последовательных рядов кардиоинтервалов [1, 3, 12, 13, 17], который выполняется автоматически при помощи аппаратно-программного комплекса. Изучение показателей ВСР позволяет оценить смещение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой, а также оценить степень напряжения регуляторных систем организма. Изменения показателей ВСР у каждого конкретного испытуемого носят индивидуальный характер, но представляется возможным отметить общую динамику.

Цель исследования. Оценить возможное влияние методики управляемого дыхания с частотой 6 раз в минуту на СВУС, уровень стресса в организме человека и адаптацию к среде при однократном применении.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 студентов 3-го курса РязГМУ в возрасте 20–22 лет. Эксперимент включал 3 этапа.

На первом этапе осуществлялся сбор исходных данных. Участник находился в положении сидя в состоянии покоя в течение 5 мин.

На втором этапе студент выполнял тест Шульте (испытывал умственную нагрузку) на компьютере при помощи АПК «Спортивная медицина». Время выполнения теста также ограничивалось 5 мин.

На третьем этапе участник применял методику управляемого дыхания с частотой

6 раз в минуту. Данный тип дыхания моделировался при помощи шкалы генератора HF-волн в программе ISCIM 6. Периоды вдоха и выдоха устанавливались в физиологическом соотношении. Студент дышал строго по этой шкале в течение 5 мин.

Всего у каждого студента при помощи АПК «Варикард-2,75» записывалось по три кардиоинтервалограммы (по одной на каждом этапе). Последующая математическая обработка полученных данных осуществлялась программным комплексом ISCIM 6. Данный метод позволил оценить показатели ВСР на разных этапах исследования.

Затем были выбраны те показатели, динамика и достоверность изменения которых были наиболее выраженными. При помощи них оценивалась величина эффекта влияния управляемого дыхания с частотой 6 раз в минуту на вегетативную регуляцию работы сердца и динамику адаптации к внешней среде.

Для статистической обработки полученных данных применялся облачный сервис StatTech v. 4.1.2 (ООО «Статтех», Россия).

Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовались средние арифметические величины (М) и стандартные отклонения (SD), 95 % ДИ.

Количественные показатели с ненормальным распределением представлены как медиана (Me) с нижним и верхним квартилями (Q1–Q3).

Описание количественных показателей в трех группах при ненормальном распределении осуществлялось методами Краскела – Уоллиса и Данна с поправкой Холма. Динамика показателей считалась статистически значимой при $p < 0,05$ [18].

Результаты и обсуждение. Данные, имевшие наибольшее значение, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Изменение показателей ВСР в зависимости от этапа исследования

Changes in HRV parameters according to trial milestone

Показатель ВСР HRV parameter	Этап 1 Stage 1	Этап 2 Stage 2	Этап 3 Stage 3	P
HR, уд./мин HR, bpm	78,99±11,80 (95 % ДИ 75,64–82,34)	84,18±12,15 (95 % ДИ 80,72– 87,63)	82,34±11,37 (95 % ДИ 79,11–85,57)	0,086
SDNN, мс SDNN, ms	56,87 [43,25; 69,57]	50,41 [40,05; 62,51]	93,42 [76,05; 116,62]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
CV, %	7,28 [6,44; 8,32]	6,87 [5,95; 8,10]	13,35 [10,95; 14,94]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
SI	98,35 [63,06; 167,42]	129,74 [85,64; 209,56]	54,65 [34,72; 85,00]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
TP, мс ² TP, ms ²	2248,95 [1267,89; 3660,54]	1916,77 [1369,45; 2730,49]	7715,88 [5232,41; 12057,76]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
PHF, %	46,07 [31,49; 55,23]	30,39 [24,24; 40,14]	11,52 [9,23; 15,63]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
PLF, %	38,28 [30,07; 47,81]	50,56 [39,30; 58,95]	83,17 [76,61; 87,51]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
LF/HF	0,84 [0,63; 1,47]	1,72 [1,13; 2,19]	6,88 [5,12; 9,67]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
IC	1,17 [0,81; 2,18]	2,29 [1,49; 3,13]	7,68 [5,40; 9,83]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001
ПАРС PRSA	4,00 [3,00; 5,00]	4,00 [3,00; 5,00]	7,50 [7,00; 8,00]	Рэтап 1 – этап 3 < 0,001 Рэтап 2 – этап 3 < 0,001

Примечание. HR (Heart Rate) – частота пульса, SDNN (Standard Deviation of NN intervals) – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, CV (Coefficient of Variation) – коэффициент вариации, SI (Stress Index) – стресс-индекс, TP (Total Power) – суммарная мощность спектра вариабельности сердечного ритма, PHF – (Very High Frequency) – мощность сверхнизкочастотного компонента вариабельности в процентах от суммарной мощности колебаний, PLF (Low Frequency) – мощность низкочастотного компонента вариабельности в процентах от суммарной мощности колебаний, LF/HF – отношение мощностей низкочастотного и высокочастотного компонентов, показывает соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, IC (Index of Centralization) – индекс централизации, ПАРС – показатель активности регуляторных систем.

Note. HR – heart rate, SDNN – standard deviation of NN intervals; CV – coefficient of variation; SI – stress index; TP – total power, PHF – pulsating high-frequency; PLF – prevalent low frequency; LF/HF – the quotient of the low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components of heart rate variability; IC – index of centralization; PRSA – parameter of regulatory system activity.

Табл. 1 отражает вариативные изменения показателей ВСР на трех этапах исследования. Динамика особенно заметна на третьем этапе, когда студенты получали задание дышать по шкале с частотой 6 раз в минуту.

Управляемое дыхание с частотой 0,1 Гц приводило к повышению активности систем, осуществляющих регуляцию ритма сердца.

Предикторное значение в данном случае носят такие показатели ВСР, как HR, SDNN, CV, TP, IC, ПАРС [1, 3, 4, 9].

Так, HR исходном состоянии составила 78,99±11,80 уд./мин (95 % ДИ 75,64–82,34). При выполнении теста Шульте отмечалось увеличение показателя – 84,18±12,15 уд./мин (95 % ДИ 80,72– 87,63), как и при использова-

нии методики управляемого дыхания с частотой 0,1 Гц – $82,34 \pm 11,37$ уд./мин (95 % ДИ 79,11–85,57).

Динамика SDNN характеризуется значительным повышением на 3-м этапе исследования. В исходном состоянии его значение равнялось 56,87 мс [43,25; 69,57], на 2-м этапе – 50,41 мс [40,05; 62,51]; а на 3-м – 93,42 мс [76,05; 116,62]. Данные изменения были достоверными: $p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$.

CV также значительно повышается на 3-м этапе. В исходном состоянии он был равен 7,28 % [6,44; 8,32], на 2-м – 6,87 % [5,95; 8,10], а на 3-м – 13,35 % [10,95; 14,94]. Эти изменения также были достоверными: $p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$.

Кроме того, на 3-м этапе происходит резко выраженное достоверное увеличение ТР. Так, на 1-м этапе данный показатель ВСР составлял $2248,95 \text{ мс}^2$ [1267,89; 3660,54]; на 2-м этапе – $1916,77 \text{ мс}^2$ [1369,45; 2730,49], а на фоне применения методики управляемого дыхания с частотой 0,1 Гц он резко возрастал до $7715,88 \text{ мс}^2$ [5232,41; 12057,76] ($p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$).

ИС демонстрирует аналогичные изменения. На 3-м этапе наблюдается его резкое увеличение (7,68 [5,40; 9,83]) по сравнению с 1-м (1,17 [0,81; 2,18]) и 2-м (2,29 [1,49; 3,13]) этапами ($p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$).

ПАРС на первых двух этапах практически не изменялся и равнялся 4 [3,00; 5,00]. А при использовании управляемого дыхания резко увеличивался до 7,50 [7,00; 8,00] ($p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$).

В СВУС росло влияние симпатического отдела. Предикторами являются показатели PNF, PLF, LF/HF [1, 3, 4].

Так, PNF постепенно снижался. В исходном состоянии он составлял 46,07 % [31,49; 55,23]. При выполнении студентами теста Шульте был равен 30,39 % [24,24; 40,14]. А при применении управляемого дыхания резко снизился до 11,52 % [9,23; 15,63]. Достоверность

этих изменений была высокой: $p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 1} - \text{этап 2}} = 0,001$.

Показатель PLF, напротив, значительно повышался. Его значения составили 38,28 % [30,07; 47,81], 50,56 % [39,30; 58,95] и 83,17 % [76,61; 87,51] на 1-м, 2-м и 3-м этапах соответственно ($p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$).

Индекс LF/HF с высокой достоверностью ($p_{\text{этап 1} - \text{этап 3}} < 0,001$, $p_{\text{этап 2} - \text{этап 3}} < 0,001$) повышался на 3-м этапе исследования. В исходном состоянии он был равен 0,84 [0,63; 1,47], на 2-м этапе – 1,72 [1,13; 2,19], а на 3-м – 6,88 [5,12; 9,67].

Стресс-индекс резко снижался на 3-м этапе и составлял 54,65 [34,72; 85,00], тогда как на первых двух этапах равнялся 98,35 [63,06; 167,42] и 129,74 [85,64; 209,56] соответственно ($p_{\text{этап 3} - \text{этап 1}} = 0,004$; $p_{\text{этап 3} - \text{этап 2}} = 0,002$). Такая динамика свидетельствует о положительном влиянии методики управляемого дыхания на организм в целом [1, 2, 9, 19, 20].

Данное сочетание изменений параметров СВУС оказывает благоприятное воздействие на организм человека, так как за счет увеличения напряжения регуляторных механизмов и изменения баланса вегетативной регуляции ритма сердца в сторону преобладания симпатических влияний уменьшается стресс-индекс, что в свою очередь положительно влияет на адаптацию организма человека к условиям среды.

Заключение. Модель управляемого дыхания с частотой 0,1 Гц при однократном применении существенно влияет на показатели работы СВУС: повышается активность регуляторных систем в организме, смещается баланс вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатических влияний, резко снижается стресс-индекс, что оказывает положительное воздействие на адаптацию организма человека к условиям среды.

Методику можно легко применять в ситуациях, когда требуется быстро снизить уровень стресса в организме (после физических и умственных нагрузок).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н.

Статистическая обработка данных: Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н.

Анализ и интерпретация данных: Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н.

Написание и редактирование текста: Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н.

Литература

1. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. Вестник аритмологии. 2001; 24: 65–83.
2. Анфилатов И.Ю., Буцко Д.А. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы спортсменов. Инновации и технологии в биомедицине. Владивосток; 2021: 313–315.
3. Кулагин П.А., Лапкин М.М., Трутнева Е.А. Особенности гемодинамики головного мозга и variability сердечного ритма у молодых мужчин при выполнении моделируемой когнитивной деятельности с неодинаковой результативностью. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023; 31 (1): 79–88. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109281.
4. Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M. Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function. Neuropsychobiology. 2019; 78 (1): 14–26. DOI: 10.1159/000495519.
5. Баранов Д.В. Применение видов дыхательной гимнастики для студентов основного отделения. Инновационные научные исследования. 2021; 10-1 (12): 165–172. DOI: 10.5281/zenodo.5595218.
6. Бирюкова Е.В., Василюк Н.А., Андрианов В.В. Гендерные особенности variability сердечного ритма и гемодинамического обеспечения учебной деятельности студентов. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019; 27 (2): 188–196. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272.
7. Классина С.Я. Гиповентиляционное дыхание как средство повышения адаптивности организма человека к интенсивной физической работе до отказа. Биомедицинская радиоэлектроника. 2022; 25 (2–3): 15–21. DOI: 10.18127/j15604136-202202-02.
8. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Патологические механизмы резистивного дыхания. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021; 29 (2): 219–226. DOI: 10.17816/PAVLOVJ34788.
9. Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M. Validity of commonly used heart rate variability markers of autonomic nervous system function. Neuropsychobiology. 2019; 78 (1): 14–26. DOI: 10.1159/000495519.
10. Koch C., Wilhelm M., Salzmann S. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. Psychological Medicine. 2019; 49 (12): 1948–1957. DOI: 10.1017/S0033291719001351.
11. Мальцев В.П., Говорухина А.А., Мальков О.А. Особенности variability сердечного ритма студентов в зависимости от пола и типа вегетативной регуляции. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2022; 8 (4): 126–135.
12. Song H.S., Lehrer P.M. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. Applied psychophysiology and biofeedback. 2003; 28 (1): 13. DOI: 10.1023/A:1022312815649.
13. Vaschillo E.G., Vaschillo B., Lehrer P.M. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. Applied psychophysiology and biofeedback. 2006; 31 (2): 129. DOI 10.1007/s10484-006-9009-3.
14. Селиверстова В.В., Налетов А.А. Реакция механизмов регуляции на произвольную гипервентиляцию у спортсменов. Итоговая науч.-практ. конф. проф.-преподават. состава Нац. гос. ун-та физ. культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, 2021 г., посвящ. Дню рос. Науки. СПб.; 2022: 50–52. DOI: 10.18720/SPBPU/2/id23-259.
15. Вагин Ю.Е., Классина С.Я., Фудин Н.А. Variability сердечного ритма при скоростно-силовой нагрузке спортсменов после гиповентиляционной тренировки. Спортивная медицина: наука и практика. 2022; 12 (2): 67–72. DOI: 10.47529/2223-2524.2022.2.5.

16. Вычегжанина Е.В., Мазуренко Е.А., Нижсевичко В.Н. Дыхательные практики в прикладной физической культуре как средство снятия стресса и улучшения когнитивных функций у студентов высшей школы. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2021; 7 (197): 52–56. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.
17. De Godoy M.F. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. J. Cardiology and Therapy. 2016; 10 (3): 528. DOI: 10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4.
18. Барсукова Л.А. Статистические методы анализа данных в решении практических задач. Устойчивость и трансформации развития экономических процессов: сб. материалов и докл. Междунар. науч.-практ. конф. науч.-пед. работников, магистрантов и студентов. Краснодар; 2022: 19–22.
19. Фудин Н.А., Классина С.Я., Пигарева С.Н. Гиповентиляционная тренировка и спортивная работоспособность. Вестник спортивной науки. 2020; 5: 23–26.
20. Кочеткова И.В., Фурсова Е.А. Индекс функциональных изменений в оценке адаптационного состояния коморбидных пациентов при включении в комплексную терапию триметазида. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020; 8 (1): 5–14. DOI: 10.23888/HMJ2020815-14.

Поступила в редакцию 21.01.2025; принята 09.06.2025.

Авторский коллектив

Одегов Алексей Константинович – ассистент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: a-odegov@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-3426-6732>.

Булатецкий Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: dr_bsv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6023-7523>.

Присакару Марина Николаевна – ассистент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: prisakarum@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-1287-5282>.

Образец цитирования

Одегов А.К., Булатецкий С.В., Присакару М.Н. Изучение влияния методики управляемого дыхания на систему вегетативного управления сердцем. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 130–139. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-130-139.

INFLUENCE OF CONTROLLED BREATHING TECHNIQUES ON HEART AUTONOMIC CONTROL SYSTEM

A.K. Odegov, S.V. Bulatetskiy, M.N. Prisakaru

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

A controlled breathing technique at a frequency of 0.1 Hz can be used to improve heart function. After a single session, the work of the cardiac regulatory systems increases, the sympathetic influence on heart rhythm is enhanced, and the stress index is significantly reduced.

The objective of the study is to evaluate the potential impact of a single-session controlled breathing technique (6 times per minute) on the heart autonomic control system, stress level in the human body, and environmental adaptation.

Materials and Methods. The study involved 50 third-year students of Ryazan State Medical University, aged 20–22. The experiment was conducted in three stages: collecting baseline data, passing the Schulte

test, and controlled breathing at a frequency of 0.1 Hz. Each stage lasted 5 minutes. A cardiointervalogram was recorded at each stage, followed by statistical processing and analysis of selected HRV parameters.

Results. Controlled breathing at a frequency of 0.1 Hz resulted in increased activity of the systems that regulate heart rate (increased parameters of HRV: HR, SDNN, CV, TP, IC, PRSA). Sympathetic influence increased (PHF decreased; PLF and LF/HF ratio increased). The stress index significantly decreased during the third stage.

Conclusion. A single session of controlled breathing at a frequency of 0.1 Hz significantly impacts the activity of the heart autonomic control system. It increases the activity of the regulatory systems in the body, shifts the balance of the autonomic nervous system toward a sympathetic overdrive, and significantly reduces the stress index, which positively impacts the body adaptation to environmental conditions.

Key words: controlled breathing technique, autonomic heart control system, correction, stress, adaptation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Odegov A.K., Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N.

Literature search, participation in the study, data processing: Odegov A.K.,

Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N.

Statistical data processing: Odegov A.K., Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N.

Data analysis and interpretation: Odegov A.K., Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N.

Text writing and editing: Odegov A.K., Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N.

References

1. Baevskiy R. M., Ivanov G. G., Chireykin L. V. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh system [Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems]. *Metodicheskie rekomendatsii. Vestnik aritmologii*. 2001; 24: 65–83 (in Russian).
2. Anfilatov I.Yu., Butsko D.A. Osobennosti vegetativnoy regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy sportsmenov [Characteristics of the cardiovascular system autonomic regulation in athletes]. *Innovatsii i tekhnologii v biomeditsine*. Vladivostok; 2021: 313–315 (in Russian).
3. Kulagin P.A., Lapkin M.M., Trutneva E.A. Osobennosti gemodinamiki golovno mozga i variabel'nosti serdechnogo ritma u molodykh muzhchin pri vypolnenii modeliruemoy kognitivnoy deyatel'nosti s neodinakovoy rezul'tativnost'yu [Peculiarities of brain hemodynamics and heart rhythm variability in young men in performing modeled cognitive activity with unequal effectiveness]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2023; 31 (1): 79–88. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109281 (in Russian).
4. Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M. Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function. *Neuropsychobiology*. 2019; 78 (1): 14–26. DOI: 10.1159/000495519.
5. Baranov D.V. Primenenie vidov dykhatel'noy gimnastiki dlya studentov osnovnogo otdeleniya [Application of types of respiratory gymnastics for students of the basic department]. *Innovatsionnye nauchnye issledovaniya*. 2021; 10-1 (12): 165–172. DOI: 10.5281/zenodo.5595218 (in Russian).
6. Biryukova E.V., Vasilyuk N.A., Andrianov V.V. Gendernye osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma i gemodinamicheskogo obespecheniya uchebnoy deyatel'nosti studentov [Gender peculiarities of heart rate variability and hemodynamic basis of students' educational activity]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019; 27 (2): 188–196. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272 (in Russian).
7. Klassina S.Ya. Gipoventilyatsionnoe dykhanie kak sredstvo povysheniya adaptivnosti organizma cheloveka k intensivnoy fizicheskoy rabote do otkaza [Hypoventilation breathing as a means of increasing the adaptability of the human body to intense physical work to failure]. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2022; 25 (2–3): 15–21. DOI: 10.18127/j15604136-202202-02 (in Russian).
8. Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Patofiziologicheskie mekhanizmy rezistivnogo dykhaniya [Pathophysiological mechanisms of resistive breathing]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2021; 29 (2): 219–226. DOI: 10.17816/PAVLOVJ34788 (in Russian).

9. Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M. Validity of commonly used heart rate variability markers of autonomic nervous system function. *Neuropsychobiology*. 2019; 78 (1): 14–26. DOI: 10.1159/000495519.
10. Koch C., Wilhelm M., Salzmann S. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine*. 2019; 49 (12): 1948–1957. DOI: 10.1017/S0033291719001351.
11. Mal'tsev V.P., Govorukhina A.A., Mal'kov O.A. Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma studentov v zavisimosti ot pola i tipa vegetativnoy regulyatsii [Peculiarities of students' heart rate variability depending on gender and type of vegetative regulation.]. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2022; 8 (4): 126–135 (in Russian).
12. Song H.S., Lehrer P.M. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2003; 28 (1): 13. DOI: 10.1023/A:1022312815649.
13. Vaschillo E.G., Vaschillo B., Lehrer P.M. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2006; 31 (2): 129. DOI 10.1007/s10484-006-9009-3.
14. Seliverstova V.V., Naletov A.A. Reaktsiya mekhanizmov regulyatsii na proizvod'nuyu giperventilyatsiyu u sportsmenov [Response of regulatory mechanisms to voluntary hyperventilation in athletes]. *Itogovaya nauch.-prakt. konf. prof.-prepodavat. sostava Nats. gos. un-ta fiz. kul'tury, sporta i zdorov'ya im. P.F. Lesgafta, Sankt-Peterburg, 2021 g., posvyashch. Dnyu ros. Nauki* [Final science-to-practice conference of the teaching staff of the P.F. Lesgaft National State University of Physical Education, Sports and Health, St. Petersburg, 2021, dedicated to the Day of Russian Science]. St. Petersburg; 2022: 50–52. DOI: 10.18720/SPBPU/2/id23-259 (in Russian).
15. Vagin Yu.E., Klassina S.Ya., Fudin N.A. Variabel'nost' serdechnogo ritma pri skorostno-silovoy nagruzke sportsmenov posle gipoventilyatsionnoy trenirovki [Heart rate variability during speed-strength load of athletes after hypoventilation training]. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. 2022; 12 (2): 67–72. DOI: 10.47529/2223-2524.2022.2.5 (in Russian).
16. Vychezhnina E.V., Mazurenko E.A., Nizhevenko V.N. Dykhatel'nye praktiki v prikladnoy fizicheskoy kul'ture kak sredstvo snyatiya stressa i uluchsheniya kognitivnykh funktsiy u studentov vysshey shkoly [Respiratory practices in applied physical education as a means of stress relief and improvement of cognitive functions of the higher school students]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2021; 7 (197): 52–56. DOI: 10.34835/issn.2308-1961 (in Russian).
17. De Godoy M.F. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. *J. Cardiology and Therapy*. 2016; 10 (3): 528. DOI: 10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4.
18. Barsukova L.A. Statisticheskie metody analiza dannykh v reshenii prakticheskikh zadach [Statistical methods of data analysis in solving practical problems]. *Ustoychivost' i transformatsii razvitiya ekonomicheskikh protsessov: sb. materialov i dokl. Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. nauch.-ped. rabotnikov, magistrantov i studentov* [Sustainability and transformation of economic processes development: Proceedings of the International science-to-practice conference of teaching staff, researchers, master's degree students and students]. Krasnodar; 2022: 19–22 (in Russian).
19. Fudin N.A., Klassina S.Ya., Pigareva S.N. Gipoventilyatsionnaya trenirovka i sportivnaya rabotosposobnost' [Hypoventilation training and athletic performance]. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2020; 5: 23–26 (in Russian).
20. Kochetkova I.V., Fursova E.A. Indeks funktsional'nykh izmeneniy v otsenke adaptatsionnogo sostoyaniya komorbidnykh patsientov pri vkluychenii v kompleksnuyu terapiyu trimetazidina [Index of functional changes in assessment of adaptation status of patients with comorbidity for inclusion of trimetazidine in complex therapy]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (1): 5–14. DOI: 10.23888/HMJ2020815-14 (in Russian).

Received January 21, 2025; accepted June 09, 2025.

Information about the authors

Odegov Aleksey Konstantinovich, Teaching Assistant, Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovolt'naya St., 9; e-mail: a-odegov@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-3426-6732>.

Bulatetskiy Sergey Vladislavovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'naya St., 9; e-mail: dr_bsv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6023-7523>.

Prisakaru Marina Nikolaevna, Teaching Assistant, Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'naya St., 9; e-mail: prisakarum@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-1287-5282>.

For citation

Odegov A.K., Bulatetskiy S.V., Prisakaru M.N. Izuchenie vliyaniya metodiki upravlyaemogo dykhaniya na sistemu vegetativnogo upravleniya serdtsem [Influence of controlled breathing techniques on heart autonomic control system]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 3: 130–139. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-130-139 (in Russian).

УДК 57.053.2

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-140-153

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ТОКСИНА MU-AGATOXIN-AA1A НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК

Е.С. Погодина, Е.В. Расторгуева, Е.В. Юрова, Д.Е. Сугак,
Д.А. Викторов, Ю.В. Саенко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Поиск диагностических процедур, позволяющих оценить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является актуальной задачей современной медицины. Помимо внешних воздействий и сопутствующих заболеваний, ишемическое повреждение обусловлено и генетическими факторами. Несмотря на активное использование в терапии препаратов, нацеленных на рецепторы-мишени, получено незначительное количество данных об оказании ими негативного влияния. Для решения проблемы предлагается использовать пептидные токсины членистоногих, обладающие избирательностью к ионным каналам клетки, химической, термической и биологической стабильностью, а также устойчивостью к протеазам.

*Цель. Изучение влияния токсина *mu-agatoxin-Aa1a* на профиль экспрессии генов *Scn5a*, *Scn4a*, *Caspa1c*, *Plce1*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orail1* в условиях модели ишемии/реперфузии.*

Материалы и методы. Использовалась клеточная культура H9C2. Модель ишемически-реперфузионного повреждения воспроизводилась путем инкубации клеток в среде с дефицитом глюкозы, сыворотки и кислорода (18 ч) и последующей инкубации в полной питательной среде (2 ч). Токсин вносили на начальном этапе реперфузии. Для его получения использовался твердофазный пептидный синтез. Экспрессия генов определялась с помощью ПЦР в реальном времени. Последовательность праймеров подбиралась в банке данных нуклеотидных последовательностей NCBI. Статистическая обработка осуществлялась в программе OriginPro 2018.

*Результаты. Токсин *mu-agatoxin-Aa1a* в концентрации 50 нМ в клеточной культуре H9C2 в условиях ишемии/реперфузии способствовал подавлению экспрессии генов *Scn4a*, *Caspa1c*, *Plce1*, *Orail1* и *Scn5a* и усилению экспрессии генов *Elavl1* и *Xiap*.*

*Выводы. Полученные результаты дают новое представление о внутриклеточных молекулярных механизмах, которые инициированы ишемически-реперфузионным повреждением. Токсин *mu-agatoxin-Aa1a*, оказывающий влияние на модуляцию экспрессии генов *Scn5a*, *Scn4a*, *Caspa1c*, *Plce1*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orail1*, может быть использован для целенаправленной регуляции основных звеньев патологической реакции.*

Ключевые слова: гены, уровень экспрессии генов, ишемия, реперфузия, пептидный токсин.

Введение. Несмотря на профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уровень смертности от них продолжает увеличиваться [1]. В связи с этим поиск новых диагностических процедур, позволяющих оценить риск появления и предотвратить развитие ССЗ, является одной из актуальных задач современной медицины.

Часто терапия ССЗ приводит к развитию ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), для которого характерна совокупность патологических процессов: возникновение оксидативного стресса, увеличение содержания внутриклеточного натрия, нарушение работы митохондрий и развитие апоптоза [2–4]. Появляется

все больше данных о том, что исход ИРП в большинстве случаев обусловлен генетическими факторами. Например, активация внутриклеточных сигнальных путей ERK1/2, JAK2/STAT3 и Akt/eNOS позволяет ингибировать оксидативный стресс и реперфузионный синдром миокарда [5, 6]. Внутриклеточный сигнальный путь NF-κB, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB, ингибирует путь Nrf2 ARE, способствующий развитию некроза, вызванного оксидативным стрессом и реперфузионным синдромом миокарда [7]. PHLDA3 ингибирует воспалительные реакции посредством влияния на сигнальный путь Akt/Nrf2 [8]. LRP6 предотвращает негативные

последствия реперфузионного синдрома миокарда за счет взаимодействия с продуктами генов *HSF1* и *GSK3β* [9]. На основании вышеизложенного перспективным способом борьбы с патологическими состояниями, которые инициированы ишемически-реперфузионным повреждением, является целенаправленная регуляция основных звеньев патологической реакции.

Изменения на разных уровнях (тканевом, клеточном, молекулярном), к которым относятся процесс некроза клеток, оксидативный стресс, воспаление, а также нейрогуморальная активация, являются ключевыми для ИРП. Как правило, при терапии ССЗ используют средства, направленные на регуляцию одного рецептора или молекулы [10]. Например, дофамин направлен на активацию адренорецептора (АР), а атенолол блокирует бета-2 адренорецептор (β -АР). Такие антиаритмические препараты, как верапамил, дилтиазем, позволяют блокировать ионные каналы. Дигоксин способствует ингибированию Na^+ , K^+ -АТФазы [11–14]. На внутриклеточные рецепторы воздействуют милринон и амринон, которые ингибируют фосфодиэстеразы. Левосимендан и пимомендан, ингибирующие фосфодиэстеразу V, оказывают влияние на чувствительность миофибрилл миокарда к Ca^{2+} [14].

Несмотря на активное использование указанных средств в терапии имеются сведения, которые подтверждают развитие их негативного влияния на рецепторы-мишени и сигнальные пути, в которых они задействованы [10, 15–17]. Для предотвращения подобных последствий можно использовать пептидные токсины членистоногих, особенностью которых является избирательность по отношению к одному из нескольких классов ионных каналов клетки [18]. Они обладают химической, термической и биологической стабильностью, а также устойчивостью к протеазам.

Цель исследования. Изучение влияния токсина *mu-agatoxin-Aa1a* на профиль экспрессии генов *Scn5a*, *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plce1*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orail1* в условиях модели ишемии/реперфузии.

Материалы и методы. В экспериментах использовали клеточную линию кардиомиоцитов крысы H9c2. Культура клеток H9c2 (CRL-1446) получена из American Type Culture

Collection. При подборе биоматериала было исключено влияние человеческого фактора. В соответствии с российским законодательством применение биоматериалов клеточных линий, необходимых для проведения научных исследований, согласования не требует.

Эксперименты проводили с культурами в логарифмической фазе роста. За 48 ч до эксперимента клетки культивировали в 6-луночных планшетах («ПанЭко», Россия) со средой ДМЕМ («ПанЭко», Россия), содержащей L-глутамин, 10 % эмбриональной бычьей сыворотки и 5 мкг/мл гентамицина, в концентрации 210 тыс. клеток на лунку. Инкубирование осуществляли при стандартных условиях (37 °C, 5 % CO_2 и 98 % влажности) в CO_2 -инкубаторе MCO-18AIC (Helicon, Япония).

Для проведения эксперимента планшеты с клетками поделены на 4 группы. В 1-й и 2-й группах клетки инкубировали при стандартных условиях. Во 2-ю группу добавлен токсин в конечной концентрации 50 нМ. Его добавляли за 2 ч до начала выделения нуклеиновых кислот. В 3-й и 4-й группах клетки инкубировали в условиях ишемии/реперфузии. Их помещали на 18 ч в CO_2 -инкубатор CB-53 (Binder, Германия) при атмосфере 5 % CO_2 и 1 % O_2 в среде ДМЕМ с 1 % эмбриональной бычьей сывороткой и глюкозой в концентрации 1 г/л (ишемия). Следующие 2 ч клетки инкубировались при атмосфере 5 % CO_2 и 18,6 % O_2 в среде ДМЕМ с 10 % эмбриональной бычьей сывороткой и глюкозой в концентрации 4,5 г/л (реперфузия). При этом в 4-ю группу добавлен токсин в конечной концентрации 50 нМ.

Для определения апоптоза использовали красители Yo-Pro 1 (1 мкМ), некроза – йодистый пропилий (1 мкМ), концентрации ионов натрия – ION NATRUM Green AM. Красители добавляли к клеткам и инкубировали в течение 20 мин при 37 °C. Результаты фиксировали с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Ti S (Nikon, Япония) и обрабатывали в программе ImageJ. Полученные данные представляли в виде относительных флуоресцентных единиц.

Для поиска аминокислотной последовательности токсина *mu-agatoxin-Aa1a* использовали базу данных UniProt (<https://www.uniprot.org/>). Для его получения применяли твердофазный пептидный синтез, который осуществляли на

пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis, Германия) по стандартному протоколу. Полученные пептиды анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе LC-20AD XR (Shimadzu, Япония), оборудованной спектрофотометрическим детектором SPD-20A. Для проведения масс-спектрометрического анализа использовали масс-спектрометр AUTOFLEX с модификацией MICROFLEX (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

Выделение РНК из кардиомиоцитов H9c2 осуществляли методом гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции [19] с применением реагента ExtractRNA («Евроген»,

Россия) согласно протоколу производителя. Синтез кДНК проводили с использованием фермента MMLV-ревертазы (обратная транскриптаза вируса лейкемии мышей), random hexamer (случайные праймеры) и набора MMLV RT Kit («Евроген», Россия) согласно протоколу производителя. Для проведения реакции обратной транскрипции использовали амплификатор нуклеиновых кислот QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, Сингапур).

Последовательность праймеров, представленная в табл. 1, подобрана в банке данных нуклеотидных последовательностей Американского национального центра биотехнологической информации (NCBI, www.ncbi.nlm.nih.gov).

Таблица 1

Table 1

Нуклеотидные последовательности 16 праймеров, необходимых для изучения уровня экспрессии генов *Scn5a*, *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plce1*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orai1*

Nucleotide sequences of 16 primers required to study the expression levels of *Scn5a*, *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plce1*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* and *Orai1* genes

Ген Gene	Последовательность праймера Primer sequence
<i>Scn5a</i> , Sodium voltage-gated channel Alpha Subunit 5	F – CCTATACCAGCAGACCCT GAG R – CCTGATGGTGAGAGCCTCGT Z – /6-FAM/CCTGGCTGTGGTGGCCATGG /BHQ-1/
<i>Scn4a</i> , Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 4	F – TGCTCATTCACGCGCTGTT R – ATAGATCCCCGTGAAGGTGTACT Z – /6-FAM/CCGCCTTCTTGGTCCAAACACGT/BHQ-1/
<i>Cacna1c</i> , Calcium voltage-gated channel Subunit Alpha1 C	F – GTGTCTGGAGTCCCAAGTCTC R – CGCTGGAACATCTATTATGCCCT Z – /6-FAM/CATGGTGCCCTGTGCACA/BHQ-1/
<i>Plce1</i> , Phospholipase C Epsilon 1	F – AAGGGGGATCCTCTGTGGAG R – TGGCTTCCACCACTTCCTTGAA Z – /6-FAM/AGCTGGACTGCTGGGATGGA/BHQ-1/
<i>Elavl1</i> , ELAV Like RNA Binding Protein 1	F – CGGGATAAAGTTGCAGGACACAG R – GCTTGGGCGAGCATATGATACCT Z – /6-FAM/GCACACTGAACGGCTTGAGGCT/BHQ-1/
<i>Senp1</i> , SUMO Specific Peptidase 1	F – GTGACCTGTGTGCAGAGTATC R – GCTGTAGTACCAGACTCTTCCTG Z – /6-FAM/AGCCTCATCCCCCTCAGCACT/BHQ-1/
<i>Parp1</i> , Poly [ADP-ribose] polymerase 1	F – GAGGCGTGGCAGGCAAA R – CAGGCGCAT CTGACCCTT Z – /6-FAM/TGGGCGACTTTGCGGCAGAG/BHQ-1/
<i>Xiap</i> , X-Linked Inhibitor Of Apoptosis	F – TGGATTTTATGCTTTAGGTGAAGG R – ATCCAATAGATATTTACACCCTGGA Z – /6-FAM/ACTGTGGAGGAGGGCTCACGG/BHQ-1/
<i>Orai1</i> , ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1	F – CGGCTTCGCCATGGTAGC R – TGATCATGAGGGCGAACAGG Z – /6-FAM/CGTCTTCAGCGCCTGCACCA/BHQ-1/

Примечание. F – прямой праймер, R – обратный праймер, Z – зонд.

Note. F – forward primer, R – reverse primer, Z – probe.

Синтез праймеров проводила российская биотехнологическая компания «Евроген» (<https://evrogen.ru/>). Качество синтеза контролируется с помощью аналитического электрофореза в полиакриламидном геле и масс-спектрального анализа. Полученные праймеры были обессолены и лиофилизированы.

ПЦР в режиме реального времени осуществляли с помощью готовой смеси qPCRmix-HS HighROX («Евроген», Россия), которая содержит HS Taq ДНК-полимеразу, референсный краситель ROX, смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов, Mg^{2+} и реакционный буфер. В смесь добавляли праймеры (с зондом), матрицу ДНК и воду. При постановке реакции использовали по 2 повтора для каждого гена.

В работе применялся амплификатор QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, Сингапур). При реализации амплификации использовали программу, которая включает 1 цикл продолжительностью 5 мин при температуре 95 °С,

а также 49 циклов по 10 с при 95 °С и по 30 с при 62 °С.

Для нормализации полученных данных применяли референтный ген со стабильной экспрессией – succinate dehydrogenase complex flavoprotein (*SDHA*). Динамику экспрессии исследуемых генов нормализовали по отношению к экспрессии *SDHA*.

Статистическую обработку данных проводили в программе OriginPro 2018 (Originlab corporation, США). Для каждого гена во всех группах рассчитывали среднее арифметическое и среднюю квадратичную ошибку. Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни; корреляционную связь между параметрами – с помощью коэффициента Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. С помощью твердофазного пептидного синтеза получен токсин mu-agatoxin-Aa1a с чистотой более 95 % (рис. 1).

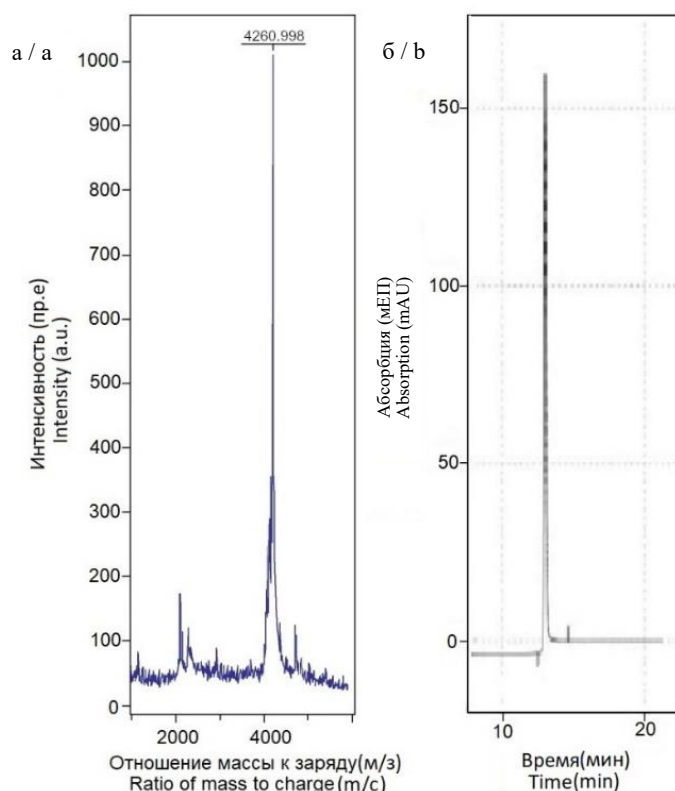


Рис. 1. Масс-спектрограмма (а) и хроматограмма (б) токсина mu-agatoxin-Aa1a (пр.е. – произвольная единица; мЕП – миллиединицы поглощения)

Fig. 1. Mass spectrogram (a) and chromatogram (b) of the mu-agatoxin-Aa1a toxin (a.u. – arbitrary unit; mAU – milliabsorption units)

В эксперименте изучено влияние токсина mu-agatoxin-Aa1a в концентрации 50 нМ на развитие апоптоза в клетках кардиомиоцитов (рис. 2). Смоделированные условия ИРП про-

воцировали запуск апоптоза в клетках H9c2. Однако его уровень в клетках кардиомиоцитов, которые инкубировались с токсином, был значительно ниже, чем в клетках без токсина.

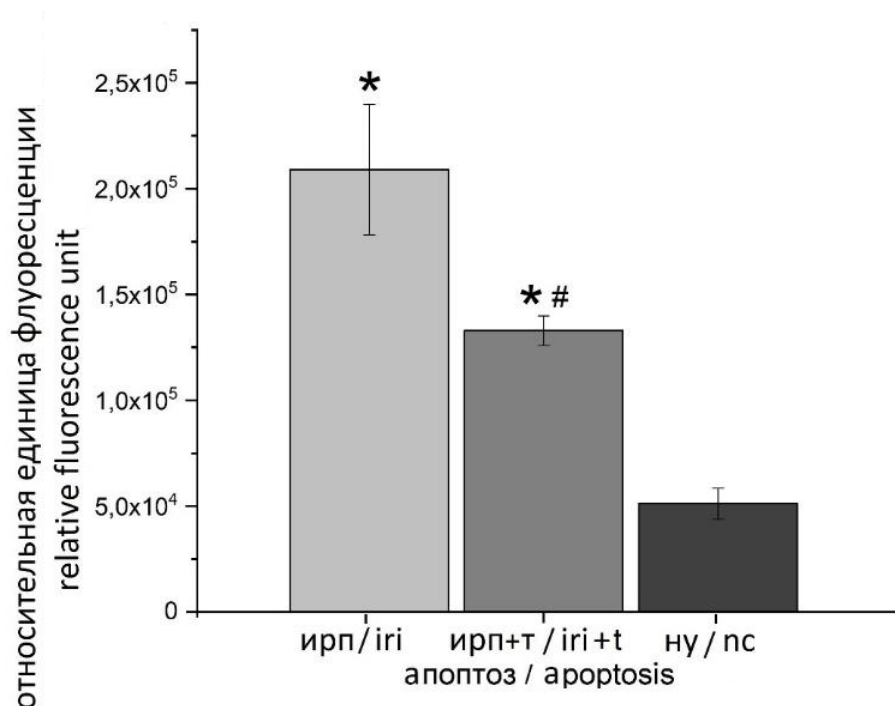


Рис. 2. Влияние токсина mu-agatoxin-Aa1a на уровень апоптоза через 2 ч реперфузии после ишемии (различия статистически значимы по сравнению с: * – нормальными условиями; # – группой без токсина, ИРП – условия ишемически-реперфузионного повреждения; ИРП + Т – условия ишемически-реперфузионного повреждения с токсином; НУ – нормальные условия)

Fig. 2. Effect of mu-agatoxin-Aa1a toxin at a concentration of 50 nM on the apoptosis level 2 hours after ischemia-reperfusion injury; * – the differences are statistically significant compared with the normal conditions; # – the differences are statistically significant compared with the group without toxin; IRI – ischemia-reperfusion injury; IRI + T – ischemia-reperfusion injury with toxin; NC – normal conditions)

Подобная ситуация отмечена и при изучении влияния токсина mu-agatoxin-Aa1a в концентрации 50 нМ на развитие некроза (рис. 3). Использование УЗИ, КТ или МРТ для предварительного построения 3D-модели органов таза и последующая операционная навигация способствуют улучшению диагностики заболеваний.

На графике видно, что токсин mu-agatoxin-Aa1a оказывает воздействие на развитие некроза, именно поэтому его уровень в

группе, которая инкубировалась без токсина, существенно выше.

Смоделированные условия ИРП запускают программу клеточной гибели в H9c2. Как правило, апоптоз и некроз сопровождаются ростом концентрации ионов натрия в клетках (рис. 4). Их высокое содержание наблюдается в клетках кардиомиоцитов без токсина, тогда как наличие mu-agatoxin-Aa1a позволяет удерживать количество натрия в клетке на уровне нормальных условий.

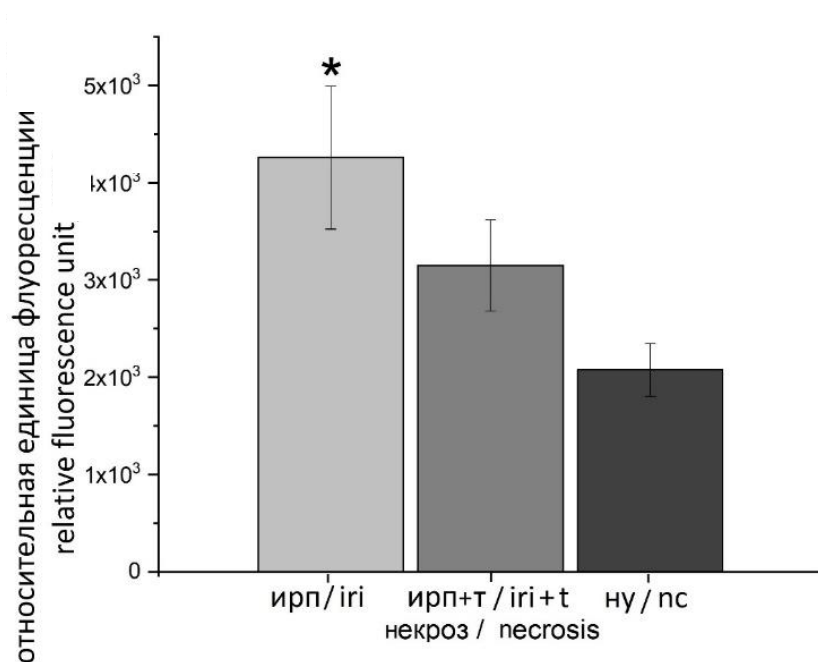


Рис. 3. Влияние токсина mu-agatoxin-Aa1a на уровень некроза через 2 ч реперфузии после ишемии (* – различия статистически значимы по сравнению с нормальными условиями)

Fig. 3. Effect of mu-agatoxin-Aa1a toxin on the necrosis level 2 hours after ischemia-reperfusion injury (* – the differences are statistically significant compared with the normal conditions)

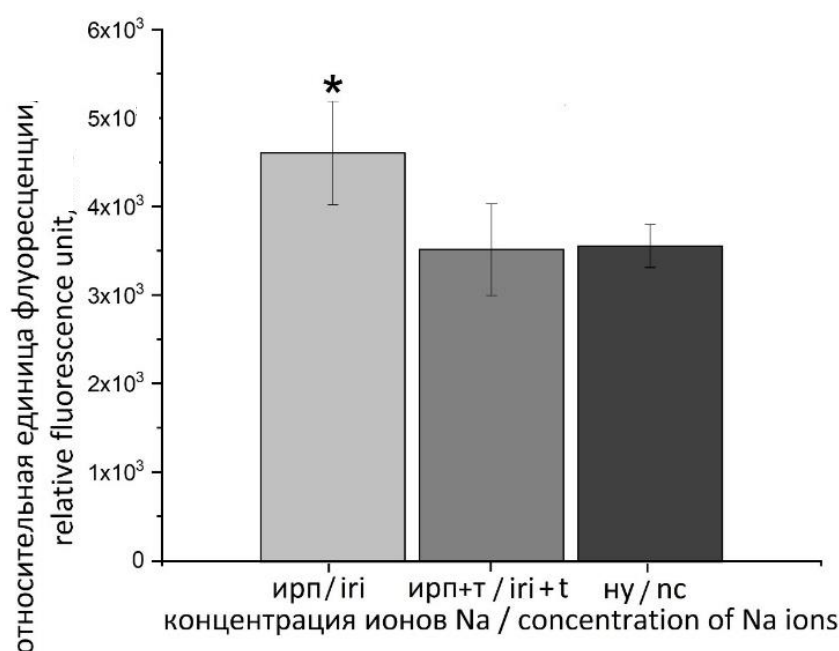


Рис. 4. Влияние токсина mu-agatoxin-Aa1a на концентрацию ионов натрия через 2 ч реперфузии после ишемии (* – различия статистически значимы по сравнению с нормальными условиями)

Fig. 4. Effect of mu-agatoxin-Aa1a toxin on the level of sodium ion concentration 2 hours after ischemia-reperfusion injury (* – the differences are statistically significant compared with the normal conditions)

Поскольку исход ИРП обусловлен генетическими факторами, то они представляют

собой важный аспект, который необходимо учитывать при проведении профилактики и

терапии. На основе анализа литературы отобраны гены *Scn5a*, *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plce1*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orail1* [20–28], изменение экспрессии которых играет ключевую роль при развитии ишемической болезни сердца (ИБС).

Экспрессия отобранных генов изучена методом ПЦР в режиме реального времени. Ее уровень фиксировали через 20 ч после начала эксперимента. Полученные профили представлены на рис. 5.

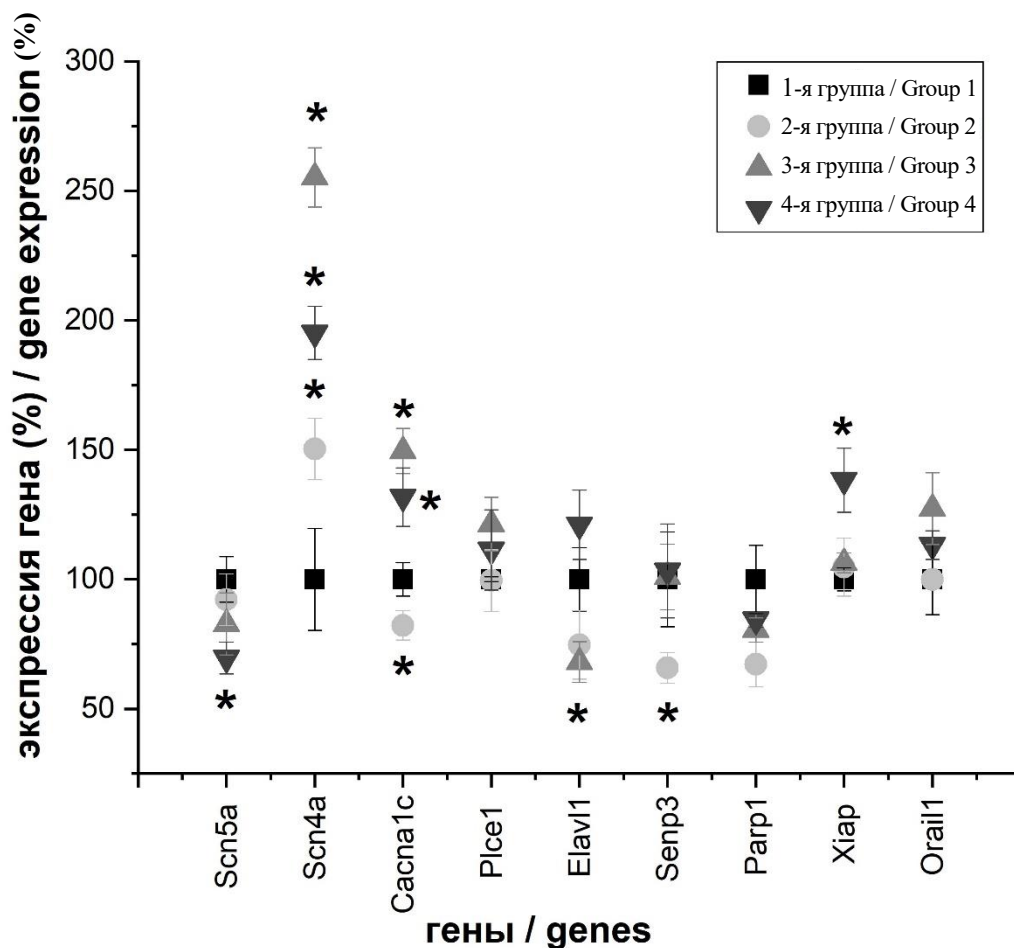


Рис. 5. Профили экспрессии исследуемых генов в клеточной культуре H9c2: 1-я группа – клетки инкубировали при стандартных условиях; 2-я группа – клетки инкубировали при стандартных условиях с добавлением токсина mu-agatoxin-Aa1a; 3-я группа – клетки инкубировали в условиях ишемии/реперфузии; 4-я группа – клетки инкубировали в условиях ишемии/реперфузии с добавлением токсина mu-agatoxin-Aa1a (* – различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой)

Fig. 5. Expression profiles of the studied genes in the H9c2 cell culture: Group 1 – cells were incubated under standard conditions; Group 2 – cells were incubated under standard conditions with mu-agatoxin-Aa1a toxin; Group 3 – cells were incubated under ischemia-reperfusion injury; Group 4 – cells were incubated under ischemia-reperfusion injury with mu-agatoxin-Aa1a toxin (* – the differences are statistically significant compared with Group 1)

Высокий уровень экспрессии генов *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plce1* и *Orail1* установлен в клетках, находившихся в условиях ишемии/реперфузии, но инкубация с токсином mu-agatoxin-Aa1a способствовала его снижению. У генов

Senp и *Parp1* отмечен одинаковый уровень экспрессии в группе клеток, которые инкубировались в условиях ишемии/реперфузии и в группе, клеток, которые инкубировались в условиях ишемии/реперфузии с токсином.

Низкий уровень экспрессии генов *Elavl1* и *Xiap* зафиксирован в клетках 3-й группы. Добавление токсина mu-agatoxin-Aa1a увеличивало его (4-я группа). Незначительное снижение уровня экспрессии гена *Scn5a* отмечено в клетках H9c2 3-й группы, в присутствии токсина показатели снижались значительно (4-я группа). Таким образом, полученные данные подтверждают, что токсин mu-agatoxin-Aa1a в условиях ишемии/реперфузии оказывает влияние на модуляцию уровня экспрессии генов *Scn5a*, *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plcel*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orai1*, связанных с ИБС.

Обсуждение. На основе полученных данных можно предположить, что токсин mu-agatoxin-Aa1a оказывает влияние на систему внутриклеточной сигнализации, которая способствует передаче сигналов при рецептор-зависимой активации функций клеток. Установлено, что исследуемый токсин изменяет уровень экспрессии гена Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C (*CACNA1C*), который сопряжен с синдромом Бругада (наследственная каналопатия), синдромом удлиненного интервала QT (8-го типа), а также с синдромом Тимоти [29]. Вышеперечисленные синдромы выступают в качестве основы для развития внезапной сердечной смерти [30]. Экспрессия генов Phospholipase C epsilon1 (*Plcel*) и ORAI calcium release-activated calcium modulator 1 (*Orai1*) усиливается при ишемически-реперфузионном повреждении [23, 28]. Однако под влиянием токсина mu-agatoxin-Aa1a в условиях ишемии/реперфузии ее уровень снижается. Подобное воздействие токсин оказывает и на ген Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 4 (*SCN4A*), неисправное функционирование которого способствует развитию гиперкалиемического периодического паралича [31]. Экспрессия генов *SENP3* и *Parp1* под воздействием изучаемого токсина не меняется. Ее интенсивность в условиях ишемии/реперфузии без токсина и с ним имеет схожие значения. Известно, что ген *SENP3* кодирует SUMO-специфическую пептидазу 3 (SUMO-specific peptidase 3) и регулирует внутриклеточные процессы, которые способствуют гибели клеток после ишемии [32]. Установлено, что нокдаун гена *SENP3*

предотвращает запуск процесса апоптоза [33]. Ген Poly-(ADP-ribose) polymerase 1 (*Parp1*) кодирует поли(АДФ-рибоза)-полимеразу 1 (PARP1) – фермент, который играет ключевую роль в репарации повреждений ДНК и процессах транскрипции. Показано, что ингибирование *PARP1* защищает кардиомиоциты от ишемии-реперфузии миокарда [34]. Изменение профиля экспрессии отмечено у генов *ELAVL1* и *XIAP*: ее уровень растет под воздействием mu-agatoxin-Aa1a в условиях ишемии/реперфузии. Доказано, что ген *ELAVL1* кодирует белок HuR (Human antigen R), относящийся к семейству ELAVL-like РНК-связывающих белков. Его нокдаун предотвращает повреждение миокарда при ишемии/реперфузии [34]. Ген *XIAP* (*BIRC4*, baculoviral IAP repeat-containing protein 4) кодирует белок, который играет важную роль в регуляции иммунного ответа и апоптоза, предотвращая гибель клеток. Его сверхэкспрессия ингибирует апоптоз, вызванный ИПП [35]. Исследуемый токсин при ишемии/реперфузии понижает экспрессию гена Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (*SCN5A*). Ранее доказано, что сердечная аритмия и внезапная сердечная смерть являются следствием его генетических вариантов. Он оказывает влияние на активность натриевого канала Nav1.5. Нарушения в работе гена *SCN5A*, которые связаны с уменьшением активности Nav1.5, приводят к снижению I_{Na} . Это способствует развитию синдрома Бругада (BrS), синдрома слабости синусового узла, фибрилляции предсердий и другим заболеваниям [36].

Заключение. Таким образом, полученные данные дают новое представление о внутриклеточных молекулярных механизмах, которые инициированы ишемически-реперфузионным повреждением. Токсин mu-agatoxin-Aa1a в условиях ишемии/реперфузии оказывает влияние на модуляцию уровня экспрессии генов *Scn5a*, *Scn4a*, *Cacna1c*, *Plcel*, *Elavl1*, *Senp*, *Parp1*, *Xiap* и *Orai1*, играющих ключевую роль в развитии ишемической болезни сердца. Свойства токсина и анализ изменения экспрессии отобранных генов могут послужить основой для разработки новых терапевтических препаратов и тест-систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEUF-2023-0004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саенко Ю.В., Юрова Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Сугак Д.Е.

Статистическая обработка данных: Расторгуева Е.В., Погодина Е.С.

Анализ и интерпретация данных: Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Викторов Д.А.

Написание и редактирование текста: Погодина Е.С.

Литература

1. Chong B., Jayabaskaran J., Jauhari S.M., Chan S.P., Goh R., Kueh M.T.W., Li H., Chin Y.H., Kong G., Anand V.V., Wang J.W., Muthiah M., Jain V., Mehta A., Lim S.L., Foo R., Figtree G.A., Nicholls S.J., Mamas M.A., Januzzi J.L., Chew N.W.S., Richards A.M., Chan M.Y. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; 32 (11): zwae281.
2. Huang C., Zhou S., Chen C., Wang X., Ding R., Xu Y., Cheng Z., Ye Z., Sun L., Wang Z.J., Hu D., Jia X., Zhang G., Gao S. Biodegradable Redox-Responsive AIEgen-Based-Covalent Organic Framework Nanocarriers for Long-Term Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Small.* 2022; 18: e2205062.
3. Pan Y., Wang X., Liu X., Shen L., Chen Q., Shu Q. Targeting Ferroptosis as a Promising Therapeutic Strategy for Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants.* 2022; 11: 2196.
4. Tian J., Zheng Y., Mou T., Yun M., Tian Y., Lu Y., Bai Y., Zhou Y., Hacker M., Zhang X., Li X. Metformin confers longitudinal cardiac protection by preserving mitochondrial homeostasis following myocardial ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022; 50: 825–838.
5. Yu F., Liu F., Luo J.Y., Zhao Q., Wang H.L., Fang B.B., Li X.M., Yang Y.N. Targeted activation of ERK1/2 reduces ischemia and reperfusion injury in hyperglycemic myocardium by improving mitochondrial function. *Ann. Transl. Med.* 2022; 10: 1238.
6. Mahdiani S., Omidkhoda N., Rezaee R., Heidari S., Karimi G. Induction of JAK2/STAT3 pathway contributes to protective effects of different therapeutics against myocardial ischemia/reperfusion. *Biomed. Pharmacother.* 2022; 155: 113751.
7. Guo X., Hong S., He H., Zeng Y., Chen Y., Mo X., Li J., Li L., Steinmetz R., Liu Q. NFkappaB promotes oxidative stress-induced necrosis and ischemia/reperfusion injury by inhibiting Nrf2-ARE pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 2020; 159: 125–135.
8. Meng X., Zhang L., Han B., Zhang Z. PHLDA3 inhibition protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by alleviating oxidative stress and inflammatory response via the Akt/Nrf2 axis. *Environ. Toxicol.* 2021; 36: 2266–2277.
9. Wang Y., Chen Z., Li Y., Ma L., Zou Y., Wang X., Yin C., Pan L., Shen Y., Jia J., Yuan J., Zhang G., Yang C., Ge J., Zou Y., Gong H. Low density lipoprotein receptor related protein 6 (LRP6) protects heart against oxidative stress by the crosstalk of HSF1 and GSK3beta. *Redox Biol.* 2020; 37: 101699.
10. Negro A., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. Signalosomes as therapeutic targets. *Prog Pediatr Cardiol.* 2008; 25: 51–56.
11. Карсанов Н.В., Галенко-Ярошевский П.А., Сукоян Г.В. Сердечные гликозиды. Москва; 2004. 400.
12. Kometiani P., Liu L., Askari A. Digitalis-induced signaling by Na⁺, K⁺-ATPase in human breast cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2005; 67: 929–936.
13. Scheiner-Bobis G. The Na⁺, K⁺-ATPase: more than just a sodium pump. *Cardiovasc Res.* 2011; 89: 6–8.
14. Shapiro J.I., Tian J. Signaling through the Na/K-ATPase: implications for cardiac fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300: H29–H30.
15. Pillai J.B., Isbatan A., Imai S.-I., Gupta M.P. Poly(ADP-ribose)polymerase1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2α deacetylase activity. *J Biol Chem.* 2005; 280: 43121–43130.

16. Szabo 'G., Liaudet L., Hagl S., Szabo 'C. Poly(ADP-ribose) polymerase activation in the reperfused myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004; 61: 471–480.
17. Abel E.D., Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2011; 31: 2–9.
18. Юрова Е.В., Рассторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Погодина Е.С., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. Сравнительный анализ механизмов действия пептидных токсинов – ингибиторов кальциевых и натриевых каналов при ишемии/реперфузии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 155–165.
19. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc.* 2006; 1 (2): 581–585.
20. Holst A.G., Calloe K., Jespersen T., Cedergreen P., Winkel B.G., Jensen H.K., Leren T.P., Haunso S., Svendsen J.H., Tfelt-Hansen J. A Novel SCN5A Mutation in a Patient with Coexistence of Brugada Syndrome Traits and Ischaemic Heart Disease. *Case Rep Med.* 2009; 2009: 963645.
21. Bissay V., Van Malderen S.C., Keymolen K., Lissens W., Peeters U., Daneels D., Jansen A.C., Pappaert G., Brugada P., De Keyser J., Van Dooren S. SCN4A variants and Brugada syndrome: phenotypic and genotypic overlap between cardiac and skeletal muscle sodium channelopathies. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24 (3): 400–407.
22. Beitelshes A.L., Navare H., Wang D., Gong Y., Wessel J., Moss J.I., Langaee T.Y., Cooper-DeHoff R.M., Sadee W., Pepine C.J., Schork N.J., Johnson J.A. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2 (4): 362–270.
23. Li W., Li Y., Chu Y., Wu W., Yu Q., Zhu X., Wang Q. PLCE1 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury in H/R H9c2 cells and I/R rats by promoting inflammation. *Biosci Rep.* 2019; 39 (7): BSR20181613.
24. Chen H.Y., Xiao Z.Z., Ling X., Xu R.N., Zhu P., Zheng S.Y. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXO1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy. *Mol Med.* 2022; 28 (1): 96.
25. Xie Y., Li Q., Bian X., Yin Y., Liang Z., Liu X., Zhang T., Liu X., Quan X., Wang Y. Downregulation of SENP1 impairs nuclear condensation of MEF2C and deteriorates ischemic cardiomyopathy. *Clin Transl Med.* 2025; 15 (5): e70318.
26. Xu Y., Wang B., Liu X., Deng Y., Zhu Y., Zhu F., Liang Y., Li H. Sp1 Targeted PARP1 Inhibition Protects Cardiomyocytes From Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via Downregulation of Autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 621906.
27. Lu M., Qin X., Yao J., Yang Y., Zhao M., Sun L. MiR-134-5p targeting XIAP modulates oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes under hypoxia/reperfusion-induced injury. *IUBMB Life.* 2020; 72 (10): 2154–2166.
28. He F., Wu Q., Xu B., Wang X., Wu J., Huang L., Cheng J. Suppression of Stim1 reduced intracellular calcium concentration and attenuated hypoxia/reoxygenation induced apoptosis in H9C2 cells. *Biosci Rep.* 2017; 37 (6): BSR20171249.
29. Database Gene. CACNA1C, calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775> (дата обращения: 30.04.2025).
30. Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Нестерец А.М., Малютин С.К., Родина И.А., Хамович О.В., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена CACNA1C, rs4027402 гена SYNE2, rs2340917 гена TMEM43, rs58225473 гена CACNB2. *Атеросклероз.* 2022; 18 (1): 38–45.
31. Segawa K., Nishiyama M., Mori I., Kubota T., Takahashi M.P. Hyperkalemic periodic paralysis associated with a novel missense variant located in the inner pore of Nav1.4. *Brain Dev.* 2023; 45(4): 205–211.
32. Guo C., Hildick K.L., Luo J., Dearden L., Wilkinson K.A., Henley J.M. SENP3-mediated deSUMOylation of dynamin-related protein 1 promotes cell death following ischaemia. *EMBO J.* 2013; 32: 1514–28.
33. Gao L., Zhao Y., He J., Yan Y., Xu L., Lin N., Ji Q., Tong R., Fu Y., Gao Y., Su Y., Yuan A., He B., Pu J. The desumoylating enzyme sentrin-specific protease 3 contributes to myocardial ischemia reperfusion injury. *J Genet Genomics.* 2018; 45 (3): 125–135.
34. Xu Y., Wang B., Liu X., Deng Y., Zhu Y., Zhu F., Liang Y., Li H. Sp1 Targeted PARP1 Inhibition Protects Cardiomyocytes From Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via Downregulation of Autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 621906.

35. Chen H.Y., Xiao Z.Z., Ling X., Xu R.N., Zhu P., Zheng S.Y. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXC1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy. *Mol Med.* 2021; 27 (1): 14.
36. Kim S.J., Kuklov A., Crystal G.J. In vivo gene delivery of XIAP protects against myocardial apoptosis and infarction following ischemia/reperfusion in conscious rabbits. *Life Sci.* 2011; 88 (13-14): 572–577.
37. Li W., Yin L., Shen C., Hu K., Ge J., Sun A. SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders. *Front Physiol.* 2018; 9: 1372.

Поступила в редакцию 19.06.2025; принята 25.08.2025.

Авторский коллектив

Погодина Евгения Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Расторгуева Евгения Владимировна – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Юрова Елена Валерьевна – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Викторов Денис Александрович – кандидат биологических наук, директор департамента перспективных исследований и разработок Передовой инженерной школы «ФармИнжиниринг», ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: viktorov.da@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-875X>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Викторов Д.А., Саенко Ю.В. Влияние пептидного токсина mu-agatoxin-Aa1a на экспрессию генов, регулирующих ишемически-реперфузионное повреждение клеток. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2025; 3: 140–153. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-140-153.

EFFECT OF MU-AGATOXIN-AA1A PEPTIDE TOXIN ON THE EXPRESSION OF GENES REGULATING ISCHEMIA-REPERFUSION CELL INJURY

E.S. Pogodina, E.V. Rastorgueva, E.V. Yurova, D.E. Sugak, D.A. Viktorov, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The search for diagnostic tests assessing the cardiovascular disease risk is a major focus in medicine. Genetic factors together with external influence and concomitant diseases contribute to ischemic damage. Despite the active use of targeted therapy drugs, little data has been obtained on their negative impact. To solve the problem, it is proposed to use arthropod peptide toxins that have selectivity for ion channels, chemical, thermal and biological stability, and resistance to proteases.

Objective: The aim of the paper is to study the effect of mu-agatoxin-Aa1a toxin on the expression profile of Scn5a, Scn4a, Cacna1c, Plce1, Elavl1, Senp, Parp1, Xiap and Orail1 genes under ischemia-reperfusion injury model.

Materials and methods. H9C2 cell culture was used. The ischemia-reperfusion injury model was reproduced by incubating the cells in a low-glucose, serum and oxygen (18 h) medium, and subsequent incubation in a complete nutrient medium (2 h). The toxin was introduced at the initial stage of reperfusion. Solid-phase peptide synthesis was used for this purpose. Real-time PCR was used to measure the amount of gene expression. The primer sequence was selected in the NCBI nucleotide sequence database. Statistical processing was conducted using OriginPro 2018. Results: The mu-agatoxin-Aa1a toxin at a concentration of 50 nM in the H9C2 cell culture under ischemia-reperfusion injury contributed to the suppression of Scn4a, Cacna1c, Plce1, Orail1 and Scn5a gene expression and the enhancement of Elavl1 and Xiap gene expression.

Conclusion. The obtained results provide new insights into the intracellular molecular mechanisms induced by ischemia-reperfusion injury. The mu-agatoxin-Aa1a toxin, which affects the modulation of Scn5a, Scn4a, Cacna1c, Plce1, Elavl1, Senp, Parp1, Xiap and Orail1 gene expression, can be used for targeted regulation of the main elements of the pathological reaction.

Key words: genes, gene expression level, ischemia, reperfusion, peptide toxin.

The work is financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. FEUF-2023-0004).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Saenko Yu.V., Yurova E.V.

Literature search, participation in the study, data processing:

Sugak D.E.

Statistical data processing: Rastorgueva E.V., Pogodina E.S.

Data analysis and interpretation: Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Viktorov D.A.

Text writing and editing: Pogodina E.S.

References

1. Chong B., Jayabaskaran J., Jauhari S.M., Chan S.P., Goh R., Kueh M.T.W., Li H., Chin Y.H., Kong G., Anand V.V., Wang J.W., Muthiah M., Jain V., Mehta A., Lim S.L., Foo R., Figtree G.A., Nicholls S.J., Mamas M.A., Januzzi J.L., Chew N.W.S., Richards A.M., Chan M.Y. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; 32 (11): zwae281.
2. Huang C., Zhou S., Chen C., Wang X., Ding R., Xu Y., Cheng Z., Ye Z., Sun L., Wang Z.J., Hu D., Jia X., Zhang G., Gao S. Biodegradable Redox-Responsive AIEgen-Based-Covalent Organic Framework Nanocarriers for Long-Term Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Small.* 2022; 18: e2205062.
3. Pan Y., Wang X., Liu X., Shen L., Chen Q., Shu Q. Targeting Ferroptosis as a Promising Therapeutic Strategy for Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants.* 2022; 11: 2196.
4. Tian J., Zheng Y., Mou T., Yun M., Tian Y., Lu Y., Bai Y., Zhou Y., Hacker M., Zhang X., Li X. Metformin confers longitudinal cardiac protection by preserving mitochondrial homeostasis following myocardial ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022; 50: 825–838.
5. Yu F., Liu F., Luo J.Y., Zhao Q., Wang H.L., Fang B.B., Li X.M., Yang Y.N. Targeted activation of ERK1/2 reduces ischemia and reperfusion injury in hyperglycemic myocardium by improving mitochondrial function. *Ann. Transl. Med.* 2022; 10: 1238.
6. Mahdiani S., Omidkhoda N., Rezaee R., Heidari S., Karimi G. Induction of JAK2/STAT3 pathway contributes to protective effects of different therapeutics against myocardial ischemia/reperfusion. *Biomed. Pharmacother.* 2022; 155: 113751.
7. Guo X., Hong S., He H., Zeng Y., Chen Y., Mo X., Li J., Li L., Steinmetz R., Liu Q. NFkappaB promotes oxidative stress-induced necrosis and ischemia/reperfusion injury by inhibiting Nrf2-ARE pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 2020; 159: 125–135.
8. Meng X., Zhang L., Han B., Zhang Z. PHLDA3 inhibition protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by alleviating oxidative stress and inflammatory response via the Akt/Nrf2 axis. *Environ. Toxicol.* 2021; 36: 2266–2277.

9. Wang Y., Chen Z., Li Y., Ma L., Zou Y., Wang X., Yin C., Pan L., Shen Y., Jia J., Yuan J., Zhang G., Yang C., Ge J., Zou Y., Gong H. Low density lipoprotein receptor related protein 6 (LRP6) protects heart against oxidative stress by the crosstalk of HSF1 and GSK3 β . *Redox Biol.* 2020; 37: 101699.
10. Negro A., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. Signalosomes as therapeutic targets. *Prog Pediatr Cardiol.* 2008; 25: 51–56.
11. Karsanov N.V., Galenko-Yaroshevskii P.A., Sukoyan G.V. *Serdechnye glikozidy* [Cardiac glycosides]. Moscow; 2004. 400 (in Russian).
12. Kometiani P., Liu L., Askari A. Digitalis-induced signaling by Na⁺, K⁺-ATPase in human breast cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2005; 67: 929–936.
13. Scheiner-Bobis G. The Na⁺, K⁺-ATPase: more than just a sodium pump. *Cardiovasc Res.* 2011; 89: 6–8.
14. Shapiro J.I., Tian J. Signaling through the Na/K-ATPase: implications for cardiac fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300: H29–H30.
15. Pillai J.B., Isbatan A., Imai S.-I., Gupta M.P. Poly(ADP-ribose)polymerase1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2 α deacetylase activity. *J Biol Chem.* 2005; 280: 43121–43130.
16. Szabo'G., Liaudet L., Hagl S., Szabo'C. Poly(ADP-ribose) polymerase activation in the reperfused myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004; 61: 471–480.
17. Abel E.D., Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2011; 31: 2–9.
18. Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Pogodina E.S., Fomin A.N., Saenko Yu.V. Sravnitel'nyi analiz mekhanizmov deistviya peptidnykh toksinov – ingibitorov kal'tsievykh i natrievykh kanalov pri ishemii/reperfuzii [Comparative analysis of mechanisms of action of peptide toxins, inhibitors of calcium and sodium channels under ischemia/reperfusion]. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2024; 2: 155–165 (in Russian).
19. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc.* 2006; 1 (2): 581–585.
20. Holst A.G., Calloe K., Jespersen T., Cedergreen P., Winkel B.G., Jensen H.K., Leren T.P., Haunso S., Svendsen J.H., Tfelt-Hansen J. A Novel SCN5A Mutation in a Patient with Coexistence of Brugada Syndrome Traits and Ischaemic Heart Disease. *Case Rep Med.* 2009; 2009: 963645.
21. Bissay V., Van Malderen S.C., Keymolen K., Lissens W., Peeters U., Daneels D., Jansen A.C., Pappaert G., Brugada P., De Keyser J., Van Dooren S. SCN4A variants and Brugada syndrome: phenotypic and genotypic overlap between cardiac and skeletal muscle sodium channelopathies. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24 (3): 400–407.
22. Beitelshes A.L., Navare H., Wang D., Gong Y., Wessel J., Moss J.I., Langae T.Y., Cooper-DeHoff R.M., Sadee W., Pepine C.J., Schork N.J., Johnson J.A. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2 (4): 362–270.
23. Li W., Li Y., Chu Y., Wu W., Yu Q., Zhu X., Wang Q. PLCE1 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury in H/R H9c2 cells and I/R rats by promoting inflammation. *Biosci Rep.* 2019; 39 (7): BSR20181613.
24. Chen H.Y., Xiao Z.Z., Ling X., Xu R.N., Zhu P., Zheng S.Y. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXO1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy. *Mol Med.* 2022; 28 (1): 96.
25. Xie Y., Li Q., Bian X., Yin Y., Liang Z., Liu X., Zhang T., Liu X., Quan X., Wang Y. Downregulation of SENP1 impairs nuclear condensation of MEF2C and deteriorates ischemic cardiomyopathy. *Clin Transl Med.* 2025; 15 (5): e70318.
26. Xu Y., Wang B., Liu X., Deng Y., Zhu Y., Zhu F., Liang Y., Li H. Sp1 Targeted PARP1 Inhibition Protects Cardiomyocytes From Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via Downregulation of Autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 621906.
27. Lu M., Qin X., Yao J., Yang Y., Zhao M., Sun L. MiR-134-5p targeting XIAP modulates oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes under hypoxia/reperfusion-induced injury. *IUBMB Life.* 2020; 72 (10): 2154–2166.
28. He F., Wu Q., Xu B., Wang X., Wu J., Huang L., Cheng J. Suppression of Stim1 reduced intracellular calcium concentration and attenuated hypoxia/reoxygenation induced apoptosis in H9C2 cells. *Biosci Rep.* 2017; 37 (6): BSR20171249.
29. Database Gene. CACNA1C, calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C [Homo sapiens (human)]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775> (accessed: April 30, 2025).

30. Ivanova A.A., Mel'nikova E.S., Gurazheva A.A., Nesterets A.M., Malyutina S.K., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novoselov V.P., Maksimov V.N. Issledovanie assotsiatsii s vnezapnoi serdechnoi smert'yu odnonukleotidnykh polimorfizmov rs1008832 gena CACNA1C, rs4027402 gena SYNE2, rs2340917 gena TMEM43, rs58225473 gena CACNB2 [The association of rs1008832 CACNA1C, rs4027402 SYNE2, rs2340917 TMEM43, rs58225473 CACNB2 with sudden cardiac death]. *Ateroskleroz*. 2022; 18 (1): 38–45 (in Russian).
31. Segawa K., Nishiyama M., Mori I., Kubota T., Takahashi M.P. Hyperkalemic periodic paralysis associated with a novel missense variant located in the inner pore of Nav1.4. *Brain Dev*. 2023; 45(4): 205–211.
32. Guo C., Hildick K.L., Luo J., Dearden L., Wilkinson K.A., Henley J.M. SENP3-mediated deSUMOylation of dynamin-related protein 1 promotes cell death following ischaemia. *EMBO J*. 2013; 32: 1514–28.
33. Gao L., Zhao Y., He J., Yan Y., Xu L., Lin N., Ji Q., Tong R., Fu Y., Gao Y., Su Y., Yuan A., He B., Pu J. The desumoylating enzyme sentrin-specific protease 3 contributes to myocardial ischemia reperfusion injury. *J Genet Genomics*. 2018; 45 (3): 125–135.
34. Xu Y., Wang B., Liu X., Deng Y., Zhu Y., Zhu F., Liang Y., Li H. Sp1 Targeted PARP1 Inhibition Protects Cardiomyocytes From Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via Downregulation of Autophagy. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 621906.
35. Chen H.Y., Xiao Z.Z., Ling X., Xu R.N., Zhu P., Zheng S.Y. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXO1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy. *Mol Med*. 2021; 27 (1): 14.
36. Kim S.J., Kuklov A., Crystal G.J. In vivo gene delivery of XIAP protects against myocardial apoptosis and infarction following ischemia/reperfusion in conscious rabbits. *Life Sci*. 2011; 88 (13-14): 572–577.
37. Li W., Yin L., Shen C., Hu K., Ge J., Sun A. SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders. *Front Physiol*. 2018; 9: 1372.

Received June 19, 2025; accepted August 25, 2025.

Information about the authors

Pogodina Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Yurova Elena Valer'evna, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Sugak Dmitrii Evgen'evich, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Viktorov Denis Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Biology), Director of the Department of Advanced Research and Development, Advanced Engineering School "PharmEngineering", Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: viktorov.da@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-875X>.

Saenko Yuri Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

For citation

Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Yurova E.V., Sugak D.E., Viktorov D.A., Saenko Yu.V. Vliyanie peptidnogo toksina mu-agatoxin-Aa1a na ekspressiyu genov, reguliruyushchikh ishemicheski-reperfuzionnoe povrezhdenie kletok [Effect of mu-agatoxin-Aa1a peptide toxin on the expression of genes regulating ischemia-reperfusion cell injury]. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 3: 140–153. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-140-153 (in Russian).

УДК 615:9

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-154-164

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПИЩЕВЫХ КОНСЕРВАНТОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Д.О. Каримов ^{1,2}, Ю.В. Рябова ¹, Д.Д. Каримов ¹, А.А. Гизатуллина ¹,
Д.А. Смолянкин ¹, А.О. Хмель ¹

¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия;

² ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», г. Москва, Россия

Последствия одновременного воздействия пищевых консервантов и хронического стресса на печень остаются малоизученными, хотя оба фактора широко распространены в современном мире.

Цель. Определить характер и степень морфологических изменений в печени крыс после 28-дневного воздействия сорбиновой и бензойной кислот и выяснить, усиливает ли хронический психологический стресс токсический эффект указанных пищевых консервантов.

Материалы и методы. Эксперимент проводился in vivo в течение 28 сут. Крысы-самцы (n=24) были разделены на 4 равные группы: контроль, хронический стресс, пищевые консерванты и совместное действие упомянутых факторов. После эвтаназии выполняли гистологическое исследование и морфометрию (оценивали площадь ядра и цитоплазмы гепатоцита, ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), число дву- и безъядерных клеток). Статистический анализ осуществляли методом Bootstrap с поправкой Холма – Бонферрони ($p < 0,05$).

Результаты. Хронический стресс снизил площадь ядра (-20 %, $p < 0,0001$) и цитоплазмы (-16 %, $p < 0,0001$), увеличив число двуядерных гепатоцитов (+71 %, $p = 0,006$). Некротические изменения не зафиксированы. Консерванты вызвали умеренную гипертрофию гепатоцитов (площадь ядра +11 %, $p = 0,0004$) без роста ЯЦО и в отсутствие цитолиза. При совместном действии факторов площадь цитоплазмы снижалась (-10 %, $p = 0,0060$), ЯЦО возрастало (+18 %, $p = 0,0005$) при сохраненной архитектуре и неизменном числе двуядерных клеток.

Выводы. Хронический стресс модифицирует ранние гепатотоксические эффекты сорбиновой и бензойной кислот. Процесс сопровождается ростом ядерно-цитоплазматического индекса. Окончательные выводы о характере взаимодействия требуют разработки математических подходов к анализу токсического действия химического агента на фоне хронического психоэмоционального стресса.

Ключевые слова: печень, гистология, хронический стресс, сорбиновая кислота, бензойная кислота, крысы, эксперимент, морфометрия.

Введение. Хронический психологический стресс представляет собой распространенную проблему, имеющую далеко идущие последствия как на индивидуальном, так и на популяционном уровне [1–3].

Длительная активация систем реагирования на стресс создает постоянную нагрузку на адаптационные возможности организма, приводя к стойким биохимическим, физиологическим и часто структурным изменениям. Одной из основных мишеней хронического стресса является печень – центральный орган метабо-

лизма и детоксикации. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в условиях стресса приводит к повышению уровня циркулирующих глюкокортикоидов, которые преимущественно метаболизируются в печени путем окисления, восстановления и конъюгации. Хронический стресс нарушает микроциркуляцию в печени, что приводит к снижению перфузии тканей и регуляторных функций сосудов [4]. Эти гемодинамические нарушения способствуют гипоксии, активации купферовских клеток и усилению лейкоцитарной инфильтра-

ции, усугубляя локальное воспаление и нарушая гомеостаз печени [5]. Более того, хронический стресс в настоящее время признан фактором, влияющим на прогрессирование гепатита, фиброза печени, цирроза и даже гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Консерванты в пищевых продуктах, будучи необходимыми для продления срока годности и предотвращения микробной порчи, могут представлять токсикологическую опасность. Так, широко применяемый сорбат калия связан с окислительным повреждением благодаря своему прооксидантному потенциалу [7], а сорбиновая кислота может нарушать метаболизм липидов в печени [8]. Бензойная кислота при недоказанности ее способности вызывать окислительный стресс связана с метаболическими каскадами, сопровождающими окислительный дисбаланс; повышенный уровень бензойной кислоты в тканях ассоциирован с последствиями окислительного стресса, хотя прямых доказательств образования активных форм кислорода нет [9].

Мы предположили, что комбинированное воздействие сорбиновой и бензойной кислот в условиях хронического стресса вызовет более выраженные структурные изменения в печени, чем воздействие каждого из этих факторов по отдельности.

Цель исследования. Определить характер и степень морфологических изменений в печени крыс после 28-дневного воздействия сорбиновой и бензойной кислот и выяснить, усиливает ли хронический психологический стресс токсический эффект указанных пищевых консервантов.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование было проведено на 24 аутобредных половозрелых белых крысах-самцах (*Rattus norvegicus*) массой 190–210 г. На начало работы возраст животных составил 10–12 нед. Крысы содержались в условиях специально оборудованного вивария без ограничения доступа к корму и питьевой воде, если иного не требовал экспериментальный протокол. Все процедуры по содержанию, кормлению, уходу и эвтаназии осуществлялись в соответствии с законодательством Российской Федерации об обращении с лабораторными

животными, в т.ч. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», а также Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123) и Директивой 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета по защите животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-02 от 8 февраля 2024 г.).

Крысы случайным образом подразделялись на 4 группы по 6 особей в каждой.

Одна группа подвергалась воздействию стрессоров на протяжении всего эксперимента (ХС, хронический стресс) Другой группе ежедневно в одно и то же время внутривенно вводили водные растворы пищевых консервантов – сорбиновой кислоты (500 мг/кг массы тела, 100 мг/мл) и бензойной кислоты (100 мг/кг массы тела, 20 мг/мл) (ПК, пищевые консерванты). Третья группа подвергалась комбинированному воздействию хронического стресса и пищевых консервантов (ПК+ХС). Последняя группа служила контролем (К): этим животным ежедневно внутривенно вводили эквивалентный объем дистиллированной воды.

Дозы сорбиновой и бензойной кислот десятикратно превышали среднюю суточную норму потребления, установленную для взрослого человека перечнем пищевых продуктов, утвержденным Р2.1.10.3968-23, и ТР ТС 029/2012, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20 июля 2012 г. № 58). Важно отметить, что данное исследование не ставило целью воспроизведение реальных моделей потребления сорбиновой или бензойной кислот какой-либо конкретной группой населения; интерес представляло выявление потенциального токсического влияния на печень в условиях хронического стресса при воздействии высоких доз этих широко используемых пищевых консервантов.

Для моделирования у крыс-самцов хронического стресса использовали протокол непредсказуемого умеренного стресса [10] с

двумя-тремя случайно выбранными факторами в сутки: социальная изоляция, иммобилизация, воздействие шума, постоянное освещение в темное время суток и ограниченный доступ к пище и воде в течение ограниченного периода времени. Каждая комбинация стрессоров применялась в случайное время в течение дня, один и тот же стрессорный фактор не повторялся дважды в течение одного дня.

Признаки хронического стресса у животных подтверждались рядом поведенческих и физиологических признаков, включая снижение набора веса по сравнению с контрольной группой, изменения локомоторной активности и тенденцию к снижению исследовательского поведения [11, 12], что согласуется с изменениями, вызванными стрессом, описанными в смежных исследованиях [13]. Измерения биохимических маркеров стресса, таких как кортикостерон или кортизол, были намеренно исключены из исследования из-за существенного влияния циркадных ритмов и процедурных вмешательств, например забора крови из хвоста у опытных животных, на уровень гормонов, что снижает специфичность таких оценок [14, 15]. Более того, если у человека кортизол является основным гормоном стресса, то у крыс эту роль выполняет кортикостерон, что затрудняет прямое сравнение полученных результатов с клиническими данными, посвященными физиологии человека [16].

На 29-е сут эксперимента животных умерщвляли декапитацией по AVMA (2020). Брюшную полость вскрывали, печень извлекали в течение 2 мин после гибели крысы. Фрагмент органа фиксировали в 10 % нейтральном формалине (ООО «Бiovitrum», Россия) 24 ч при 4 °C. После дегидратации в возрастающей серии изопропанола ткани заливали в парафин на гистопротессоре Excelsior ES (Thermo Scientific, США). Срезы 5–7 мкм получали на микротоме HM 340E (Thermo Scientific) и окрашивали гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия).

Цифровые изображения (ув. $\times 200$) регистрировали с помощью камеры Celena X (Logos Biosystems, Республика Корея). Анализ осуществлялся в QuPath v0.5.1 (Queen's

University Belfast, Великобритания) оператором, «ослепленным» к групповой принадлежности образцов. Оценивали площадь ядра и цитоплазмы (мкм²), вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение, подсчитывали количество двуядерных и безъядерных гепатоцитов на 10 полей зрения.

Статистический анализ проводился с помощью пакета SciPy на языке Python 3.10 с при выполнении бутстрап-теста (10 000 ресэмплов) с поправкой Холма – Бонферрони на множественные сравнения. Подобная методология широко применяется в биомедицинских исследованиях [17–19]. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе визуального осмотра печени крыс на этапе препарирования были установлены ее типичная анатомическая форма и размеры. У крыс опытных групп видимых патологических отклонений (изменения цвета капсулы, узловатость, очаги некроза, кровоизлияния) не обнаружено.

На рис. 1 представлены микрофотографии типичных фрагментов печени животных контрольной и опытных групп. При анализе гистологических срезов печени контрольной группы было установлено, что структура паренхимы соответствовала норме. У крыс, подвергшихся хроническому стрессу, наблюдались многочисленные мелкие незрелые гепатоциты с двойными ядрами, а также визуально обнаруживаемые безъядерные гепатоциты. В группе ПК печень сохраняла типичное радиальное расположение тяжей гепатоцитов относительно центральной вены, которая выглядела слегка полнокровной. Ядра гепатоцитов были четко очерченными и округлыми, а цитоплазма – однородной, без признаков дегенерации. Отмечались умеренная васкуляризация портальных трактов и единичные очаги лейкоцитарной инфильтрации без некроза и кровоизлияний. В группе ХС+ПК гистоархитектура печени оставалась интактной. Центральные вены и синусоиды были умеренно полнокровными, желчные протоки не были обструктивированы. В полях зрения отмечались скопления мелких незрелых гепатоцитов наряду с

участками, содержащими безъядерные гепатоциты. Признаков воспалительной инфильтрации, некроза или атипичной пролиферации

клеток не обнаружено. Визуальное описательное сравнение не выявило выраженных морфологических различий между группами.

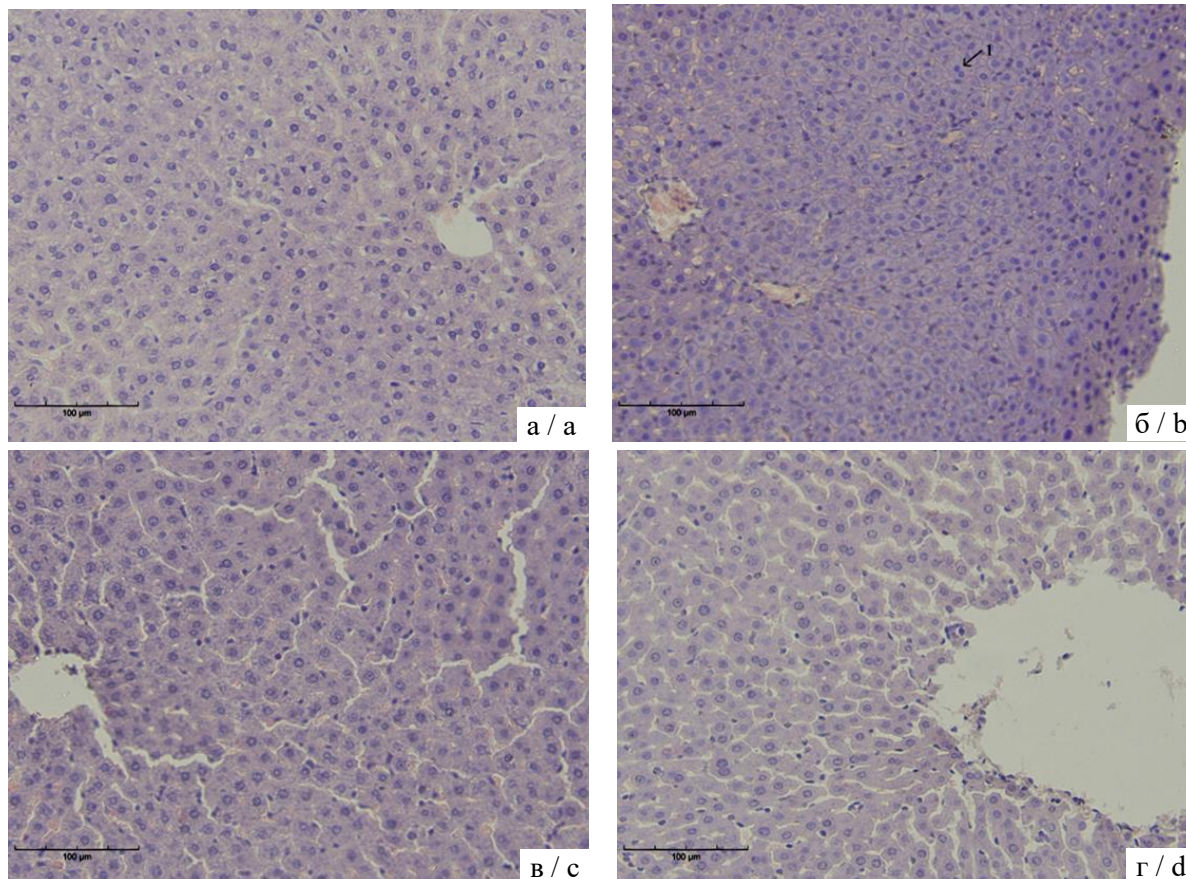


Рис. 1. Микрофотографии срезов ткани печени животных контрольной группы (а) и животных, подвергшихся хроническому стрессу (б), воздействию пищевых консервантов (в) или их комбинации (г). Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 1. Micrographs of liver sections from control rats (a) and animals subjected to chronic stress (b), food preservatives (sorbic + benzoic acids) (c) or their combination (d). H&E staining; original magnification $\times 200$

Морфометрические показатели гепатоцитов представлены на рис. 2. Площадь ядер в контрольной группе составила $33,42 \pm 0,52 \text{ мкм}^2$, в группе хронического стресса она достоверно снизилась до $26,53 \pm 0,54 \text{ мкм}^2$, ($p < 0,0001$), тогда как в группе, получавшей сорбиновую и бензойную кислоты, наблюдалось, напротив, увеличение до $37,12 \pm 0,80 \text{ мкм}^2$ ($p = 0,0004$). Примеча-

тельно, что в группе комбинированного воздействия площадь ядра оставалась сопоставимой с контрольными значениями, хотя была выявлена тенденция к увеличению ($35,25 \pm 0,78 \text{ мкм}^2$, $p = 0,0542$). Существенных различий между группами ПК и ПК+ХС не обнаружено ($p = 0,0971$), тогда как статистически значимая разница наблюдалась между группами ХС и ПК+ХС ($p < 0,0001$).

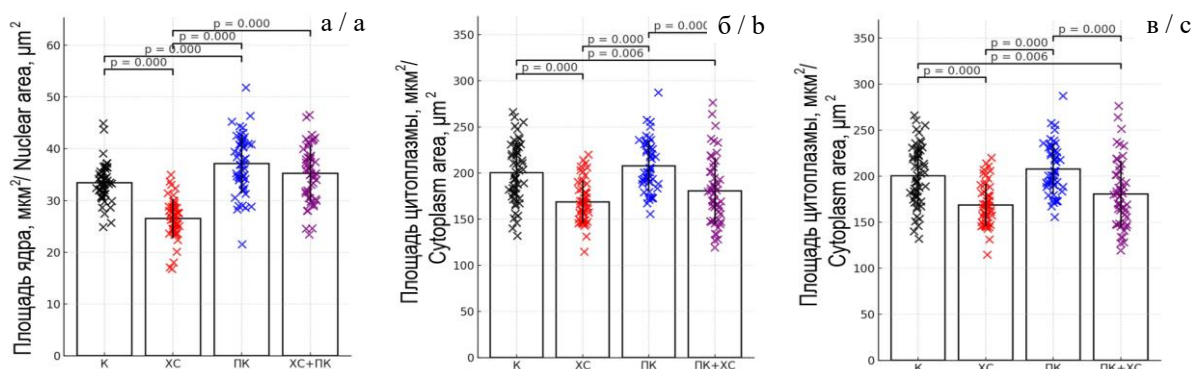


Рис. 2. Морфометрические показатели гепатоцитов: площадь ядра, мкм² (а), площадь цитоплазмы, мкм² (б) и ядерно-цитоплазматическое отношение, % (в). Столбцы отражают средние значения (Mean±SE), крестики – индивидуальные наблюдения. Горизонтальные линии указывают на статистически значимые различия, выявленные методом бутстрэпа (10 000 перестановок, $p < 0,05$)

Fig. 2. Morphometric parameters of hepatocytes: nuclear area, μm² (a), cytoplasm area, μm² (b), and nuclear-to-cytoplasmic ratio, % (c). Columns denote Mean±SE; coloured crosses represent individual observations. Horizontal lines indicate statistically significant differences detected by the bootstrap method (10,000 permutations; $p < 0,05$)

Площадь цитоплазмы гепатоцитов в контрольной группе составляла $200,57 \pm 4,67$ мкм². В группе ХС этот показатель был значительно снижен ($168,83 \pm 3,29$ мкм², $p < 0,0001$). В группе ПК его значения не отличались от контрольных ($207,96 \pm 3,93$ мкм², $p = 0,2285$), тогда как в группе ПК+ХС они были значительно ниже ($180,84 \pm 5,14$ мкм², $p = 0,0060$). Существенная разница была обнаружена между группами ПК и ПК+ХС ($p = 0,0001$), но не между группами ХС и ПК+ХС ($p = 0,0511$).

В контрольной группе ЯЦО составляло $0,17 \pm 0,01$, что значимо не отличалось от значений в группе ХС – $0,16 \pm 0,01$ ($p = 0,102$). В группе ПК показатель был несколько выше, но статистически незначимо ($0,18 \pm 0,01$, $p = 0,157$). В группе ПК+ХС значения параметра были выше контроля ($0,20 \pm 0,01$, $p = 0,0005$), а также отличались от группы ПК ($p = 0,029$) и группы ХС ($p < 0,0001$).

Количество двуядерных гепатоцитов было достоверно увеличено в группе, подвергнутой воздействию хронического стресса ($15,90 \pm 1,67$ против $9,30 \pm 1,14$ в контроле, $p = 0,006$), но не отличалось от контрольной группы ни в группе ПК ($8,70 \pm 0,50$, $p = 0,595$), ни в группе ПК+ХС ($9,00 \pm 0,70$, $p = 0,822$) (рис. 3 а). В группе ПК двуядерных гепатоцитов было меньше в сравнении с группой ХС

($p = 0,001$), равно как и в группе ПК+ХС ($p = 0,003$). Количество безъядерных гепатоцитов в контроле составило $3,30 \pm 0,37$ ед., в экспериментальных группах значения были сопоставимы: $3,00 \pm 0,39$ в группах ХС и ПК ($p = 0,633$ в сравнении с К) и $3,60 \pm 0,34$ в группе ПК+ХС ($p = 0,521$ в сравнении с К) (рис. 3 б).

В совокупности у крыс, подвергшихся воздействию хронического стресса, уменьшение площади ядра и цитоплазмы при росте числа двуядерных клеток отражает раннюю регенеративную реакцию на стресс-индуцированное повреждение, что согласуется с данными литературы. Хи и соавт. показали, что четырехнедельное воздействие хронического психологического стресса само по себе может инициировать воспалительный ответ и ухудшать функции печени у крыс, вплоть до некроза гепатоцитов [20]. Однако выявленные в нашем исследовании изменения носили скорее компенсаторный характер. Некроз не выявлен, но присутствуют двуядерные гепатоциты, что может отражать развитие компенсаторной регенерации или защитной реакции на стресс [21]. Двуядерные клетки, как известно, составляют основную пролиферативную популяцию при регенерации печени, в т.ч. после токсического повреждения [22].

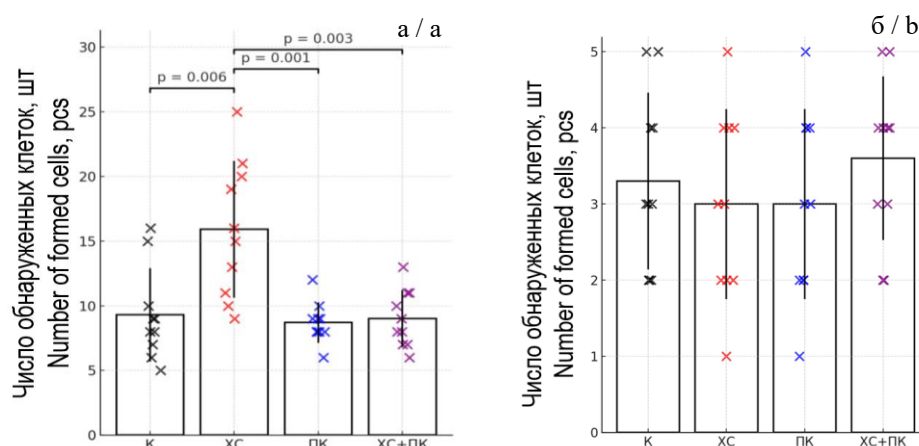


Рис. 3. Количество двуядерных (а) и безъядерных (б) гепатоцитов в группах исследования. Столбцы отражают средние значения (Mean±SE), крестики – индивидуальные наблюдения. Горизонтальные линии указывают на статистически значимые различия, выявленные методом бутстрепа (10 000 перестановок, $p < 0,05$)

Fig. 3. Counts of binucleated (a) and anucleated (b) hepatocytes in the study groups. Columns denote Mean±SE; coloured crosses represent individual observations. Horizontal lines indicate statistically significant differences detected by the bootstrap method (10,000 permutations; $p < 0.05$)

При воздействии консервантов наблюдались гипертрофия гепатоцитов без цитолиза и сниженное число двуядерных клеток, что указывает на функциональную перегрузку зрелых клеток при сохранении их структуры и согласуется с известными нам работами других исследовательских коллективов [7, 8].

В группе ПК+ХС сохранялась архитектоника и не изменялось число двуядерных клеток при значимом уменьшении цитоплазматической площади и росте ЯЦО. Это свидетельствует о раннем клеточном стрессе и энергетическом дефиците без явного цитолиза. Вероятно, хронизация стресса усиливает или трансформирует эффект пищевых консервантов на морфологическом уровне даже при отсутствии выраженной деструкции ткани. Для количественного уточнения типа взаимодействия (аддитивность, синергизм, антагонизм) необходим дальнейший математический анализ.

Заключение. Установлено, что хронический стресс вызывает уменьшение размеров гепатоцитов и компенсаторное увеличение

числа двуядерных клеток без некротических изменений. Пероральное подострое поступление сорбиновой и бензойной кислот в изученных дозах приводит к умеренной гипертрофии гепатоцитов без признаков острой цитотоксичности. При сочетании стресса и консервантов наблюдается сокращение цитоплазматической площади и рост ядерно-цитоплазматического отношения на фоне сохранной архитектоники, что, вероятно, отражает раннюю фазу клеточного стресса и потенциальную угрозу функциональной декомпенсации. Полученные данные свидетельствуют о способности хронического стресса модифицировать гепатотоксический эффект пищевых консервантов. Однако окончательные выводы о характере взаимодействия – аддитивном, синергичном или антагонистическом – требуют разработки математических подходов к анализу токсического действия химического агента на фоне стресса, что представляет собой перспективное направление дальнейших исследований.

Исследование было выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Каримов Д.О., Рябова Ю.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Каримов Д.Д.,

Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А., Хмель А.О.

Статистическая обработка данных: Каримов Д.О.

Анализ и интерпретация данных: Каримов Д.О., Рябова Ю.В., Каримов Д.Д.

Написание и редактирование текста: Каримов Д.О., Рябова Ю.В.

Литература

1. Ceccato S., Kettner S.E., Kudielka B.M., Schwieren C., Voss A. Social preferences under chronic stress. *PLoS One*. 2018; 13 (7): e0199528.
2. Bird W., Adamo G., Pitini E., Gray M., Jani A. Reducing chronic stress to promote health in adults: the role of social prescriptions and social movements. *J R Soc Med*. 2020; 113 (3): 105–109.
3. Girotti M., Bulin S.E., Carreno F.R. Effects of chronic stress on cognitive function – From neurobiology to intervention. *Neurobiol Stress*. 2024; 33: 100670.
4. Андреева И.В., Виноградов А.А., Симаков Р.Ю. Влияние хронического предаторного стресса на микроциркуляцию печени крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024; 23 (4): 124–130.
5. Joung J.Y., Cho J.H., Kim Y.H., Choi S.H., Son C.G. (2019) A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav*. 2019; 9 (3): e01235.
6. Reichel M., Rhein C., Hofmann L. M., Monti J., Japtok L., Langgartner D., Fuchsl A. M., Kleuser B., Gulbins E., Hellerbrand C., Reber S. O., Kornhuber J. Chronic psychosocial stress in mice is associated with increased acid sphingomyelinase activity in liver and serum and with hepatic C 16:0-ceramide accumulation. *Frontiers in psychiatry*. 2018; 9: 496.
7. Taghavi F., Habibi-Rezaei M., Bohlooli M., Farhadi M., Goodarzi M., Movaghati S., Maghami P., Taghibiglou C., Amanlou M., Haertlé T., Moosavi-Movahedi A.A. Anti-amyloidogenic Effects of Ellagic Acid on Human Serum Albumin Fibril Formation Induced by Potassium Sorbate and Glucose. *Journal of molecular recognition: JMR*. 2016; 29 (12): 611–618.
8. Chen C.H., Ho S.N., Hu P.A., Kou Y.R., Lee T.S. Food preservative sorbic acid deregulates hepatic fatty acid metabolism. *J Food Drug Anal*. 2020; 28 (2): 206–216.
9. López-González D., Ferradás Y., Araniti F., Graña E., Hermida-Ramón J.M., González M.V., Teixeira M., Rey M., Reigosa M.J., Sánchez-Moreiras A.M. Trans-cinnamaldehyde-related overproduction of benzoic acid and oxidative stress on *Arabidopsis thaliana*. *Frontiers in plant science*. 2023; 14: 1157309.
10. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24 (5): 635–644.
11. Гизатуллина А.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Смолянкин Д.А., Валова Я.В., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф., Ахмадеев А.Р. Влияние хронического стресса на степень токсичности акриламида у крыс. *Гигиена и санитария*. 2024; 103 (3): 258–265.
12. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю., Бакиров А.Б., Афанасьева А.А., Валова Я.В., Гизатуллина А.А. Экспрессия генов антиоксидантной защиты при хроническом воздействии акриламида и медикаментозной коррекции. *Медицина труда и экология человека*. 2024; 3 (39): 163–175.
13. Alexa A.I., Zamfir C.L., Bogdănici C.M., Oancea A., Maștaleru A., Abdulan I.M., Brănișteanu D.C., Ciobîcă A., Balmuş M., Stratulat-Alexa T., Ciuntu R.E., Severin F., Mocanu M., Leon M.M. The impact of chronic stress on behavior and body mass in new animal models. *Brain Sciences*. 2023; 13 (10): 1492.
14. Kim M., Jeong M. Analysis of changes in stress hormone concentration by stress and diet in rats. *Alternative & Integrative Medicine*. 2018; 7: 054.
15. Perhonen M., Takala T., Huttunen P., Leppäluoto J. Stress hormones after prolonged physical training in normo- and hypobaric conditions in rats. *International Journal of Sports Medicine*. 2025; 16 (2): 73–77.
16. Joëls M., Karst H., Sarabdjitsingh R. A. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2018; 223 (2): e13066.

17. *Eichstaedt K.E., Kovatch K., Maroof D.A.* A less conservative method to adjust for familywise error rate in neuropsychological research: the Holm's sequential Bonferroni procedure. *Neurorehabilitation*. 2013; 32: 693–696.
18. *Iba K., Shinozaki T., Maruo K., Noma H.* Re-evaluation of the comparative effectiveness of bootstrap-based optimism correction methods in the development of multivariable clinical prediction models. *BMC Medical Research Methodology*. 2021; 21: 9.
19. *Pang J., Ju W., Welch M., Gauger P., Liu P., Zhang Q., Wang C.* Nonparametric bootstrap methods for interval estimation of the area under the ROC curve with correlated diagnostic test data: application to whole-virus ELISA testing in swine. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023; 10: 1274786.
20. *Xu M.Y., Guo C.C., Li M.Y., Lou Y.H., Chen Z.R., Liu B.W., Lan L.* Brain-gut-liver axis: Chronic psychological stress promotes liver injury and fibrosis via gut in rats. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1040749.
21. *Darmasaputra G.S., Geerlings C.C., Chuva de Sousa Lopes S.M., Clevers H., Galli M.* Binucleated human hepatocytes arise through late cytokinetic regression during endomitosis M phase. *J Cell Biol*. 2024; 5: 223 (8): e202403020.
22. *Hammad S., Friebe A., Begher-Tibbe B., Amnah O., Vartak A., Hoehme S., Edlund K., Vonrecklinghausen I., Drasdo D., Hengstler J.G.* Role of binucleated hepatocytes in hepatotoxicity and liver regeneration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2014; 387: S46–S47.

Поступила в редакцию 17.05.2025; принята 31.08.2025.

Авторский коллектив

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко». 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

Рябова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Каримов Денис Дмитриевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: karriden@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>.

Газитуллина Алина Анваровна – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: alinagisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>.

Смолянкин Денис Анатольевич – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Хмель Александра Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: khmel.al01@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>.

Образец цитирования

Каримов Д.О., Рябова Ю.В., Каримов Д.Д., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А., Хмель А.О. Гистологические изменения печени крыс при воздействии пищевых консервантов на фоне хронического стресса. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 154–164. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-154-164.

HISTOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RATS EXPOSED TO FOOD PRESERVATIVES UNDER CHRONIC STRESS

D.O. Karimov ^{1, 2}, Yu.V. Ryabova ¹, D.D. Karimov ¹, A.A. Gizatullina ¹,
D.A. Smolyankin ¹, A.O. Khmel' ¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia;

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

The effects of the combined exposure to food preservatives and chronic stress on the liver remain poorly understood, although both factors are widespread in the modern world.

Objective. The aim of the study is to determine the nature and degree of morphological changes in rat liver after 28-day exposure to sorbic and benzoic acids and to find out whether chronic psychological stress enhances the toxic effect of the above-mentioned food preservatives.

Materials and Methods. The authors conducted a 28-day in vivo experiment. Male rats (n=24) were divided into 4 equal groups: control, chronic stress, food preservatives, and combined effect of the above-mentioned factors. After euthanasia, histological examination and morphometry were performed. We assessed the area of hepatocyte nucleus and cytoplasm, the nuclear-cytoplasmic ratio (NCR), and the number of binucleated and anucleate cells. Statistical analysis was performed using the bootstrap method with Holm-Bonferroni correction ($p < 0.05$).

Results. Chronic stress decreased the nuclear area (-20 %, $p < 0.0001$) and the cytoplasm area (-16 %, $p < 0.0001$), but increased the number of binucleated hepatocytes (+71 %, $p = 0.006$). Necrotic changes were not recorded. Preservatives caused moderate hepatocyte hypertrophy (nuclear area +11 %, $p = 0.0004$) without increase in NCR and cytolysis. Under the collective effect of factors, the cytoplasm area decreased (-10 %, $p = 0.0060$), and NCR increased (+18 %, $p = 0.0005$) with preserved architecture and an unchanged number of binucleated cells.

Conclusion. Chronic stress modifies early hepatotoxic effects of sorbic and benzoic acids. The process is accompanied by an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio. Final conclusions on the problem under consideration require further development of mathematical approaches to the analysis of the toxic effect of a chemical agent under chronic psycho-emotional stress.

Key words: liver, histology, chronic stress, sorbic acid, benzoic acid, rats, experiment, morphometry.

The study was carried out as part of the industry research program, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare of the Russian Federation, 2021–2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Karimov D.O., Ryabova Yu.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Karimov D.D., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A., Khmel' A.O.

Statistical data processing: Karimov D.O.

Data analysis and interpretation: Karimov D.O., Ryabova Yu.V., Karimov D.D.

Text writing and editing: Karimov D.O., Ryabova Yu.V.

References

1. Ceccato S., Kettner S.E., Kudielka B.M., Schwieren C., Voss A. Social preferences under chronic stress. *PLoS One*. 2018; 13 (7): e0199528.

2. Bird W., Adamo G., Pitini E., Gray M., Jani A. Reducing chronic stress to promote health in adults: the role of social prescriptions and social movements. *J R Soc Med.* 2020; 113 (3): 105–109.
3. Girotti M., Bulin S.E., Carreno F.R. Effects of chronic stress on cognitive function – From neurobiology to intervention. *Neurobiol Stress.* 2024; 33: 100670.
4. Andreeva I.V., Vinogradov A.A., Simakov R.Yu. Vliyanie khronicheskogo predatornogo stressa na mikrotsirkulyatsiyu pecheni krysa [Effect of chronic predatory stress on rat liver microcirculation]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2024; 23 (4): 124–130 (in Russian).
5. Joung J.Y., Cho J.H., Kim Y.H., Choi S.H., Son C.G. (2019) A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav.* 2019; 9 (3): e01235.
6. Reichel M., Rhein C., Hofmann L. M., Monti J., Japtok L., Langgartner D., Fuchsl A. M., Kleuser B., Gulbins E., Hellerbrand C., Reber S. O., Kornhuber J. Chronic psychosocial stress in mice is associated with increased acid sphingomyelinase activity in liver and serum and with hepatic C 16:0-ceramide accumulation. *Frontiers in psychiatry.* 2018; 9: 496.
7. Taghavi F., Habibi-Rezaei M., Bohlooli M., Farhadi M., Goodarzi M., Movaghati S., Maghami P., Taghibiglou C., Amanlou M., Haertlé T., Moosavi-Movahedi A.A. Antiamyloidogenic Effects of Ellagic Acid on Human Serum Albumin Fibril Formation Induced by Potassium Sorbate and Glucose. *Journal of molecular recognition: JMR.* 2016; 29 (12): 611–618.
8. Chen C.H., Ho S.N., Hu P.A., Kou Y.R., Lee T.S. Food preservative sorbic acid deregulates hepatic fatty acid metabolism. *J Food Drug Anal.* 2020; 28 (2): 206–216.
9. López-González D., Ferradás Y., Araniti F., Graña E., Hermida-Ramón J.M., González M.V., Teixeira M., Rey M., Reigosa M.J., Sánchez-Moreiras A.M. Trans-cinnamaldehyde-related overproduction of benzoic acid and oxidative stress on *Arabidopsis thaliana*. *Frontiers in plant science.* 2023; 14: 1157309.
10. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress.* 2021; 24 (5): 635–644.
11. Gizatullina A.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D., Smolyankin D.A., Valova Ya.V., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Repina E.F., Akhmadeev A.R. Vliyanie khronicheskogo stressa na stepen' toksichnosti akrilamida u krysa [Effect of chronic stress on the degree of acrylamide toxicity in rats]. *Gigiena i sanitariya.* 2024; 103 (3): 258–265 (in Russian).
12. Repina E.F., Karimov D.O., Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu., Bakirov A.B., Afanas'eva A.A., Valova Ya.V., Gizatullina A.A. Ekspressiya genov antioksidantnoy zashchity pri khronicheskom vozdeystvii akrilamida i medikamentoznoy korrektsii [Expression of antioxidant defense genes under chronic acrylamide exposure and drug correction]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2024; 3 (39): 163–175 (in Russian).
13. Alexa A.I., Zamfir C.L. Bogdănici C.M., Oancea A., Maștaleru A., Abdulan I.M., Brănișteanu D.C., Ciobică A., Balmuș M., Stratulat-Alexa T., Ciuntu R.E., Severin F., Mocanu M., Leon M.M. The impact of chronic stress on behavior and body mass in new animal models. *Brain Sciences.* 2023; 13 (10): 1492.
14. Kim M., Jeong M. Analysis of changes in stress hormone concentration by stress and diet in rats. *Alternative & Integrative Medicine.* 2018; 7: 054.
15. Perhonen M., Takala T., Huttunen P., Leppäluoto J. Stress hormones after prolonged physical training in normo- and hypobaric conditions in rats. *International Journal of Sports Medicine.* 2025; 16 (2): 73–77.
16. Joëls M., Karst H., Sarabdjitsingh R. A. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiologica (Oxf).* 2018; 223 (2): e13066.
17. Eichstaedt K.E., Kovatch K., Maroof D.A. A less conservative method to adjust for familywise error rate in neuropsychological research: the Holm's sequential Bonferroni procedure. *Neurorehabilitation.* 2013; 32: 693–696.
18. Iba K., Shinozaki T., Maruo K., Noma H. Re-evaluation of the comparative effectiveness of bootstrap-based optimism correction methods in the development of multivariable clinical prediction models. *BMC Medical Research Methodology.* 2021; 21: 9.
19. Pang J., Ju W., Welch M., Gauger P., Liu P., Zhang Q., Wang C. Nonparametric bootstrap methods for interval estimation of the area under the ROC curve with correlated diagnostic test data: application to whole-virus ELISA testing in swine. *Frontiers in Veterinary Science.* 2023; 10: 1274786.
20. Xu M.Y., Guo C.C., Li M.Y., Lou Y.H., Chen Z.R., Liu B.W., Lan L. Brain-gut-liver axis: Chronic psychological stress promotes liver injury and fibrosis via gut in rats. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 1040749.

21. Darmasaputra G.S., Geerlings C.C., Chuva de Sousa Lopes S.M., Clevers H., Galli M. Binucleated human hepatocytes arise through late cytokinetic regression during endomitosis M phase. *J Cell Biol.* 2024; 5: 223 (8): e202403020.
22. Hammad S., Friebel A., Begher-Tibbe B., Amnah O., Vartak A., Hoehme S., Edlund K., Vonrecklinghausen I., Drasdo D., Hengstler J.G. Role of binucleated hepatocytes in hepatotoxicity and liver regeneration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2014; 387: S46–S47.

Received May 17, 2025; accepted August 31, 2025.

Information about the authors

Karimov Denis Olegovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; Senior Researcher, Public Health Research Department, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 105064, Russia, Moscow, Vorontsovo Pole St., 12, Bldg. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

Ryabova Yuliya Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Karimov Denis Dmitrievich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: karriden@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>.

Gazitullina Alina Anvarovna, Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: alinagisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>.

Smolyankin Denis Anatol'evich, Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Toxicology and Genetics Department with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Khmel' Aleksandra Olegovna, Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Toxicology and Genetics Department with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: khmel.al01@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>.

For citation

Karimov D.O., Ryabova Yu.V., Karimov D.D., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A., Khmel' A.O. Gistologicheskie izmeneniya pecheni krysa pri vozdeystvii pishchevykh konservantov na fone khronicheskogo stressa [Histological changes in the liver of rats exposed to food preservatives under chronic stress]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 3: 154–164. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-154-164 (in Russian).

УДК 316:36(575.2)(23)(1-13)(04)

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-165-177

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ В ГОРНЫХ РАЙОНАХ ЮГА КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ: РЕСУРСНЫЙ ПОДХОД

А.С. Шаназаров ¹, Н.Г. Мельникова ²

¹ Международная высшая школа медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

² Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук
Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

На адаптацию населения горных регионов влияет высота местности, климатическое разнообразие, динамичность социокультурных трансформаций в обществе. Это делает актуальным изучение особенностей жизнедеятельности человека конкретного региона как средово-личностных ресурсов адаптации.

Цель. Выяснение специфики взаимосвязей личностных свойств (толерантности (ТН) и интолерантности к неопределенности (ИТН)) и средовых характеристик жизнедеятельности населения региона.

Материалы и методы. ТН и ИТН оценивались по опроснику С. Баднера (модификация Т.Н. Корниловой, М.А. Чумаковой). Анализ средового компонента осуществлялся по методике самооценки удовлетворения экзистенциальных, социальных потребностей и потребности развития. Оценка респондентов изменялась в диапазоне от 1 балла (минимальное удовлетворение потребности) до 10 (максимальное удовлетворение). Участниками опроса явились коренные жители населенных пунктов юга Кыргызской Республики: Гульча (358 респондентов) и Сары-Таш (90 респондентов). Проводился корреляционный анализ указанных параметров с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Рассматривались общие и особенные моменты оцениваемых взаимосвязей в указанных поселениях. Определено, что общими свойствами средово-личностных взаимосвязей в Гульче и Сары-Таше являются многообразие сопряжений средовых ресурсов (экзистенциальных, социальных, развития), а также ключевая роль в этих интеракциях удовлетворения экзистенциальных потребностей – в Гульче, экзистенциальных и социальных потребностей – в Сары-Таше.

Региональные отличия взаимосвязей средово-личностных ресурсов состоят в том, что в Гульче дефицит удовлетворения потребности в пище коррелирует с толерантным ответом респондентов, а снижение возможности удовлетворения запросов в сфере здравоохранения – с интолерантным. В Сары-Таше внимание населения сфокусировано на удовлетворении всего перечня потребностей как средовом аспекте ресурсов, обеспечивающем решение задач повседневности, но не актуализировано обращение к личностному ресурсу (ТН, ИТН).

Выводы. Взаимосвязи средово-личностных ресурсов населения, возникающие при адаптации к условиям жизнедеятельности в Гульче, фиксируют разнообразие откликов потребностей и личностных свойств при значимости удовлетворения экзистенциальных потребностей. В Сары-Таше внимание население сконцентрировано на удовлетворении экзистенциальных, социальных потребностей и потребностей развития без актуализации личностных ресурсов.

Ключевые слова: толерантность к неопределенности, интолерантность к неопределенности, население горных регионов, адаптация, потребности жизнедеятельности, сравнительный анализ.

Введение. Условия окружающей среды в горных районах Кыргызстана отличаются разнообразием, изменчивостью и в целом сложный для жизнедеятельности населения характер. Отмечаются, например, климатологические изменения, которые отражаются в сезонности распространения и неравномерном распределении снежного покрова по территории страны: в восточной части Кыргызстана снега меньше, а в

западной он выпадает раньше. На высоте 3400 м над ур. м. наблюдается раннее снеготаяние. Указанные явления сказываются на растительном покрове высокогорных пастбищ, влияя на социальную сторону горного агро-пасторализма [1].

Происходящие изменения затрагивают и то, каким образом осуществляется мониторинг состояния и качества условий окружающей среды (водных режимов, земельных ресурсов,

охраны атмосферного воздуха, биологических ресурсов) для обеспечения ее комплексной оценки [2].

Оценка комфортности природных условий в связи с возможностями адаптации организма человека при его жизнедеятельности в горах осуществлялась посредством комплексного показателя – биоклиматического индекса суровости метеорежима (БИСМ). Он отражает сложность и изменчивость климатических параметров (температуры, атмосферного давления, скорости ветра, солнечной радиации, влажности воздуха) конкретных регионов.

Так, в Гульче (1540 м над ур. м.) значение БИСМ составило 6,45 балла, т.е. указанный населенный пункт находится в зоне относительного дискомфорта [3]. Зимой здесь преобладает снежная и ветреная погода при средней температуре от -5 до -25 °С, весенний период (с апреля по июнь) отличается неустойчивой погодой, лето (июль, август) прохладное, а на северо-западе – теплое; осень (сентябрь-октябрь) холодная с ясной, сухой и ветреной погодой. Такие климатические условия переносятся организмом человека непросто.

Значение БИСМ в Сары-Таше (3118 м над ур. м.) равнялось 3,89 балла, т.е. населенный пункт относится к зоне компенсируемого дискомфорта [3]. Он расположен на территории, которую занимают труднопреодолимые хребты: на севере – Алайский (абсолютная высота хребта – 3500–4500 м), на юге – Заалайский (4500–6000 м), – с разделяющей их межгорной Алайской долиной. Климат данных мест горный, континентальный. Зимы холодные: средняя температура в Алайской долине – от -7 до -17 °С, в то время как высоко в горах – до -50 °С. Весной погода отличается неустойчивостью, а летом (даже в середине сезона) дни прохладные. На высотах от 4500 до 5000 м температура большую часть дня отрицательная. Осень короткая и холодная с ветренной и сухой погодой.

Разнообразие, изменчивость, комплексность воздействия естественных условий на человека [4, 5] в горных районах, как и активизация антропогенных влияний на среду жизнедеятельности в виду мобильности населения, экономико-технологических, социаль-

ных преобразований, делают актуальным изучение роли указанных взаимовлияний в характеристике качества жизни горцев [6]. Важность указанного направления исследований связана и с тем, что в настоящее время человеку приходится сталкиваться с разнообразием проблем неопределенности [7, 8]. Ее характерные черты, представленные новизной, комплексным характером действия факторов, последствия которых непросто спрогнозировать [9], и объективно свойственные горным районам, дополняются неопределенностью, связанной с перепадами высоты. Разновысотность местности определяет разный уровень освоенности территорий, труднодоступность айылов, к которым ведут грунтовые дороги. Особенности транспортной инфраструктуры отражаются на всех сферах жизни населения: семейно-бытовой, социокультурной, трудовой, в т.ч. на доступности квалифицированной медицинской помощи [3].

В данной связи мнение о том, что неопределенностью охватываются разные сферы жизнедеятельности, не является преувеличением [10, 11]. Человек постоянно должен справляться с подобными ситуациями. И здесь большое значение приобретают особенности его отношения к таким обстоятельствам [12], его готовность к активности в условиях неясности и новизны, отсутствия образцов действий [13], принятию решений, характеризующие жизнестойкость [10], помогающую в поддержании оптимального уровня жизнеспособности [11].

Способность человека справляться с неоднозначными ситуациями характеризуется такими личностными чертами, как толерантность (ТН) и интолерантность к неопределенности (ИТН), представляющими собой ситуационно-специфическую установку. ТН как личностный компонент предполагает повышенную осмысленность, целеустремленность в реализации активности человека [14]. Считается, что характер действий человека в ситуации неопределенности является личностным ресурсом саморегуляции [15, 16].

Цель исследования. Определение специфики взаимосвязей личностных свойств (толе-

рантности (ТН) и интолерантности к неопределенности (ИТН)) и средовых характеристик жизнедеятельности населения в горных регионах юга Кыргызской Республики.

Материалы и методы. Для оценки средового компонента региона использовалось обобщение представлений коренных жителей об удовлетворении основных жизненных потребностей. Перечень потребностей включал экзистенциальные (пища, жилье, здоровье, безопасность), социальные (социальная инфраструктура, доступность информации) и потребности развития (образование, культурно-массовые мероприятия (КММ)) [17]. Респонденты, исходя из условий жизни в своем регионе, отвечали на общий вопрос анкеты: «Оцените каждую из указанных в списке потребностей в зависимости от степени ее удовлетворения». Процедура проставления оценок требовала просмотра перечня потребностей, которые на бланке анкеты располагались с левой стороны. С правой стороны бланка необходимо было осуществить выбор одной из балльных оценок для каждой из потребностей в диапазоне от 1 (минимальное удовлетворение) до 10 (максимальное удовлетворение). Предложенный вариант анкеты позволял респондентам выразить собственную точку зрения о среде жизнедеятельности. В то же время результат заполнения анкеты давал возможность обратиться к количественному выражению меры удовлетворения потребностей.

Оценка ТН и ИТН осуществлялась с помощью опросника С. Баднера (модификация Т.Н. Корниловой, М.А. Чумаковой) [13]. ТН позволяет характеризовать проявления в активности человека, которые способствуют ослаблению реакции на неблагоприятные факторы жизни и труда, снижению чувствительности к их воздействию, что помогает человеку противостоять несвязности и противоречивости сложившихся обстоятельств бытийного пространства, находить необходимые решения в текущих ситуациях. ИТН характеризуется противоположным поведением: стремлением избегать сложных и противоречивых ситуаций, нацеленностью интеллектуально-

личностных возможностей на предотвращение неопределенности в текущем развитии обстоятельств и доминированием ориентира на обретение ясности и недвусмысленности в складывающемся развитии событий [13].

В исследовании осуществлялась адаптация инструментария к кыргызскому языку: был произведен перевод текста опросника с русского языка на кыргызский и обратно. Переводчиками выступили независимые эксперты.

Выполнялся корреляционный анализ указанных параметров средового и личностного ресурсов (удовлетворение потребностей и ТН, ИТН) с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (SPSS 16).

В исследовании приняли участие 448 жителей Алайского района, из которых 358 проживают в Гульче (1540 м над ур. м.), а 90 – в Сары-Таше (3150 м над ур. м.). Социально-демографическая характеристика респондентов из Гульчи представлена следующим образом: 54,2 % – женщины (194 чел.), 45,8 % – мужчины (164 чел.); преобладали лица в возрасте от 35 до 60 лет – 48,6 % (174 чел.), от 21 до 35 лет – 28,2 % (101 чел.), старше 60 лет – 18,2 % (65 чел.). Среди сфер профессиональной деятельности преобладали социальная (врач, педагог) – 26,5 % (95 чел.) и сельскохозяйственная – 20,9 % (75 чел.). Среди респондентов из Сары-Таша было 36,7 % женщин (33 чел.) и 63,3 % мужчин (57 чел.). Преобладали участники в возрасте от 35 до 60 лет – 48,9 % (44 чел.), а также до 35 лет – 32,3 % (29 чел.). Ведущими сферами деятельности были сельскохозяйственная – 31,1 % (28 чел.) и социальная – 20 % (18 чел.).

Выборка формировалась стохастически, а критериями включения в исследование были: 1) проживание в населенном пункте на постоянной основе; 2) добровольное согласие на заполнение анонимной анкеты с указанием возраста, пола и рода деятельности. Обследование производилось в течение рабочего дня по месту работы или проживания респондента.

Результаты и обсуждение. В процессе анализа и детализации результатов, полученных в населенном пункте Гульча, рассматри-

вались все значимые корреляции ($p < 0,05$, $p < 0,01$), объединенные в группы, с учетом диапазона изменения коэффициента корреляции, что позволило выделить 2 плеяды высокозначимых связей. В одной из них 20 взаимосвязей представлены значениями корреляций от 0,10 до 0,35 (табл. 1). Наибольшее количество взаимосвязей (6) приходится на показатель удовлетворения потребности «Пища», далее идут потребности «Жилье» и «Здоровье». Все они положительно связаны с остальными потребностями: социальными – «Ин-

фраструктура», «Инфраструктура», экзистенциальными – «Безопасность», и потребностями развития – «Образование», «Культурно-массовые мероприятия». В данной группе взаимосвязей наблюдается прямая связь ТН и ИТН средней силы (0,32) при $p < 0,01$, что обуславливается разнообразием поведения человека в разных ситуациях [18]. Подчеркнем, что в литературе имеются также указания на то, что между ТН и ИТН нет полярности и что эти разные факторы могут быть связаны опосредующими переменными [19].

Таблица 1

Table 1

**Структура взаимосвязей ТН, ИТН и показателей удовлетворения потребностей
(Гульча, n=358)**

Correlation between TU, ITU and indicators of needs satisfaction (Gulcha, n=358)

	ИТН NU	ТН TU	Пища Food	Жилье Accommodation	Здоровье Health	Безопасность Safety	Инфраструктура Infrastructure	Информация Information	Образование Education	КММ Mass cultural events
ИТН NU		0,32**			0,105*					
ТН TU			-0,16**							
Пища Food				0,52**	0,21**	0,32**	0,30**	0,23**	0,17**	
Жилье Accommodation					0,27**	0,26**	0,28**	0,17**	0,11*	0,15**
Здоровье Health						0,44**	0,34**	0,38**	0,31**	0,30**
Безопасность Safety							0,46**	0,40**	0,33**	0,23**
Инфраструктура Infrastructure								0,58**	0,42**	0,28**
Информация Information									0,50**	0,39**
Образование Education										0,52**
КММ Mass cultural events										

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Note. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Присутствует поуровневая («вертикальная») отрицательная связь между ТН и удовлетворением потребности «Пища». Можно допустить, что удовлетворение потребности в пище не является недостижимым в настоящее время. Данную слабую по силе ($-0,16$), но значимую ($p < 0,01$) связь можно рассматривать в ключе принятия разнообразия динамично меняющихся ситуаций и увеличения значений ТН, в частности в таком социальном контексте, как питание [7]. Такая позиция респондентов выражает их ненапряженный ответ, представленный отрицательным характером взаимосвязи. Удовлетворение потребности «Пища» значимо связано с показателями «Здоровье», «Инфраструктура», «Информация», т.е. с экзистенциальными и социальными потребностями. Слабая положительная корреляция объединяет ИТН со «Здоровьем», а через него – с показателями «Инфраструктура», «КММ», «Жилье». Рассмотренные взаимосвязи могут свидетельствовать о том, что разные обстоятельства жизни, в т.ч. проблемы удовлетворения экзистенциальных («Здоровье», «Жилье»), социальных («Инфраструктура») потребностей, а также потребностей развития («КММ»), т.е. средовый ресурс, могут актуализировать интолерантный ответ (личностный ресурс), характеризующийся озабоченностью и даже тревожным восприятием ситуации [19, 20]. Представленные данные, с нашей точки зрения, иллюстрируют мнение исследователей о том, что трансформации в экономике, культуре и политике, усиливая социальную изменчивость, сказываются на темпе изменений и представленности толерантности к неопределенности в разнонаправленных социальных преобразованиях [21]. В свою очередь готовность человека действовать в условиях неопределенности с установкой на осторожность (преобладающий параметр ИТН), в силу широкого распространения их в настоящий период времени, вполне ожидаема [7, 22, 23].

Приведенные результаты представляются вполне закономерными, если принять во внимание возрастной состав респондентов Гульчи, в котором преобладали лица от 35 до 60 лет,

склонные к более взвешенным решениям. Молодые люди, как следует из литературных данных, на фоне уверенности в достижении целей и веры в собственные силы действуют менее осторожно и рефлексивно, осуществляя более рискованный выбор в ситуации неопределенности [24]. При этом не исключается и более интолерантное поведение в ответ на воспринятое, отдельные неоднозначные ситуации беспокойства и волнений при том же уровне неопределенности. Ввиду отмеченного, по мнению исследователей, важен тот смысл, который придается человеком происходящему, что выступает инструментом его устойчивости к стрессу. Проявляя толерантность к неопределенности человек производит когнитивное оценивание ситуации, эмоционально реагирует на него, формируя поведенческий ответ [10].

В другой группе корреляционных зависимостей (их количество составило 10) средней силы (коэффициент корреляции от $0,36$ до $0,58$, $p < 0,01$) все взаимосвязи относятся к «горизонтальным», т.е. возникающим между разными видами потребностей: экзистенциальными, социальными, потребностями развития. Можно видеть (табл. 1), что взаимосвязь удовлетворения потребностей «Пища» и «Жилье» присутствует в плеяде обособленно, а удовлетворение потребности «Информация» набирает наибольшее количество связей (5).

Таким образом, в группе корреляций при $p < 0,01$ обращает на себя внимание тесная взаимосвязь удовлетворенности экзистенциальных потребностей («Пища», «Жилье»). Слабые по силе связи при $p < 0,05$ между средовыми ресурсами (сферой потребностей) и личностными (ТН, ИТН) демонстрируют, что удовлетворение экзистенциальных потребностей («Здоровье») может быть связано с более категоричным ответом (положительные корреляции с ИТН), что не исключает инициативы и решительности действий наряду с проявлением осторожности в реализации активности человека (положительные корреляции ТН и ИТН). Фиксируется также и толерантное отношение населения к такой насущной проблеме, как питание (отрицательные корреляции ТН и удовлетворения потребности

«Пища»). Взаимосвязь между ТН и ИТН оказывается связующей между удовлетворением потребностей «Здоровье» и «Пища» и остальными. Представленные данные, с нашей точки зрения, согласуются с тем, что в субъективном восприятии неопределенности присутствует возможность как ситуативного ответа (в зависимости от степени удовлетворения потребностей (средовый ресурс)), так и выражения более устойчивой личностной характеристики человека (отражение возрастного ценза в ответе респондентов (ТН, ИТН)) [25].

В поселении Сары-Таш по силе корреляционной зависимости выделяются 3 группы

взаимосвязей между разными видами потребностей («горизонтальные» связи). Слабые связи (коэффициент корреляции от 0,1 до 0,35, $p < 0,05$) наблюдаются между удовлетворением потребностей «Пища», «КММ» и «Жилье» (табл. 2). Средние по силе связи (коэффициент корреляции от 0,36 до 0,60, $p < 0,01$) объединили потребности «Пища», «Жилье» через социальные потребности «Инфраструктура» и «Информация». В той же группе связей объединяются потребность «Здоровье» через потребность «КММ» с экзистенциальной потребностью «Безопасность».

Таблица 2

Table 2

**Структура взаимосвязей ТН, ИТН и показателей удовлетворения потребностей
(Сары-Таш, n=90)**

Correlation between TU, ITU and indicators of needs satisfaction (Sary-Tash, n=90)

	ИТН NU	ТН TU	Пища Food	Жилье Accommodation	Здоровье Health	Безопасность Safety	Инфраструктура Infrastructure	Информация Information	Образование Education	КММ Mass cultural events
ИТН NU										
ТН TU										
Пища Food				0,88**	0,66**	0,68**	0,50**	0,48**	0,45**	0,23*
Жилье Accommodation					0,71**	0,68**	0,43**	0,38**	0,39**	0,22*
Здоровье Health						0,88**	0,60**	0,61**	0,65**	0,57**
Безопасность Safety							0,70**	0,70**	0,67**	0,56**
Инфраструктура Infrastructure								0,82**	0,70**	0,62**
Информация Information									0,74**	0,68**
Образование Education										0,73**
КММ Mass cultural events										

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Note. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В группе сильных связей (коэффициент корреляции от 0,61 до 0,90, $p < 0,01$) объединены все виды потребностей: экзистенциальные с социальными и потребностями развития.

Указанные группы взаимосвязей разной силы иллюстрируют разнообразие запросов населения, что подкрепляется аналогичным выводом, сделанным ранее в отношении иных горных районов: Тюпу (Иссык-Кульская область) и Ат-Баши (Нарынская область) [26].

Необходимо отметить отсутствие «вертикальных» связей, объединяющих потребностейную сферу с ТН и ИТН.

Рассмотрение взаимосвязей субъективных оценок восприятия среды жизнедеятельности с точки зрения регуляторной функции также демонстрирует актуальность всего рассматриваемого круга потребностей для населения региона [27]. Также ранее был констатирован меньший уровень удовлетворения потребностей в Сары-Таше, а значит и закономерное акцентирование всех нужд [3]. С учетом вышесказанного непредставленность ТН и ИТН в плеядах взаимосвязей выглядит вероятной. Другими словами, действия в отношении неоднозначных обстоятельств, а именно их принятие (ТН) или избегание (ИТН) (метакогнитивная характеристика внутреннего ресурса) в имеющихся обстоятельствах не актуализируются [28].

В факте отсутствия параметров ТН и ИТН в системе взаимосвязей показателей в Сары-Таше обращаем внимание на разные аспекты личностных ресурсов, которые могут проявляться как личностные характеристики, ситуационные, функциональные, что демонстрирует их важную роль в обеспечении адаптивных перестроений, влияющих на образ средовых условий [16].

ТН, как универсальный личностный ресурс саморегуляции, способна перестраивать

системные связи субъекта с миром, изменяя их структуру, усиливая компенсаторные качества и опосредуя таким образом связь между средовыми условиями и качественными характеристиками жизни человека [15, 16, 29]. Поскольку параметры ТН и ИТН в рассматриваемых взаимосвязях в Сары-Таше не представлены, не обнаруживает себя и опосредующая функция ресурса. Комментировать рассматриваемые взаимосвязи можно и с учетом того, что информация о неопределенности, одной из форм изменчивости, когда пространство возможных решений и связанных с ними результатов неизвестны, является важной для адаптации к различным формам последней. К таким формам относят скорость изменения окружающей среды, ее пространственную изменчивость, надежность информации, получаемой из окружающей среды [30]. Можно полагать, что степень удовлетворения повседневных нужд человека как типичных обстоятельств жизнедеятельности в Сары-Таше формирует такую ситуацию, в которой необходимость объединения внешних и внутренних ресурсов оказалась неактуальной.

Заключение. Региональные особенности взаимосвязей средово-личностных ресурсов населения, возникающих при адаптации к условиям жизнедеятельности в высокогорье (Сары-Таш), подчеркивают акцентированность экзистенциальных, социальных потребностей и потребностей развития, в то время как в среднегорье (Гульча) ключевое значение приобретают экзистенциальные потребности. При этом в поведенческом ответе респондентов в Сары-Таше нет обращения к личностным ресурсам (ТН, ИТН), а в Гульче проявляется толерантный отклик на неполноту удовлетворения потребности в пище и интолерантный – на неполноту удовлетворения потребности в здоровье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция, организация и дизайн исследования: Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г.

Литературный поиск, участие в исследовании и обработке материала: Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г.

Статистическая обработка, анализ и интерпретация данных: Мельникова Н.Г.

Написание и редактирование текста: Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г.

Литература

1. Айдаралиев А.А., Хенебри Ж.М., Чы К., Гройсман П., Томашевска М., Байходжоев М.С., Кельгенбаева К.А. Воздействия изменения климата на сообщества, населяющие высокогорные районы Кыргызстана. Дистанционные и наземные исследования Земли в Центральной Азии: материалы Международной конференции. 17–18 сентября 2019 г. Бишкек: МоЮР; 2019: 148–153.
2. Боконбаев К. Дж., Айдаралиев А. А., Подгорски Д. Актуальные вопросы внедрения в Кыргызстане современных систем мониторинга за качеством окружающей среды. Дистанционные и наземные исследования Земли в Центральной Азии: материалы Международной конференции. 17–18 сентября 2019 г. Бишкек: МоЮР; 2019: 154–158.
3. Шаназаров А.С., Ибраимова Г.И., Мельникова Н.Г. Человеческое развитие и проблемы устойчивой среды жизнедеятельности в горных регионах Кыргызстана. Бишкек: МВШМ; 2022. 304.
4. Харден К. Исследовательские парадигмы взаимодействия человека и окружающей среды: взгляд сквозь столетие. Культурная и гуманитарная география. 2013; 2 (2): 111–125.
5. Schick A., Hobson P.R., Ibisch P.L. Conservation and sustainable development in a Volatility, Uncertainty, Complexity, and Ambiguity world: the need for a systemic and ecosystem-based approach. *Ecosystem Health and Sustainability*. 2017; 3 (4): e01267. DOI: 10.1002/ehs2.1267.
6. Мельникова Н.Г., Шаназаров А.С. Субъективное оценивание в комплексном анализе в различных условиях жизнедеятельности. Актуальные вопросы благополучия личности: психологический, социальный и профессиональный контексты: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. 17 ноября 2023 г. Ханты-Мансийск; 2023: 140–146.
7. Белявцева О.С. Толерантность и интолерантность к неопределенности в современной отечественной и зарубежной психологии. Наука и социум: материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции. 2021: 107–111. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tolerantnost-i-intolerantnost-k-neopredelennosti-v-sovremennoy-otechestvennoy-i-zarubezhnoy-psihologii>. DOI: 10.38163/978-5-6045317-3-0_2021_107 (дата обращения: 26.02.2025).
8. Де Шауэр О.Л. Толерантность к неопределенности, креативность, творчество как свойства эффективной организации в VUCA-мире. Лидерство и менеджмент. 2022; 9 (4): 985–1002.
9. Мухина С.Е., Князева Ю.С. Толерантность к ситуации неопределенности как условие социально-психологической адаптации взрослых. Развитие человека в современном мире. 2021; 1: 55–68.
10. Леонтьев Д.А. Вызов неопределенности как центральная проблема психологии личности. Психологические исследования. 2015; 8 (40): 2. URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: 22.06.2016).
11. Махнач А.В. Роль неопределенности в жизнеспособности человека и семьи. В кн: Бакшутова Е.В., Юсупова О.В., Двойникова Е.Ю. Человек в условиях неопределенности: сб. науч. трудов. Т. 1. Самара: Самарский государственный технический университет; 2018: 187–194.
12. Злобина М.В. Адаптация методики отношения к неопределенности р. Нортонa mat-50: анализ внутренней структуры. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2022; 19 (3): 433–453. DOI: 10.17323/1813-8918-2022-3-433-453.
13. Корнилова Т.В., Чумакова М.А. Шкалы толерантности и интолерантности к неопределенности в модификации опросника С. Баднера. Экспериментальная психология. 2014; 1: 92–110.
14. Лернер С.А. Толерантность к неопределенности и экзистенциальные ресурсы лиц среднего возраста. Научные труды московского гуманитарного университета. 2023; 6: 49–56. DOI: 10.17805/trudy.2023.6.7.
15. Леонтьев Д.А. Саморегуляция, ресурсы и личностный потенциал. Сибирский психологический журнал. 2016; 62: 18–37. DOI: 10.17223/17267080/62/3.
16. Иванова Т.Ю., Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Функции личностных ресурсов в ситуации экономического кризиса. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2016; 13 (2): 323–346.
17. Едронова В.Н., Соловьева Н.В. Статистическая оценка качества жизни на основе использования экспертного метода. УЭКС. 2011; 2 (26): URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/statisticheskaya-otsenka-kachestva-zhizni-na-osnove-ispolzovaniya-ekspertnogo-metoda> (дата обращения: 17.10.2016).
18. Бергис Т.А. Готовность личности к переменам и толерантность к неопределенности на этапе ранней взрослости. Вектор науки ТГУ. Серия: Педагогика, психология. 2015; 4 (23): 38–42.
19. Аксенова Е.С., Синёва О.В. Взаимосвязь социально-психологической адаптивности и толерантности к неопределенности у студентов-психологов. *Baikal Research Journal*. 2022; 13 (2): 34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-sotsialno-psihologicheskoy-adaptivnosti-i-tolerantnosti-k>

- neopredelennosti-u-studentov-psihologov (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.17150/2411-6262.2022.13(2).34.
20. Неяскина Ю.Ю., Пронькина В.О. Особенности конструирования будущего при разных уровнях толерантности к неопределенности (на примере юношеского возраста). Вестник Кемеровского государственного университета. 2017; 3: 143–152. DOI: 10.21603/2078-8975-2017-3-143-152.
21. Горлова Н.В. Толерантность к неопределенности как индивидуально-личностная предпосылка процесса самоопределения в подростковом возрасте, ранней и поздней юности. Психологические исследования. 2020; 13 (70): 5. URL: <http://psystudy.ru/index.php/num/2020v13n70/1743-gorlova70.html> (дата обращения: 01.03.2025).
22. Чухрова М.Г., Опенко Т.Г. Анализ состояния психосоциальной адаптации коренных сельских жителей Горного Алтая. Мир науки, культуры, образования. 2014; 1 (44): 354–356. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-sostoyaniya-psihosotsialnoy-adaptatsii-korennyh-selskih-zhiteley-gornogo-altaia> (дата обращения: 26.02.2025).
23. Банищикова Т.Н., Соколовский М.Л., Коростелева Т.В. Саморегуляция и толерантность к неопределенности как ресурсы субъективного благополучия современной молодежи: кросс-культурный аспект. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. 2022; 19 (4): 717–743. DOI: 10.22363/2313-1683-2022-19-4-717-743.
24. Иванкова Д.Л. Исследование взаимосвязи жизненной компетентности и толерантности к неопределенности в молодости. В кн: Бакшутова Е.В., Юсупова О.В., Двойникова Е.Ю. Человек в условиях неопределенности: сб. науч. трудов. Т. 1. Самара: Самарский государственный технический университет; 2018: 56–60.
25. Любачевская Е.А. Толерантность к неопределенности как личностный феномен. Акмеология. 2013; 3 (47): 78–80.
26. Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г. Толерантность к неопределенности в характеристике средово-личностных ресурсов адаптации населения горных регионов. Известия НАН КР. 2025; 2: 81–88.
27. Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г. Ресурсный подход в характеристике устойчивого развития горных регионов. Медико-биологическая безопасность в экстремальных и чрезвычайных ситуациях: Международная юбилейная научно-практической конференция, посвященная 80-летию академик А.А. Айдаралиева. Вестник МУК. 2021; 2 (43): 452–455.
28. Леонов И.Н. Влияние толерантности к неопределенности на стратегии совладающего поведения у менеджеров. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Акмеология образования. Психология развития. 2015; 4 (3 (15)): 259–261.
29. Иванова Т.Ю. Теория сохранения ресурсов как объяснительная модель возникновения стресса. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2013; 10 (3): 119–135.
30. Turner M.A., Moya C., Smaldino P.E., Jones J.H. The form of uncertainty affects selection for social learning. Evolutionary Human Sciences. 2023; 5: 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1017/ehs.2023.11>.

Поступила в редакцию 23.06.2025; принята 26.08.2025.

Авторский коллектив

Шаназаров Алмаз Согомбаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор академического центра, Международная высшая школа медицины. 720054, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Л. Толстого, 114/1; e-mail: ifepv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-2186>.

Мельникова Наталья Георгиевна – кандидат психологических наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Анкары 1/5; e-mail: ngmelnikova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8048-3492>.

Образец цитирования

Шаназаров А.С., Мельникова Н.Г. Региональные особенности адаптации населения в горных районах юга Кыргызской Республики: ресурсный подход. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 165–177. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-165-177.

REGIONAL CHARACTERISTICS OF ADAPTATION OF MOUNTAIN REGION POPULATION IN THE SOUTH OF THE KYRGYZ REPUBLIC: RESOURCE APPROACH

A.S. Shanazarov ¹, N.G. Mel'nikova ²

¹ International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic;

² Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

The adaptation of mountain region population is influenced by the terrain elevation, climatic diversity, as well as social and cultural dynamics in the society. Thus, it is highly relevant to study human life in a specific region as a means to understand environmental and personal adaptation resources.

Objective. The aim of the study is to determine the relationship between personal characteristics (tolerance to uncertainty (TU) and intolerance to uncertainty (ITU)) and environmental characteristics influencing regional population.

Materials and Methods. TU and ITU were assessed using S. Badner's questionnaire (modified by T.N. Kornilova, M.A. Chumakova). The environmental component was analyzed according to respondents' self-assessment of satisfaction of existential, social and development needs. The respondents' assessment ranged from 1 point (minimum needs satisfaction) to 10 (maximum needs satisfaction). The survey participants were indigenous residents living in the south of the Kyrgyz Republic: Gulcha (358 respondents) and Sary-Tash (90 respondents). Correlation analysis of the specified parameters was conducted; Spearman's rank correlation coefficient was calculated.

Results. General and specific aspects of the assessed relationships in Gulcha and Sary-Tash were considered. It was determined that the general properties of environmental-personal relationships in Gulcha and Sary-Tash were the diversity of environmental resource interconnectedness (existential, social, developmental), as well as the key role in these interactions of satisfying existential needs in Gulcha, and existential and social needs in Sary-Tash.

Regional differences in the relationships between environmental and personal resources are that in Gulcha, the deficit in satisfying the need for food correlates with a tolerant response from respondents, and a decrease in the ability to satisfy requests in the healthcare sector correlates with an intolerant response. In Sary-Tash, the population's attention is focused on satisfying the entire list of needs as an environmental aspect of resources that ensures the solution of everyday problems, but the appeal to the personal resource (TU, ITU) is not actualized.

Conclusion. The relationships of environmental and personal resources of the population, arising during adaptation to life in Gulcha, record the diversity of responses of needs and personal properties with the significance of satisfying existential needs. In Sary-Tash, the population's attention is focused on satisfying existential, social and developmental needs without actualizing personal resources.

Key words: tolerance to uncertainty, intolerance to uncertainty, mountain region population, adaptation, life needs, comparative analysis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept, organization and design: Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G.

Literature search, participation in the study and data processing: Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G.

Statistical processing, data analysis and interpretation: Mel'nikova N.G.

Text writing and editing: Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G.

References

1. Aydaraliev A.A., Khenebri Zh.M., Chy K., Groysman P., Tomashevskaya M., Baykhodzhoev M.S., Kel'genbaeva K.A. Vozdeystviya izmeneniya klimata na soobshchestva, naselyayushchie vysokogornyye rayony Kyrgyzstana [Impacts of climate change on communities inhabiting high-mountain regions of Kyrgyzstan]. *Distantionnye i nazemnye issledovaniya Zemli v Tsentral'noy Azii: materialy Mezhdunarodnoy konferentsii*. 17–18 sentyabrya 2019 g [Remote and surface studies of the Earth in Central Asia:

- Proceedings of the International Conference. September 17-18, 2019]. Bishkek: MoYuR; 2019: 148–153 (in Russian).
2. Bokonbaev K. Dzh., Aydaraliev A. A., Podgorski D. Aktual'nye voprosy vnedreniya v Kyrgyzstane sovremennykh sistem monitoringa za kachestvom okruzhayushchey sredy [Actual issues of implementation of modern systems of environmental quality monitoring in Kyrgyzstan]. *Distantionnye i nazemnye issledovaniya Zemli v Tsentral'noy Azii: materialy Mezhdunarodnoy konferentsii*. 17–18 sentyabrya 2019 g [Remote and surface studies of the Earth in Central Asia: Proceedings of the International Conference. September 17-18, 2019]. Bishkek: MoYuR; 2019: 154–158 (in Russian).
 3. Shanazarov A.S., Ibraimova G.I., Mel'nikova N.G. *Chelovecheskoe razvitie i problemy ustoychivoy sredy zhiznedeyatel'nosti v gornykh regionakh Kyrgyzstana* [Human development and problems of sustainable living environment in the mountain regions of Kyrgyzstan]. Bishkek: MVShM; 2022. 304 (in Russian).
 4. Kharden K. Issledovatel'skie paradigmy vzaimodeystviya cheloveka i okruzhayushchey sredy: vzglyad skvoz' stoletie [Research paradigms in human-environment interactions: A look through the century]. *Kul'turnaya i gumanitarnaya geografiya*. 2013; 2 (2): 111–125 (in Russian).
 5. Schick A., Hobson P.R., Ibisch P.L. Conservation and sustainable development in a Volatility, Uncertainty, Complexity, and Ambiguity world: the need for a systemic and ecosystem-based approach. *Ecosystem Health and Sustainability*. 2017; 3 (4): e01267. DOI: 10.1002/ehs2.1267.
 6. Mel'nikova N.G., Shanazarov A.S. Sub"ektivnoe otsenivanie v kompleksnom analize v razlichnykh usloviyakh zhiznedeyatel'nosti [Subjective assessment in a comprehensive analysis in various living conditions]. *Aktual'nye voprosy blagopoluchiya lichnosti: psikhologicheskii, sotsial'nyy i professional'nyy konteksty: sbornik materialov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 17 noyabrya 2023 g [Current issues of personal well-being: psychological, social and professional contexts: Proceedings of All-Russian science-to-practice conference. November 17, 2023]. Khanty-Mansiysk; 2023: 140–146 (in Russian).
 7. Belyavtseva O.S. Tolerantnost' i intolerantnost' k neopredelennosti v sovremennoy otechestvennoy i zarubezhnoy psikhologii [Tolerance and intolerance to uncertainty in modern domestic and foreign psychology]. *Nauka i sotsium: materialy XVII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Science and society: Proceedings of the 17th All-Russian science-to-practice conference]. 2021: 107–111. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tolerantnost-i-intolerantnost-k-neopredelennosti-v-sovremennoy-otechestvennoy-i-zarubezhnoy-psihologii>. DOI 10.38163/978-5-6045317-3-0_2021_107 (accessed: February 26, 2025) (in Russian).
 8. De Shauer O.L. Tolerantnost' k neopredelennosti, kreativnost', tvorchestvo kak svoystva effektivnoy organizatsii v VUCA-mire [Uncertainty tolerance and creativity as properties of an effective organisation in the VUCA world]. *Liderstvo i menedzhment*. 2022; 9 (4): 985–1002 (in Russian).
 9. Mukhina S.E., Knyazeva Yu.S. Tolerantnost' k situatsii neopredelennosti kak uslovie sotsial'no-psikhologicheskoy adaptatsii vzroslykh [Tolerance to the situation of uncertainty as a condition of social and psychological adaptation of adults]. *Razvitie cheloveka v sovremennom mire*. 2021; 1: 55–68 (in Russian).
 10. Leont'ev D.A. Vyzov neopredelennosti kak tsentral'naya problema psikhologii lichnosti [The challenge of uncertainty as the key issue of the personality psychology]. *Psikhologicheskie issledovaniya*. 2015; 8 (40): 2. Available at: <http://psystudy.ru> (accessed: June 22, 2016) (in Russian).
 11. Makhnach A.V. Rol' neopredelennosti v zhiznesposobnosti cheloveka i sem'I [Role of uncertainty in the viability of an individual and family]. V kn: Bakshutova E.V., Yusupova O.V., Dvoynikova E.Yu. *Chelovek v usloviyakh neopredelennosti: sb. nauch. trudov. T. 1*. [Man in conditions of uncertainty: collection of research papers. Vol. 1]. Samara: Samarskiy gosudarstvennyy tekhnicheskii universitet; 2018: 187–194 (in Russian).
 12. Zlobina M.V. Adaptatsiya metodiki otnosheniya k neopredelennosti r. Nortona mat-50: analiz vnutrenney struktury [Adaptation of the measurement of ambiguity tolerance (MAT-50) by R. Norton: Analysis of internal structure]. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki*. 2022; 19 (3): 433–453. DOI: 10.17323/1813-8918-2022-3-433-453 (in Russian).
 13. Kornilova T.V., Chumakova M.A. Shkaly tolerantnosti i intolerantnosti k neopredelennosti v modifikatsii oprosnika C. Badnera [Scales of tolerance and intolerance to uncertainty in the modification of S. Badner's questionnaire]. *Ekspertimetal'naya psikhologiya*. 2014; 1: 92–110 (in Russian).

14. Lerner S.A. Tolerantnost' k neopredelennosti i ekzistentsial'nye resursy lits srednego vozrasta [Tolerance to uncertainty and existential resources of middle-aged people]. *Nauchnye trudy moskovskogo gumanitarnogo universiteta*. 2023; 6: 49–56. DOI: 10.17805/trudy.2023.6.7 (in Russian).
15. Leont'ev D.A. Samoregulyatsiya, resursy i lichnostnyy potentsial [Self-regulation, resources and personal potential]. *Sibirskiy psikhologicheskii zhurnal*. 2016; 62: 18–37. DOI: 10.17223/17267080/62/3 (in Russian).
16. Ivanova T.Yu., Leont'ev D.A., Rasskazova E.I. Funktsii lichnostnykh resursov v situatsii ekonomicheskogo krizisa [Functions of personality resources in a situation of economic crisis]. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki*. 2016; 13 (2): 323–346 (in Russian).
17. Edronova V.N., Solov'eva N.V. Statisticheskaya otsenka kachestva zhizni na osnove ispol'zovaniya ekspertnogo metoda [Statistical assessment of the quality of life based on the expert method]. *UEkS*. 2011; 2 (26): Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/statisticheskaya-otsenka-kachestva-zhizni-na-osnove-ispolzovaniya-ekspertnogo-metoda> (accessed: October 17, 2016). (in Russian).
18. Bergis T.A. Gotovnost' lichnosti k peremenam i tolerantnost' k neopredelennosti na etape ranney vzroslosti [Personality readiness for change and tolerance for uncertainty at early adulthood]. *Vektor nauki TGU. Seriya: Pedagogika, psikhologiya*. 2015; 4 (23): 38–42 (in Russian).
19. Aksenova E.S., Sineva O.V. Vzaimosvyaz' sotsial'no-psikhologicheskoy adaptivnosti i tolerantnosti k neopredelennosti u studentov-psikhologov [Correlation between socio-psychological adaptability and tolerance to uncertainty in psychology students]. *Baikal Research Journal*. 2022; 13 (2): 34. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-sotsialno-psihologicheskoy-adaptivnosti-i-tolerantnosti-k-neopredelennosti-u-studentov-psihologov> (accessed: February 20, 2025). DOI: 10.17150/2411-6262.2022.13(2).34 (in Russian).
20. Neyaskina Yu.Yu., Pron'kina V.O. Osobennosti konstruirovaniya budushchego pri raznykh urovnyakh tolerantnosti k neopredelennosti (na primere yunosheskogo vozrasta) [Future planning peculiarities under different conditions of uncertainty tolerance in adolescence]. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; 3: 143–152. DOI: 10.21603/2078-8975-2017-3-143-152 (in Russian).
21. Gorlova N.V. Tolerantnost' k neopredelennosti kak individual'no-lichnostnaya predposylka protsesssa samoopredeleniya v podrostkovom vozraste, ranney i pozdney yunosti [Tolerance for ambiguity as individual personality presupposition of the process of self-determination in adolescence and youth]. *Psikhologicheskie issledovaniya*. 2020; 13 (70): 5. Available at: <http://psystudy.ruhttp://psystudy.ru/index.php/num/2020v13n70/1743-gorlova70.html> (accessed: March 01, 2025) (in Russian).
22. Chukhrova M.G., Openko T.G. Analiz sostoyaniya psikhosotsial'noy adaptatsii korennykh sel'skikh zhiteley Gornogo Altaya [Analysis of psychosocial adaptation of indigenous rural residents of Gorny Altai]. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2014; 1 (44): 354–356. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-sostoyaniya-psihosotsialnoy-adaptatsii-korennyh-selskih-zhiteley-gornogo-altaya> (accessed: February 26, 2025) (in Russian).
23. Bانشchikova T.N., Sokolovskiy M.L., Korosteleva T.V. Samoregulyatsiya i tolerantnost' k neopredelennosti kak resursy sub"ektivnogo blagopoluchiya sovremennoy molodezhi: kross-kul'turnyy aspekt [Self-regulation and tolerance for uncertainty as resources for the subjective well-being of modern youth: A cross-cultural aspect]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Psikhologiya i pedagogika*. 2022; 19 (4): 717–743. DOI: 10.22363/2313-1683-2022-19-4-717-743 (in Russian).
24. Ivankova D.L. Issledovanie vzaimosvyazi zhiznennoy kompetentnosti i tolerantnosti k neopredelennosti v molodosti [Study of correlation between life competence and tolerance to uncertainty in youth]. V kn: Bakshutova E.V., Yusupova O.V., Dvoynikova E.Yu. *Chelovek v usloviyakh neopredelennosti: sb. nauch. trudov T. I.* [Man in conditions of uncertainty: collection of Research papers. Vol. 1]. Samara: Samarskiy gosudarstvennyy tekhnicheskii universitet; 2018: 56–60 (in Russian).
25. Lyubachevskaya E.A. Tolerantnost' k neopredelennosti kak lichnostnyy fenomen [Tolerance to uncertainty as a personal phenomenon]. *Akmeologiya*. 2013; 3 (47): 78–80 (in Russian).
26. Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G. Tolerantnost' k neopredelennosti v kharakteristike sredovo-lichnostnykh resursov adaptatsii naseleniya gornykh regionov [Tolerance to uncertainty in the characteristics of environmental and personal adaptation resources of mountain region population]. *Izvestiya NAN KR*. 2025; 2: 81–88 (in Russian).
27. Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G. Resursnyy podkhod v kharakteristike ustoychivogo razvitiya gornykh regionov [Resource approach in characterizing sustainable development of mountain regions]. *Mediko-biologicheskaya bezopasnost' v ekstremal'nykh i chrezvychaynykh situatsiyakh: Mezhdunarodnaya yubileynaya nauchno-prakticheskoy konferentsiya, posvyashchennaya 80-letiyu akademika NAN KR*

- A.A. Aydaralieva [Medical and biological safety in extreme and emergency situations: International jubilee science-to-practice conference dedicated to the 80th anniversary of Academician of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic A.A. Aidaraliev]. *Vestnik MUK*. 2021; 2 (43): 452–455 (in Russian).
28. Leonov I.N. Vliyanie tolerantnosti k neopredelennosti na strategii sovladayushchego povedeniya u menedzherov [The influence of tolerance to uncertainty on coping strategies in managers]. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Akmeologiya obrazovaniya. Psikhologiya razvitiya*. 2015; 4 (3 (15)): 259–261 (in Russian).
29. Ivanova T.Yu. Teoriya sokhraneniya resursov kak ob'yasnitel'naya model' vozniknoveniya stressa [Theory of resource conservation as an explanatory model of stress occurrence]. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki*. 2013; 10 (3): 119–135 (in Russian).
30. Turner M.A., Moya C., Smaldino P.E., Jones J.H. The form of uncertainty affects selection for social learning. *Evolutionary Human Sciences*. 2023; 5: 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1017/ehs.2023.11>.

Received June 23, 2025; accepted August 26, 2025.

Information about the authors

Shanazarov Almaz Sogombaevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the Academic Center, International Higher School of Medicine. 720054, Kyrgyz Republic, Bishkek, L. Tolstoy St., 114/1; e-mail: ifepv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-2186>.

Mel'nikova Natal'ya Georgievna, Candidate of Sciences (Psychology), Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 720048, Kyrgyz Republic, Bishkek, Ankara St., 1/5; e-mail: ngmelnikova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8048-3492>.

For citation

Shanazarov A.S., Mel'nikova N.G. Regional'nye osobennosti adaptatsii naseleniya v gornykh rayonakh yuga Kyrgyzskoy Respubliki: resursnyy podkhod [Regional characteristics of adaptation of mountain region population in the south of the Kyrgyz Republic: Resource approach]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 3: 165–177. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-165-177 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru