

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



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1

2026



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**

**Журнал входит
в Единый государственный перечень
научных изданий – «Белый список»**

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, д. 42

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

Подписано в печать 18.03.2026
Дата выхода в свет 31.03.2026

Формат 60×84 1/8
Усл. печ. л. 17,6. Тираж 500 экз.
Заказ № 12 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1
2026

Главный редактор – В.В. Машин (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 (Пушино, 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. Танашян (Москва, Россия)
Ю.Д. Удалов (Москва, 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)
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, 2026

* 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 Federa-
tion in the list of Russian reviewed scientific jour-
nals, in which major scientific results of theses for
academic degrees of doctor and candidate
of science have to be published**

**The journal is peer-reviewed, is included
in the "white list" of the scientific journals**

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'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,
Naberezhnaya reki Sviyagi 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'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,
L. Tolstoy St., 42

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

Sent for the press 18.03.2026
Date of the press 31.03.2026

Format 60×84 1/8
Print. page 17,6. Circulation is 500 copies
Order No. 12 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 1
2026

Editor-in-chief – V.V. Mashin (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 (Moscow, 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. Krivoshchekov (Novosibirsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
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
Громова Д.С. НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ.....	6
Трубникова Л.И., Антонеева И.И., Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА	18
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	31
Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Земсков Е.А., Чернова Н.Г., Крестьянинов М.В., Келин Ю.Б. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФРАКЦИИ ОКИСИ УГЛЕРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	31
Гаран Г.М., Савш П.А., Арямкина О.Л. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ.....	41
Балеев М.С. ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЕЕ ОСТРОЙ ДЕНЕРВАЦИИ.....	51
Тонеев Е.А., Прохоров Д.Д., Корымасов Е.А., Белоногов Н.И., Асанов Б.М., Шагаева А.И. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕЗЕКЦИИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТОРОНЫ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ: ДАННЫЕ УЛЬЯНОВСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА	60
Тонеев Е.А., Берестов Н.А., Прохоров Д.Д., Полякова Е.В., Мартынов А.А., Асанов Б.М. СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЗОФАГОЕЮНОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ГАСТРЭКТОМИИ: ТЕХНИКА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	73
Карамян Р.А., Ордиянц И.М., Демура Д.А., Крот М.А., Рыженков К.В., Мамыкин А.И. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ.....	88
Зуев М.Е., Галанова Д.В., Пятьшева П.А., Тищенко В.А. РАЗРАБОТКА И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (ELNPAT) ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ.....	98
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	109
Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ГАЗООБМЕНА В МОДЕЛИ ГИПОКСИЧЕСКОГО СТРЕСС-ТЕСТА.....	109
Гильмутдинова А.К., Юрова Е.В., Хохлова А.В., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В. ФОТОДИНАМИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 450 НМ В КОМБИНАЦИИ С РИБОФЛАВИН-МОНОНУКЛЕОТИДОМ НА ИОННЫЙ ГОМЕОСТАЗ И КЛЕТЧНУЮ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ B16F10 IN VITRO	122
Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В. АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АЛЛЕРГЕННЫХ РАСТЕНИЙ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	134

CONTENTS

REVIEWS	6
Gromova D.S. CIRCADIAN RHYTHM DYSREGULATION AND NEURODEGENERATION: A CONTEMPORARY REVIEW.....	6
Trubnikova L.I., Antoneeva I.I., Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A. PREDICTORS OF DRUG RESISTANCE DEVELOPMENT IN HORMONE THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS.....	18
CLINICAL MEDICINE	31
Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Zemskov E.A., Chernova N.G., Krest'yaninov M.V., Kelin Yu.B. FUNCTIONAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MEASURING EXHALED CARBON MONOXIDE CONCENTRATION IN NON-SMOKING ASTHMA PATIENTS.....	31
Garan G.M., Savsh P.A., Aryamkina O.L. PROGNOSTIC VALUE OF HEMATOLOGICAL INDICES IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AFFECTED BY SEVERE SARS-COV-2 INFECTION	41
Baleev M.S. CHARACTERISTICS OF SMALL INTESTINAL LYMPHATIC CIRCULATION DURING ACUTE DENERVATION.....	51
Toneev E.A., Prokhorov D.D., Korymasov E.A., Belonogov N.I., Asanov B.M., Shagaeva A.I. COMPARATIVE ANALYSIS OF COLON RESECTION RESULTS FOR COLORECTAL CANCER DEPENDING ON THE SIDE OF HEMICOLECTOMY: DATA FROM THE ULYANOVSK REGIONAL CLINICAL DISPENSARY	60
Toneev E.A., Berestov N.A., Prokhorov D.D., Polyakova E.V., Martynov A.A., Asanov B.M. ESOPHAGOJEJUNAL ANASTOMOSIS AFTER TOTAL GASTRECTOMY: TECHNIQUE AND IMMEDIATE RESULTS	73
Karamyan R.A., Ordiyants I.M., Demura D.A., Krot M.A., Ryzhnikov K.V., Mamykin A.I. MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF UTERINE LEIOMYOMA RECURRENCE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT	88
Zuev M.E., Galanova D.V., Pyatysheva P.A., Tishchenko V.A. DEVELOPMENT AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE EXTERNAL LOW NEGATIVE PRESSURE ASSISTED THERAPY (ELNPAT) METHOD FOR PREOPERATIVE STABILIZATION OF NEWBORNS WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA	98
BIOLOGICAL SCIENCES.....	109
Balioz N.V., Krivoshchekov S.G. PREDICTING FUNCTIONAL RESERVES IN ATHLETES BASED ON A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MARKERS AND GAS EXCHANGE IN A HYPOXIC STRESS TEST MODEL	109
Gil'mutdinova A.K., Yurova E.V., Khokhlova A.V., Sugak D.E., Saenko Yu.V. PHOTODYNAMIC EFFECT OF 450 NM LASER RADIATION COMBINED WITH RIBOFLAVIN MONONUCLEOTIDE ON ION HOMEOSTASIS AND CELL DEATH OF B16F10 MELANOMA CELLS IN VITRO.....	122
Ulendeeva D.A., Blagoveshchenskaya N.V. BIO-ECOLOGICAL CHARACTERIZATION OF ALLERGENIC FLORA IN THE ULYANOVSK REGION	134

ОБЗОРЫ

УДК 612

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-6-17

НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

Д.С. Громова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Цель работы - проанализировать современные данные, освещающие механизмы развития отдельных нейродегенеративных патологий при нарушениях циркадианного ритма.

Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился по базам данных PubMed, CyberLeninka, Google Scholar и РИНЦ. Временной горизонт поиска охватывал 2015–2024 гг.

Результаты. Нарушения цикла «сон – бодрствование» у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями встречаются в несколько раз чаще, чем при других хронических заболеваниях.

Механизм возникновения нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона связан со множеством факторов: повреждением структур, входящих в фотопериодическую систему мозга, недостаточностью функции орексинергической системы, патологической импульсацией от базальных ганглиев и даже десинхронозом на молекулярном уровне.

Пациенты с болезнью Альцгеймера демонстрируют десинхроноз в различных проявлениях физиологических и поведенческих реакций. У них нарушен паттерн секреции мелатонина, снижено содержание рецепторов к нему в супрахиазматических ядрах гипоталамуса.

Циркадианная дисфункция при болезни Гентингтона связана с патологией гипоталамуса, где расположены как супрахиазматические ядра, так и нейроны орексина. Однако имеются данные и о вовлечении нейронов ствола мозга, что также объясняет дисфункцию норадренергической системы при регуляции бодрствования.

Выводы. Нарушения циркадианного ритма наблюдаются при многих нейродегенеративных заболеваниях, однако в большинстве своем они требуют более пристального изучения, что может способствовать повышению эффективности терапии и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: циркадианная система, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона.

Введение. Нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из самых распространенных групп расстройств, частым проявлением которых являются нарушения циркадианного ритма [1]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о двусторонней взаимосвязи между нарушениями циклов сна и нейродегенеративными заболеваниями [2, 3].

Расстройства цикла «сон – бодрствование» у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями встречаются в 1,5–3,5 раза чаще, чем при других хронических заболеваниях. Распространенность нарушений циркадианного ритма и дисфункции сна при различных нейродегенеративных заболеваниях сильно варьирует, что играет важную роль в дифференциальной диагностике [4, 5].

Цель исследования. Анализ современных опубликованных данных, освещающих механизмы развития отдельных нейродегенеративных патологий при нарушениях циркадианного ритма.

Материалы и методы. Поиск источников осуществляли в базах данных PubMed, CyberLeninka, Google Scholar и РИНЦ по следующим словарным запросам: «болезнь Альцгеймера», «когнитивные нарушения», «деменция», «болезнь Паркинсона», «болезнь Гентингтона»,

«нейродегенеративные заболевания», «циркадианые нарушения», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease» и др. Временной горизонт поиска охватывал 2015–2024 гг. Были отобраны наиболее актуальные публикации, дублирующие и малоинформативные статьи отсеивались.

Результаты и обсуждение. *Основы циркадианых дисфункций.* В целом все циркадианые дисфункции можно поделить на три категории: поведенческие, физиологические и молекулярные (рис. 1).

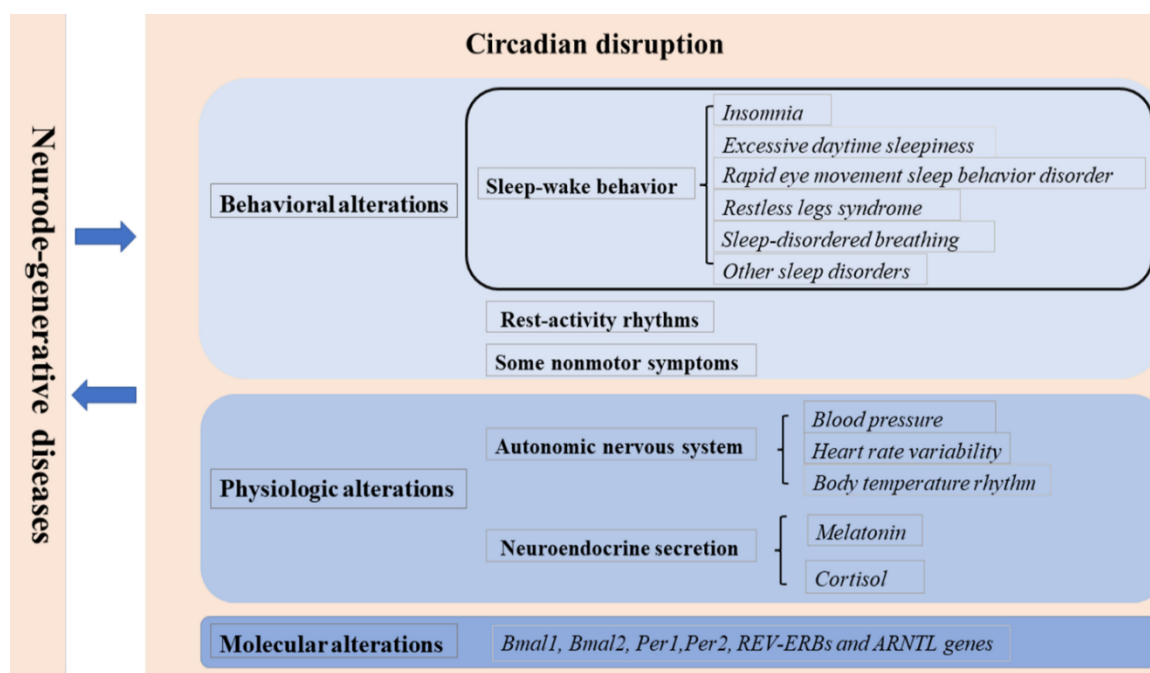


Рис. 1. Циркадианые дисфункции при нейродегенерации [6]

Fig. 1. Circadian dysfunction in neurodegeneration [6]

Поведенческие изменения чаще всего связаны с нарушением цикла «сон – бодрствование», возникновением дневной сонливости, фрагментацией сна и т.д.

Физиологические изменения связаны с теми процессами, которые регулируются супрахиазматическими ядрами и другими структурами циркадианной системы. В различных исследованиях, включающих пациентов с нейродегенеративными патологиями, были выявлены изменения околосуточной амплитуды ритма секреции кортизола, суточного диуреза, нарушения цикла высвобождения ме-

латонина и регуляции температуры тела [6, 7]. В совокупности все это демонстрирует, что у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями наблюдается глобальная циркадианная дисфункция.

Молекулярная основа регуляции циркадианых ритмов в норме обеспечивается часовыми генами, работа которых осуществляется по принципу петель положительной и отрицательной обратной связи [9, 10]. Любые эпигенетические отклонения в работе этих связей способны повлечь за собой циркадианые нарушения.

Болезнь Паркинсона. Одной из наиболее распространенных среди всех нейродегенеративных патологий является болезнь Паркинсона. Нарушения циркадианных ритмов при данном заболевании встречаются у 75 % пациентов и являются вторым по распространенности немоторным симптомом, часто опережающим многие моторные проявления болезни на несколько лет [11]. Расстройства сна и бодрствования при данной патологии могут быть очень разнообразны и представлены изменением структуры сна, его фрагментаций, инсомнией, сонливостью в дневное время, нарушением поведения в фазе быстрого сна и т.д. [12]. Но наиболее часто они носят характер хронической инсомнии. Причиной ночных пробуждений у людей могут стать усиление ригидности и дрожания, нередко возникающие при переходе от глубоких к поверхностным фазам сна, лекарственные дискинезии, ночная миоклония, боли в конечностях. Фрагментация сна при болезни Паркинсона может быть связана с урологическими проблемами, например нейрогенными нарушениями мочеиспускания [13]. Раннее утреннее пробуждение часто вызвано депрессией, приемом на ночь нейрофармакологических препаратов, нарушениями циркадианных ритмов, а также усилением симптоматики на фоне ослабления действия вечерней дозы противопаркинсонических средств [14].

Механизм возникновения нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона является достаточно сложным и связан со множеством факторов.

Во-первых, отмечается повреждение структур, входящих в фотопериодическую систему мозга и принимающих участие в регуляции сна и бодрствования. Характер повреждений связан в первую очередь с нарушением межнейронального взаимодействия в этих структурах. Кроме того, дисфункция элементов фотопериодической системы связана с повреждением дофаминергической и других нейромедиаторных систем. Известно, что ГАМК-ергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса вовлечены в регуляцию сна [15]. Эти

нейроны в период бодрствования ингибируются гистаминергическими нейронами туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. Также к восходящей активирующей системе мозга, участвующей в поддержании бодрствования, относятся серотонинергические нейроны шва, норадренергические нейроны голубого пятна, холинергические нейроны педункулопонтинного ядра и ядра покрышки, а также дофаминергические нейроны черных ядер и вентральной покрышки. При болезни Паркинсона еще на ранней стадии при отсутствии моторных нарушений наблюдается дегенерация дорсальных ядер шва, голубого пятна, педункулопонтинного ядра ствола мозга, что приводит к соответствующим нейромедиаторным дисфункциям, связанным с нарушениями сна [16].

Патоморфологическим субстратом заболевания является гибель нейронов вследствие избыточного накопления в них белка α -синуклеина [17, 18] и телец Леви [19]. Измененные нейроны еще на ранних стадиях патологии обнаруживаются в регуляторных центрах сна и бодрствования: ядрах ствола мозга, гипоталамусе и переднем мозге [14].

Основной причиной дневной сонливости у людей, страдающих болезнью Паркинсона, является повреждение орексинергических нейронов в латеральном гипоталамусе. Орексинергическая система является главным центром бодрствования и обеспечивает активацию других нейромедиаторных систем, а затем коры головного мозга. R. Fronczek et al. показали, что количество орексинергических нейронов в гипоталамусе пациентов с болезнью Паркинсона снижено почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а содержание орексина в префронтальной коре и вентрикулярной цереброспинальной жидкости соответственно на 40 % и 25 % ниже. Также установлено, что степень потери нейронов коррелирует со стадией заболевания.

Во-вторых, большое значение при нарушении цикла «сон – бодрствование» имеют возрастные изменения в центральной нервной системе, затрагивающие основные компоненты циркадианной системы. Известно, что

при нормальном старении происходит уменьшение объема функционально активной шишковидной железы в связи с ее кальцифицированием, что приводит к снижению мелатонина. У пациентов с болезнью Паркинсона выявляется смещение ночного пика выделения мелатонина, усиливающееся при прогрессировании болезни [20].

В работах Э.Б. Арушаняна и соавт. продемонстрировано, что супрахиазматические ядра гипоталамуса (основной циркадианный пейсмейкер) имеют прямые и опосредованные связи со стриатумом. Таким образом, полосатое тело, супрахиазматические ядра и эпифиз представляют единый функциональный хронобиологический блок. Нарушение же отдельных компонентов данного блока, в т.ч. и при недостаточности дофамина, является причиной циркадианной дизритмии [21].

Важную роль в развитии нарушений циркадианной системы может играть патологическая импульсация от базальных ганглиев, вызванная дефицитом дофамина в стриатуме [22]. Направляясь к ретикулярному ядру таламуса и педункулопонтинному ядру, она способна изменять их функциональное состояние.

В модельных исследованиях на животных было показано, что введение веществ, повреждающих дофаминергические нейроны, приводит к развитию нарушений сна и бодрствования.

Большое значение для регуляции цикла «сон – бодрствование» имеют противопаркинсонические препараты, главным образом модулирующие работу дофаминергической системы. Низкие дозы дофаминергических средств оказывают седативное действие, более высокие – затрудняют засыпание, могут вызывать ночные кошмары, галлюцинации, фрагментацию сна, дневную сонливость.

Физиологические аспекты циркадианных дисфункций при болезни Паркинсона связаны с нарушениями вегетативной нервной системы и изменениями нейроэндокринной регуляции. Вегетативные нарушения при болезни Паркинсона подробно описаны и включают в себя нарушение гемодинамики, низкий уровень вариабельности сердечного ритма,

изменения циркадианного ритма температуры тела [23, 24].

Практически у всех больных с синдромом Паркинсона отмечается ночная гипертензия. Для многих отмечено снижение вариабельности сердечного ритма в ночное время по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. При этом снижение вариабельности ритма связано с тяжестью заболевания, длительностью двигательных симптомов и дозой дофаминергических препаратов [25, 26].

Установлено, что пациенты с болезнью Паркинсона демонстрируют десинхронизацию и на молекулярном уровне. У человека найден целый ряд генов, прямо или косвенно связанных с циркадными ритмами. К ним относятся гены *Bmal1* и *Clock*, образующие гетеродимеры и запускающие транскрипцию; гены транскрипционных факторов *period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*); ген *Timeless*; ген *Npas2*; гены белков криптохромов [27]. Кодированные этими генами факторы транскрипции, ферменты, транспортеры, прогормоны, сигнальные и другие белки вовлечены в регуляцию суточной периодичности. Кроме этого, внимания заслуживают гены, связанные с синтезом и действием мелатонина, например ген *Aanat*, регулирующий суточный ритм [28].

В лейкоцитах крови пациентов с болезнью Паркинсона обнаруживается снижение уровня экспрессии гена *Bmal1* в вечернее время по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, уменьшается экспрессия гена *Bmal2*. Изменения в работе часовых генов показаны и на животных моделях болезни Паркинсона. Так, у животных, которым вводили инъекции 6-гидроксидопамина, снижалась дневная экспрессия гена *Per2* в клетках стриатума [29].

Болезнь Альцгеймера. Пациенты с болезнью Альцгеймера также демонстрируют нарушения циркадианного ритма на разных уровнях функциональных систем. Для таких людей характерны фрагментация сна, повышенная дневная сонливость и императивные засыпания [11, 12]. Важно отметить, что многие больные недооценивают выраженность нарушений сна в связи со снижением когнитивных

функций и снижением критики к своему состоянию. У пациентов с синдромом Альцгеймера наблюдаются изменения продолжительности различных стадий сна и их качественных характеристик: снижение длительности глубоких стадий сна и фазы быстрого сна, удлинение стадий поверхностного сна. Укорочение фазы быстрого сна, увеличение представленности Δ - и θ -активности, снижение α - и β -активности связаны с поражением холинергических нейронов ствола головного мозга и теменно-височных долей. По мере развития заболевания прослеживается тенденция к усилению нарушений ритма сна и бодрствования.

Пациенты с болезнью Альцгеймера демонстрируют десинхронизацию в различных проявлениях физиологических и поведенческих реакций. В вечернее и ночное время наблюдаются изменения суточной физической активности, сумеречный синдром – дезориентация и психомоторное возбуждение. Нарушения регуляции вегетативной функции в первую очередь проявляются в виде ортостатической гипотензии и флуктуации суточной температуры тела. У больных нарушен паттерн секреции мелатонина, снижено содержание рецепторов к нему в супрахиазматических ядрах гипоталамуса.

Более того, по данным патоморфологических исследований, уровень мелатонина в ликворе при болезни Альцгеймера обратно коррелирует со степенью распространенности нейродегенеративного процесса.

Появляется все больше данных, указывающих на двунаправленную связь между циркадианными ритмами, сном и болезнью Альцгеймера. Многочисленные исследования показывают, что циркадианные дисфункции усугубляют нейродегенерацию при болезни Альцгеймера за счет холинергических нарушений и снижения продукции мелатонина [30, 31].

Аутопсийные исследования выявили у пациентов гибель нейронов в супрахиазматических ядрах, особенно нейронов, синтезирующих вазопрессин. Нейродегенеративный процесс при болезни Альцгеймера приводит к зна-

чительной дисфункции различных нейромедиаторных систем. На экспериментальных моделях было показано, что холинергические нейроны в большей степени, чем другие, чувствительны к нейротоксическому эффекту β -амилоида, вследствие чего наблюдается их гибель. Значительный дефицит наблюдается в функционировании серотонинергической и норадренергической системах, что в первую очередь связано с дегенерацией нейронов ядер шва и голубого пятна. Недостаток катехоламинов ведет к более частым аффективным расстройствам [32], а также значительным нарушениям сна и поддержанию функционального состояния бодрствования [21].

По данным патологоанатомических исследований, при болезни Альцгеймера, как и при болезни Паркинсона, происходит снижение численности орексинергических нейронов. β -амилоид и τ -протеин при болезни Альцгеймера выявляются в супрахиазмальном ядре еще на преклинической стадии болезни. Вследствие этого довольно рано происходит изменение профиля секреции мелатонина. Мелатонин в свою очередь подавляет генерацию β -амилоида и образование амилоидных фибрилл.

Нарушения циркадианных ритмов при болезни Альцгеймера способствуют нейродегенерации, что запускает порочный круг. Отсутствие или нарушение сна значительно увеличивает нейровоспаление и последующую продукцию β -амилоида в спинномозговой жидкости. Повышение уровней β -амилоида и фосфорилированного τ -протеина продемонстрировано на моделях трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера [33]. Интересно, что хроническое нарушение сна может усиливать распространение τ -белка в нейронных сетях [34]. Вероятно, нарушение нейротоксического клиренса связано с активностью глимфатической системы. Известна преобладающая активность этого пути в медленноволновом сне. Соответственно, отсутствие сна вызывает заметное и быстрое увеличение количества патогенных видов белков [35, 36].

Musiek et al. описали тяжелый астроглиоз, окислительное повреждение и синаптическую

дегенерацию у мышей после удаления гена *Bmal1*, что указывает на то, что циркадианная дисрегуляция окислительно-восстановительного гомеостаза нейронов также может способствовать нейродегенерации при болезни Альцгеймера.

Также могут быть обнаружены ритмы метилирования ДНК всего генома, которые, по видимому, становятся менее устойчивыми с возрастом или в связи с развитием болезни Альцгеймера. Циркадные колебания часовых генов в шишковидной железе человека нарушаются даже на очень ранних стадиях заболевания, отражая потерю ритмичной секреции мелатонина у больных.

Как и при болезни Паркинсона, у пациентов с болезнью Альцгеймера нарушается экспрессия часовых генов в периферических клетках, в т.ч. *Bmal1*. Y. Wu et al. описали нарушение ритмичности транскрипции *Bmal1*, *Per1* и *Cry1* у пациентов на клинических и даже пре-клинических стадиях рассматриваемой патологии [37–39].

Болезнь Гентингтона. Болезнь Гентингтона, в отличие от болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, является аутосомным заболеванием, вызываемым экспансией тринуклеотидов в гене хантингтина. Дисфункция сна и циркадного ритма при данной патологии встречается часто, хотя исследований экспрессии и функций отдельных циркадианных генов у людей с болезнью Гентингтона недостаточно. Хотя нарушение сна коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания, имеются сообщения о плохом сне уже на ранних стадиях и даже среди бессимптомных носителей мутации. Полисомнография при заболевании выявляет фрагментированный сон с повышенной плотностью сонных веретен. Продолжительность быстрой фазы сна снижается, хотя это наблюдается не у всех пациентов. Низкое качество сна также может быть связано с депрессией и другими психоневрологическими проявлениями заболевания [40, 41]. Несмотря на распространенность нарушений сна при болезни Гентингтона, они не были так тщательно исследованы, как при других нейродегенеративных расстройствах [42].

Однако биомедицинские исследования с участием животных демонстрируют определенные закономерности. У мышиных моделей болезни Гентингтона, в которых экспрессировался повышенный уровень человеческого хантингтина, наблюдались выраженные нарушения циркадианных ритмов поведения. Так, у трансгенных мышей R6/2 дневная активность была повышена, а ночная – снижена. Нарушения ночной и дневной активности усугублялись по мере прогрессирования заболевания, что в конечном итоге приводило к полному расстройству поведения.

Механизм развития нарушений циркадианного цикла может быть связан с его регуляцией с помощью супрахиазматических ядер. Было установлено, что у мутантных животных снижается их пейсмейкерная активность, хотя молекулярный механизм при этом в большинстве случаев не нарушается [43]. Имеются данные о том, что у мышей R6/2 наблюдалась аномальная экспрессия часовых генов *Period2* (*mPer2*). Механизм, лежащий в основе функционального дефицита, пока неизвестен, но, вероятно, определенную роль в нем играют митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. Возможно, циркадианная дисфункция при болезни Гентингтона обусловлена такими общесистемными влияниями на экспрессию часовых генов, как изменение уровней мелатонина, кортизола или циркадианных ритмов поведения, а не прямым влиянием на них мутантного белка хантингтина [44].

Вывод о нарушении секреции мелатонина у больных с синдромом Гентингтона можно сделать на основании данных, которые демонстрируют снижение его концентрации в плазме на разных этапах заболевания. По мере прогрессирования заболевания уменьшается как акрофаза мелатонина, так и амплитуда его секреции [45].

В патогенез болезни Гентингтона вовлечен гипоталамус, где находятся не только супрахиазматические ядра, но и нейроны орексина, ответственные за управление состояниями сна и бодрствования [46]. Именно это в настоящее время принимается за ключевой механизм, с помощью которого заболевание

вызывает циркадианную дисфункцию [47]. Однако многие исследования не выявили корреляций между степенью поражения гипоталамуса и выраженностью десинхронозов. Предполагается также, что болезнь Гентингтона может вызывать дисфункцию сна за счет влияния на другие области мозга. Например, известно, что патология приводит к атрофии структур ствола мозга, таких как голубое пятно, которое обеспечивает переход между стадиями сна [48]. Недавние данные выявили возможную роль полосатого тела в управлении пробуждением во время сна и генерации периодических движений конечностей [45]. Поскольку полосатое тело является основным ранним и стойким очагом патологии при болезни Гентингтона, это указывает на еще одну возможную связь между патологией и нарушением сна. Однако прямых доказательств в поддержку таких гипотез нет.

Нарушения циркадианного ритма и расстройства сна также наблюдаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, включая мультисистемную атрофию, деменцию с тельцами Леви, лобно-височную деменцию [49]. Хотя при мультисистемной атрофии отложение α -синуклеина не обнаруживается ни в супрахиазматических ядрах, ни в шишковидной железе, циркадная дисфункция может

быть вторичной, вызванной дегенерацией вегетативных нейронов [50, 51]. Циркадианный ритм регулируется синтезирующими вазоактивный интестинальный пептид нейронами, которые в большей степени участвуют в вегетативном контроле и истощены в супрахиазматических ядрах пациентов с мультисистемной атрофией. Также наблюдается нарушение циркадианной регуляции эндокринных и вегетативных функций, что отражается на таких показателях, как концентрация кортизола в плазме, уровень артериального давления, миоэлектрическая активность желудка.

Заключение. Анализ современных опубликованных в отечественной и зарубежной литературе данных позволяет говорить о многочисленных механизмах, лежащих в основе возникновения нейродегенеративных заболеваний при нарушениях циркадианного ритма. Однако в большинстве случаев требуется более детальное изучение молекулярных, эпигенетических, биохимических и физиологических основ развития патологии. Описанные в обзоре механизмы могут помочь в поиске мишеней для создания лекарственных препаратов, способных корректировать нарушения циркадианного ритма и снижать риск развития нейродегенеративных заболеваний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Papalambros N.A.* Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 7: 1191–1201. DOI: 10.1002/acn3.796.
2. *Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.* Ген Clock, мелатонин и цикл «сон – бодрствование». *Генетика.* 2021; 57 (3): 247–254.
3. *Herring W.J.* Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer’s disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimer’s Dement.* 2020; 16 (3): 541–551. DOI: 10.1002/alz.12035.
4. *Cronin P.* Circadian alterations during early stages of Alzheimer’s disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 689–700.
5. *Pini L.* Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington’s disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2020; 41 (1): 256–269. DOI: 10.1002/hbm.24790.
6. *Мазуров Н.А., Кичерова О.А., Вербих Т.Э., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И., Салтанова В.А.* Вклад циркадных ритмов в развитие неврологических нарушений после длительного анестезиологического обеспечения. *Клиническая практика.* 2024; 15 (2): 59–64.
7. *Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г.* Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (6–2): 40–43.

8. *Grippe R.M., Guler A.D.* Dopamine signaling in circadian photoentrainment: consequences of desynchrony. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92: 271–281.
9. *Арушанян Э.Б.* Хронопатология болезни паркинсона и роль мелатонина в ее происхождении. *Медицинский Вестник Северного Кавказа.* 2016; 11 (3): 478–483.
10. *Wang H.B., Loh D.H., Whittaker D.S., Cutler T., Howland D., Colwell C.S.* Time-Restricted Feeding Improves Circadian Dysfunction as well as Motor Symptoms in the Q175 Mouse Model of Huntington's Disease. *eNeuro.* 2018; 5 (1). DOI: 10.1523/ENEURO.0431-17.2017
11. *Leng Y., Musiek E. S., Hu K., Cappuccio F. P., Yaffe K.* Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 307–318.
12. *Malhotra R.K.* Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep Med Clin.* 2018; 13 (1): 63–70.
13. *Arnao V., Cinturino A., Mastrilli S.* Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurol.* 2020; 152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>.
14. *Nassan M., Videnovic A.* Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2022; 8 (1): 7–24. DOI: 10.1038/s41582-021-00577-7.
15. *Hulme B.* Epigenetic regulation of BMAL1 with sleep disturbances and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis.* 2020; 77: 1783–1792.
16. *Liu Y., Niu L., Liu X. et al.* Recent Progress in Non-motor Features of Parkinson's Disease with a Focus on Circadian Rhythm Dysregulation. *Neurosci. Bull.* 2021; 37: 1010–1024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00711-x>.
17. *Ямщикова Н.Г., Ставровская А.В., Иллариошкин С.Н.* Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний. *Асимметрия.* 2018; 12 (4): 631–645.
18. *Нодель М.Р.* Современные диагностические критерии болезни Паркинсона. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 1(5): 92–96. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96.
19. *Воронков Д.Н., Сальков В.Н., Ануфриев П.Л., Худоерков Р.М.* Тельца Леви при болезни Паркинсона (гистологическое, иммуногистохимическое и интерферометрическое исследование). *Архив патологии.* 2018; 80 (4): 9–13.
20. *Jost W.H.* Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134: 771–785.
21. *Fifel K., Videnovic A.* Circadian alterations in patients with neurodegenerative diseases: neuropathological basis of underlying network mechanisms. *Neurobiol Dis.* 2020; 144: 105–129.
22. *Vallee A., Lecarpentier Y., Guillevin R., Vallee J.N.* Circadian rhythms, neuroinflammation and oxidative stress in the story of Parkinson's disease. *Cells.* 2020; 9: 314.
23. *Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., Беляев Н.С., Гольдимиц А.Е.* Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (3): 11–19. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10015>.
24. *Voyssey Z., Fazal S.V., Lazar A.S., Barker R.A.* The sleep and circadian problems of Huntington's disease: when, why and their importanc. *J Neurol.* 2021; 268 (6): 2275–2283. DOI: 10.1007/s00415-020-10334-3.
25. *Dibner C., Schibler U.* Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med.* 2015; 5: 513–527. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12347>.
26. *Saenz-Farret M.* Neuropsychiatric symptoms and premanifest Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32 (3): 481. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.008.
27. *Videnovic A., Golombek D.* Circadian Dysregulation in Parkinson's Disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2017; 2: 53–58.
28. *Shen Y., Lv Qk., Xie Wy.* Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 2023; 12 (1): DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00340-6>.
29. *Diago E.B.* Circadian rhythm, cognition, and mood disorders in Huntington's disease. *J. Huntingt. Dis.* 2018; 7: 193–198.
30. *Niu L., Zhang F., Xu X., Yang Y., Li S., Liu H., Le W.* Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathol.* 2022; 32 (3): e13028. DOI: 10.1111/bpa.13028.
31. *Pini L.* Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington's disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2020; 1: 256–269.

32. *Abulafia C.* Relationship between cognitive and sleep-wake variables in asymptomatic offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9: 93.
33. *Ribas-Latre A., Eckel-Mahan K.* Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab.* 2016; 5 (3): 133–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>.
34. *Soltani S.* Sleep-Wake Cycle in Young and Older Mice. *Front Syst Neurosci.* 2019; 13: 51.
35. *Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С.* Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 5».* 2017: 114–122.
36. *Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С., Ляшенко Е.А.* Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018; 4: 83–91.
37. *Wang C., Holtzman D.M.* Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (1): 104–120. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.
38. *Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M.* The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 1016–1024.
39. *Fultz N.E.* Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019; 366: 628–631.
40. *Zhang Y.* Sleep in Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep.* 2019; 42 (10): zsz154. DOI: 10.1093/sleep/zsz154.
41. *Wang J.L., Lim A.S., Chiang W.Y., Hsieh W.H., Lo M.T et al.* Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Annals of neurology.* 2015; 2: 317–322.
42. *Manni R.* Evening melatonin timing secretion in real life conditions in patients with Alzheimer disease of mild to moderate severity. *Sleep Med.* 2019; 63: 122–126.
43. *Titova N., Chaudhuri K.R.* Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med. J. Aust.* 2018; 208: 404–409.
44. *Fifel K.* Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2017; 32 (5): 682–692.
45. *Herzog-Krzywoszanska R., Krzywoszanski L.* Sleep disorders in Huntington's disease. *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 221. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00221.
46. *Peter-Derex L., Yammine P., Bastuji H., Croisile B.* Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015; 19: 29–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.03.007
47. *Munoz-Manchado A.B.* Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J Neurochem.* 2016; 136 (2): 373–387.
48. *Ono D., Honma K. I., Honma, S.* GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. *J. Neurochem.* 2021; 157: 31–41
49. *Baker E.* Gene-based analysis in HRC imputed genome wide association data identifies three novel genes for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019; 14 (7):e0218111. DOI: 10.1371/journal.pone.0218111.
50. *Leng Y.* Association of circadian abnormalities in older adults with an increased risk of developing parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1270–1278.
51. *De Pablo-Fernández E., Courtney R., Warner T.T., Holton J.L.* A Histologic Study of the Circadian System in Parkinson Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol.* 2018; 8: 1008–1012. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0640.

Поступила в редакцию 15.01.2025; принята 16.06.2025.

Автор

Громова Дарья Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии, старший преподаватель кафедры физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-0252>.

Образец цитирования

Громова Д.С. Нарушения циркадианного ритма и нейродегенерация: современный обзор проблемы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-6-17.

CIRCADIAN RHYTHM DYSREGULATION AND NEURODEGENERATION: A CONTEMPORARY REVIEW

D.S. Gromova

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The aim of the study is to analyze current data on the mechanisms underlying specific neurodegenerative pathologies in the context of circadian rhythm dysregulation.

Materials and Methods. A literature search was conducted using the PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, and RSCI (Russian Science Citation Index) databases. The search period spanned from 2015 to 2024.

Results. The incidence of sleep-wake cycle disorders in patients with neurodegenerative diseases is several times higher compared to those with other chronic pathologies.

The mechanism underlying the onset of sleep-wake dysregulation in Parkinson's disease is associated with many factors: damage to structures within the brain's photoperiodic system, dysregulation of the orexinergic system, pathological impulses from the basal ganglia, and even desynchronization of the molecular clock. Patients with Alzheimer's disease demonstrate desynchronization in various physiological and behavioral responses. These patients exhibit a disrupted melatonin secretion pattern and reduced melatonin receptor levels in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus.

Circadian dysfunction in Huntington's disease is associated with pathology of the hypothalamus, where both the suprachiasmatic nuclei and orexin neurons are located. However, there is evidence of involvement of brainstem neurons, which also explains the dysfunction of the noradrenergic system in regulating wakefulness.

Conclusion. Circadian rhythm dysregulation is observed in many neurodegenerative diseases. However, for the most part, these dysfunctions require further investigation to improve therapeutic efficacy and patients' quality of life.

Key words: circadian system, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.

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

References

1. Papalambros N.A. Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 7: 1191–1201. DOI: 10.1002/acn3.796.
2. Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Gen Clock, melatonin i tsikl “son – bodrstvovanie” [The Clock gene, melatonin, and the sleep-wake cycle]. *Genetika.* 2021; 57 (3): 247–254 (in Russian).
3. Herring W.J. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16 (3): 541–551. DOI: 10.1002/alz.12035.
4. Cronin P. Circadian alterations during early stages of Alzheimer's disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1. *Alzheimer's Dement.* 2017; 13: 689–700.
5. Pini L. Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington's disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2020; 41 (1): 256–269. DOI: 10.1002/hbm.24790.
6. Mazurov N.A., Kicherova O.A., Verbakh T.E., Reykhert L.I., Doyan Yu.I., Saltanova V.A. Vklad tsirkadnykh ritmov v razvitiye nevrologicheskikh narusheniy posle dlitel'nogo anesteziologicheskogo obespecheniya [Contribution of circadian rhythms to the development of neurological disorders after prolonged anesthesia]. *Klinicheskaya praktika.* 2024; 15 (2): 59–64 (in Russian).
7. Lyashenko E.A., Levin O.S., Poluektov M.G. Primeneniye melatonina dlya korrektsii rasstroystv povedeniya v faze sna s bystryimi dvizheniyami glaz pri bolezni Parkinsona [Melatonin in correction of REM-sleep behavior disorders in Parkinson's disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115 (6–2): 40–43 (in Russian).
8. Grippo R.M., Guler A.D. Dopamine signaling in circadian photoentrainment: consequences of desynchrony. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92: 271–281.
9. Arushanyan E.B. Khronopatologiya bolezni parkinsona i rol' melatonina v yeye proiskhozhdenii [Chronopathology of Parkinson's disease and role of melatonin in its origin]. *Meditinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016; 11 (3): 478–483 (in Russian).

10. Wang H.B., Loh D.H., Whittaker D.S., Cutler T., Howland D., Colwell C.S. Time-Restricted Feeding Improves Circadian Dysfunction as well as Motor Symptoms in the Q175 Mouse Model of Huntington's Disease. *eNeuro*. 2018; 5 (1). DOI: 10.1523/ENEURO.0431-17.2017
11. Leng Y., Musiek E. S., Hu K., Cappuccio F. P., Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 307–318.
12. Malhotra R.K. Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep Med Clin*. 2018; 13 (1): 63–70.
13. Arnao V., Cinturino A., Mastrilli S. Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurol*. 2020; 152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>.
14. Nassan M., Videnovic A. Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2022; 8 (1): 7–24. DOI: 10.1038/s41582-021-00577-7.
15. Hulme B. Epigenetic regulation of BMAL1 with sleep disturbances and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis*. 2020; 77: 1783–1792.
16. Liu Y., Niu L., Liu X. et al. Recent Progress in Non-motor Features of Parkinson's Disease with a Focus on Circadian Rhythm Dysregulation. *Neurosci. Bull*. 2021; 37: 1010–1024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00711-x>.
17. Yamshchikova N.G., Stavrovskaya A.V., Illarionov S.N. Nekotoryye aspekty razvitiya neyrodegenerativnykh zabolovaniy [Some aspects of the development of neurodegenerative diseases]. *Asimetriya*. 2018; 12 (4): 631–645 (in Russian).
18. Nodel' M.R. Sovremennyye diagnosticheskiye kriterii bolezni Parkinsona [Diagnostic criteria for Parkinson's disease]. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny*. 2021; 1(5): 92–96. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 (in Russian).
19. Voronkov D.N., Sal'kov V.N., Anufriev P.L., Khudoerkev R.M. Tel'tsa Levi pri bolezni Parkinsona (gistologicheskoye, immunogistokhimicheskoye i interferometricheskoye issledovaniye) [Lewy bodies in Parkinson's disease: histological, immunohistochemical, and interferometric examinations]. *Arkhiv patologii*. 2018; 80 (4): 9–13 (in Russian).
20. Jost W.H. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 134: 771–785.
21. Fifel K., Videnovic A. Circadian alterations in patients with neurodegenerative diseases: neuropathological basis of underlying network mechanisms. *Neurobiol Dis*. 2020; 144: 105–129.
22. Vallee A., Lecarpentier Y., Guillevin R., Vallee J.N. Circadian rhythms, neuroinflammation and oxidative stress in the story of Parkinson's disease. *Cells*. 2020; 9: 314.
23. Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Runova G.E., Belyaev N.S., Gol'dshmid A.E. Vliyaniye smennogo grafika raboty na pokazateli metabolicheskogo zdorov'ya [The influence of shift work on metabolic health]. *Ozhireniye i metabolizm*. 2019; 16 (3): 11–19. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10015> (in Russian).
24. Voysey Z., Fazal S.V., Lazar A.S., Barker R.A. The sleep and circadian problems of Huntington's disease: when, why and their importance. *J Neurol*. 2021; 268 (6): 2275–2283. DOI: 10.1007/s00415-020-10334-3.
25. Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med*. 2015; 5: 513–527. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12347>.
26. Saenz-Farret M. Neuropsychiatric symptoms and premanifest Huntington's disease. *Mov. Disord*. 2017; 32 (3): 481. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.008.
27. Videnovic A., Golombek D. Circadian Dysregulation in Parkinson's Disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2017; 2: 53–58.
28. Shen Y., Lv Qk., Xie Wy. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl Neurodegener*. 2023; 12 (1): DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00340-6>.
29. Diago E.B. Circadian rhythm, cognition, and mood disorders in Huntington's disease. *J. Huntingt. Dis*. 2018; 7: 193–198.
30. Niu L., Zhang F., Xu X., Yang Y., Li S., Liu H., Le W. Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathol*. 2022; 32 (3): e13028. DOI: 10.1111/bpa.13028.
31. Pini L. Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington's disease: a systematic review. *Hum Brain Mapp*. 2020; 1: 256–269.
32. Abulafia C. Relationship between cognitive and sleep-wake variables in asymptomatic offspring of patients with late-onset Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci*. 2017; 9: 93.

33. Ribas-Latre A., Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab.* 2016; 5 (3): 133–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>.
34. Soltani S. Sleep-Wake Cycle in Young and Older Mice. *Front Syst Neurosci.* 2019; 13: 51.
35. Babkina O.V., Poluektov M.G., Levin O.S. Narusheniye mekhanizmov tsirkadiannoy regulyatsii pri vozrastzavisimyykh neyrodegenerativnykh zabolovaniyakh [Disruption of the mechanisms of circadian regulation in age-dependent neurodegenerative diseases]. *Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvyypusk «Son i yego rasstroystva – 5».* 2017: 114–122 (in Russian).
36. Yakovleva O.V., Poluektov M.G., Levin O.S., Lyashenko E.A. Narusheniya sna i boдрstvodvaniya pri neyrodegenerativnykh zabolovaniyakh [Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2018; 4: 83–91 (in Russian).
37. Wang C., Holtzman D.M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (1): 104–120. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.
38. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 1016–1024.
39. Fultz N.E. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019; 366: 628–631.
40. Zhang Y. Sleep in Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep.* 2019; 42 (10): zsz154. DOI: 10.1093/sleep/zsz154.
41. Wang J.L., Lim A.S., Chiang W.Y., Hsieh W.H., Lo M.T et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Annals of neurology.* 2015; 2: 317–322.
42. Manni R. Evening melatonin timing secretion in real life conditions in patients with Alzheimer disease of mild to moderate severity. *Sleep Med.* 2019; 63: 122–126.
43. Titova N., Chaudhuri K.R. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med. J. Aust.* 2018; 208: 404–409.
44. Fife K. Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2017; 32 (5): 682–692.
45. Herzog-Krzywoszanska R., Krzywoszanski L. Sleep disorders in Huntington's disease. *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 221. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00221.
46. Peter-Derex L., Yammine P., Bastuji H., Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015; 19: 29–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.03.007
47. Munoz-Manchado A.B. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J Neurochem.* 2016; 136 (2): 373–387.
48. Ono D., Honma K. I., Honma, S. GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. *J. Neurochem.* 2021; 157: 31–41
49. Baker E. Gene-based analysis in HRC imputed genome wide association data identifies three novel genes for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019; 14 (7): e0218111. DOI: 10.1371/journal.pone.0218111.
50. Leng Y. Association of circadian abnormalities in older adults with an increased risk of developing parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1270–1278.
51. De Pablo-Fernández E., Courtney R., Warner T.T., Holton J.L. A Histologic Study of the Circadian System in Parkinson Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol.* 2018; 8: 1008–1012. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0640.

Received January 15, 2025; accepted June 16, 2025.

Information about the author

Gromova Dar'ya Sergeevna, Senior Lecturer, Chair of General and Molecular Biology, Chair of Physiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 89; e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-0252>.

For citation

Gromova D.S. Narusheniya tsirkadiannogo ritma i neyrodegeneratsiya: sovremennyy obzor problem [Circadian rhythm dysregulation and neurodegeneration: A contemporary review]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2026; 1: 6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-6-17 (in Russian).

УДК 618.11

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-18-30

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Л.И. Трубникова, И.И. Антонеева, М.А. Иглина,
А.В. Клыкова, Е.А. Димитриенко

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

Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, оказывающим значительное негативное влияние на качество жизни и репродуктивную функцию женщин. Эндометриоз характеризуется локальным повышением чувствительности к эстрогенам и резистентностью к прогестерону. Основным методом медикаментозного лечения данного заболевания остается гормональная терапия, патогенетической основой которой является временное угнетение функции яичников с инициацией гипоестрогении, приводящей к регрессу очагов эндометриоза. Однако у значительной части пациенток наблюдается недостаточный ответ на гормональные препараты или развитие резистентности к ним.

Цель - анализ потенциальных предикторов развития резистентности к гормональному лечению эндометриоза.

Материалы и методы. Осуществлен обзор статей, опубликованных в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и РИНЦ. Для поиска были использованы ключевые слова «эндометриоз», «гормональная терапия», «лекарственная резистентность», «предикторы резистентности». Горизонт поиска охватывал период 2015–2023 гг.

Результаты. Выявлены следующие потенциальные предикторы резистентности: генетические полиморфизмы в ферментах метаболизма лекарственных препаратов (CYP, NAT2) и рецепторах половых гормонов (PROGINS), аномалии экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии, нарушения регуляции микроРНК (miR-29c, miR-196a, miR-194-3p, miR-92a), глубокий инфильтративный фенотип заболевания и увеличение толщины эндометрия на фоне гормональной терапии.

Выводы. Понимание и учет многофакторного характера предикторов лекарственной устойчивости открывают перспективы для оптимизации и персонализации терапевтических стратегий лечения эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, лекарственная резистентность, предикторы резистентности.

Введение. Эндометриоз представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Распространенность этого заболевания среди женщин фертильного возраста достигает 5–20 % [1, 2], что делает его одной из наиболее часто встречающихся форм гинекологической патологии [3–7]. Основными проявлениями эндометриоза являются тазовая боль различного характера (дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия) и бесплодие [8]. Болевой синдром и ассоциированные с заболеванием утомляемость и психоэмоциональные расстройства [9] значительно снижают качество жизни пациенток, что негативно сказывается на производительности труда. Женщины с эндометриозом из-за болевых ощущений теряют

в среднем 11 рабочих часов в неделю, что приводит к существенным экономическим потерям [10].

Основным методом медикаментозного лечения данного заболевания остается гормональная терапия, патогенетической основой которой является временное угнетение функции яичников с инициацией гипоестрогении, приводящей к регрессу очагов эндометриоза. Однако у значительной части пациенток наблюдается развитие лекарственной резистентности, что снижает эффективность лечения и обуславливает необходимость разработки альтернативных терапевтических стратегий [11]. Кроме того, социально-экономические последствия эндометриоза, включая его

связь с бесплодием, хронической болью и значительным финансовым бременем, которое он налагает на систему здравоохранения, подчеркивают значимость совершенствования методов его лечения [12, 13].

Изучение предикторов лекарственной устойчивости при гормональной терапии имеет решающее значение для разработки более эффективных, персонализированных стратегий, которые могут улучшить качество жизни больных. Выявив прогностические факторы, клиницисты смогут адаптировать подходы к лечению с учетом индивидуальных потребностей пациенток, что в перспективе позволит преодолеть резистентность и повысить показатели эффективности лечения. Понимание механизмов развития резистентности при гормональной терапии эндометриоза не только устранил значительный пробел в современных медицинских знаниях, но и позволит сделать критически важный шаг на пути к инновационным терапевтическим решениям.

Цель исследования. Анализ потенциальных предикторов развития резистентности к гормональному лечению эндометриоза.

Материалы и методы. В электронных базах данных PubMed, CyberLeninka, GoogleScholar и РИНЦ был проведен поиск с использованием ключевых слов «эндометриоз», «гормональное лечение эндометриоза», «предикторы лекарственной резистентности», «прогестеронозависимая резистентность». Отбирались статьи на английском и русском языках, опубликованные в период с 2015 по 2023 г. Дополнительно осуществлен ручной поиск в библиографических списках отобранных статей.

В работу включались оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, описывающие патогенез эндометриоза и результаты его гормонального лечения, исключены были предварительные исследования и материалы конференций.

Результаты и обсуждение. В PubMed найдена 31 статья, после применения критериев включения и исключения было отобрано 10. В GoogleScholar обнаружено 150 статей, из которых отобрано 42. В CyberLeninka отобрано 2 статьи из 25, в РИНЦ – 4 статьи из 7.

В общей сложности изначально было найдено 213 статей, из которых для детального анализа отобрано 58.

Таким образом, данный обзор представляет собой комплексный анализ современных данных о предикторах развития лекарственной резистентности при гормональном лечении эндометриоза, основанный на систематическом поиске и критической оценке доступной научной информации.

В настоящее время основным методом медикаментозного лечения эндометриоза являются гормональные препараты, направленные на подавление эстрогенного влияния и индукцию состояния псевдоменопаузы или псевдобеременности.

К препаратам первой линии относятся прогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Прогестины (диеногест, норэтистерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат и др.) оказывают антипролиферативное, противовоспалительное и ангиогенное действие на эндометриоидные очаги, а также подавляют овуляцию и снижают синтез эстрогенов в яичниках [14, 15]. КОК также эффективны в уменьшении болевых симптомов, ассоциированных с эндометриозом, за счет подавления овуляции и децидуализации эндометрия, хотя их эффективность может быть ниже по сравнению с изолированными прогестинами [16].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) относятся ко второй линии терапии эндометриоза. Они вызывают временное подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводя к состоянию гипоэстрогемии [17]. Антагонисты ГнРГ (элаголикс, релуголикс, линзаголикс), в отличие от аГнРГ, не вызывают начального выброса гонадотропинов и характеризуются более быстрым наступлением терапевтического эффекта [18–20]. Однако применение как агонистов, так и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона ограничено развитием побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов (приливы, остеопороз, генитоуринарный синдром).

Несмотря на эффективность гормональной терапии в купировании симптомов эндометриоза у некоторой части пациенток наблюдается

недостаточный ответ на лечение или развитие резистентности к препаратам. Это диктует необходимость поиска предикторов, которые могли бы помочь в персонализации терапии и преодолении лекарственной устойчивости.

Ключевыми предикторами развития гормональной резистентности при эндометриозе являются:

1) эпигенетическое ремоделирование регуляторных областей генов стероидогенеза, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов [21–23];

2) гиперметилование промотора рецептора прогестерона (PGR), приводящее к сниженной экспрессии рецептора и резистентности к прогестерону [21];

3) снижение экспрессии 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17B2) вследствие прогестероновой резистентности, способствующее эстрогенному доминированию [21, 24];

4) повышенная экспрессия стероидогенного фактора-1 (SF-1) и его коактиваторов, стимулирующих транскрипцию генов стероидогенеза, таких как StAR, CYP19A1 (ароматаза) [21, 23, 25];

5) дифференциальная экспрессия ряда микроРНК, регулирующих экспрессию генов стероидогенеза, пролиферации, ангиогенеза, иммунного ответа (miR-20a, let-7, семейство miR-200 и др.) [26–29];

6) эпигенетические нарушения, влияющие на экспрессию рецепторов эстрогенов ESR1 и ESR2 [21, 30].

Ряд исследований посвящен генетическим полиморфизмам, особенно в ферментах, метаболизирующих лекарственные препараты, таких как ферменты цитохрома P450 (CYP). Показано, что эти генетические вариации влияют на метаболизм лекарств, потенциально способствуя снижению терапевтического ответа у пациентов с эндометриозом [31, 32]. Роль этих полиморфизмов в изменении фармакокинетики гормональной терапии подчеркивает важность генетического скрининга для персонализации планов лечения.

Около одной трети женщин с эндометриозом, получающих комбинированные ораль-

ные контрацептивы или прогестины в качестве терапии первой линии, не достигает адекватного облегчения болевых симптомов [33]. Этот феномен традиционно связывают с резистентностью к прогестерону, которая характеризуется пониженной экспрессией рецепторов прогестерона в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом [9, 11, 17].

Резистентность к прогестерону в эндометриодных очагах обусловлена рядом молекулярных механизмов. Ключевым фактором является сниженная экспрессия прогестероновых рецепторов (PR), особенно изоформы В (PR-B), которая опосредует большинство эффектов прогестерона в эндометрии. Уровни PR-B в эндометриодных гетеротопиях значительно ниже, чем в нормальном или даже эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом. Это связано с эпигенетическим ингибированием транскрипции гена PGR под влиянием местного воспаления и оксидативного стресса [34].

Помимо снижения экспрессии PR, резистентность к прогестинам в эндометриодной ткани может быть обусловлена нарушением передачи сигнала от активированного рецептора к нижележащим молекулярным мишеням. Так, в клетках эндометриодных очагов прогестины не способны адекватно индуцировать экспрессию транскрипционного фактора FOXO1, подавлять активность металлопротеиназ и синтез эстрадиола, несмотря на присутствие функциональных PR [35].

Важным клиническим фактором, определяющим ответ на гормональную терапию, является фенотип эндометриоза. Показано, что глубокий инфильтративный эндометриоз более резистентен к лекарственной супрессии и регрессии по сравнению с поверхностными перитонеальными очагами и эндометриодными кистами яичников. Это может быть связано с большей выраженностью фиброза, воспаления и оксидативного стресса в инфильтративных очагах [36–38].

Еще одним потенциальным предиктором снижения чувствительности эндометриоза к медикаментозной терапии являются индиви-

дуальные генетические особенности пациентов. Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме и биотрансформации гормональных препаратов (NAT2, CYP3A, CYP2C19), могут влиять на их биодоступность и эффективность. Носительство функционально неполноценного варианта PR (PROGINS) также ассоциировано с меньшей чувствительностью к прогестинам [39]. Эти генетические вариации могут приводить к снижению эффективности лекарств, что требует перехода к персонализированным планам лечения, основанным на генетическом профилировании [40].

Выявление отдельных подтипов эндометриоза, особенно тех, которые сильно связаны с непереносимостью гормональной терапии, подчеркивает гетерогенность заболевания и его реакции на лечение [41]. Такая дифференциация позволяет предположить, что прогностические биомаркеры, например уровень экспрессии PR, могут сыграть важную роль в персонализации терапии и предотвращении неэффективных лечебных испытаний [42].

Вышеперечисленные данные в совокупности подчеркивают сложную взаимосвязь между генетическими полиморфизмами, фармакодинамикой и фармакокинетикой гормональных препаратов. Таким образом, персонализация медицины посредством проведения генетического скрининга и составления индивидуальных схем лечения на основе индивидуальных генетических профилей является перспективным направлением для улучшения результатов лечения эндометриоза.

Нарушение регуляции ряда микроРНК при эндометриозе также вносит вклад в формирование резистентности к прогестерону и снижение эффективности гормональной терапии.

МикроРНК – это класс малых некодируемых молекул РНК длиной около 22 нуклеотидов, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Они играют ключевую роль в различных биологических процессах, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [43].

Предполагается, что микроРНК вносят вклад в развитие резистентности к прогестерону при эндометриозе посредством подавления экспрессии генов-мишеней, связанных с действием прогестерона [44]. Так, повышенная экспрессия miR-29c приводит к снижению уровня мРНК FKBP4, что подтверждено экспериментами с трансфекцией клеток матки человека miR-29c [45]. Показано, что сверхэкспрессия miR-196a в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом активирует сигнальный путь MEK/ERK, что приводит к снижению экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B и нарушению децидуализации. Напротив, ингибирование miR-196a восстанавливало активность PR-A и PR-B [46]. Повышенные уровни miR-194-3p также связаны со снижением экспрессии PR и нарушением децидуализации в эутопическом эндометрии при эндометриозе [47]. MiR-92a, сверхэкспрессируемая при эндометриозе, оказывает негативное влияние на чувствительность к прогестерону за счет подавления экспрессии гена-супрессора опухолей PTEN [48]. Повышение уровня miR-297 снижает экспрессию PR и препятствует децидуализации эутопического эндометрия [49]. Несколько работ продемонстрировало, что повышенная экспрессия miR-143-3p ассоциирована с усилением пролиферации, миграции и инвазии клеток эндометрия, что может способствовать росту эндометриоидных очагов на фоне недостаточного ответа на терапию прогестероном [50, 51].

Таким образом, нарушение регуляции ряда микроРНК при эндометриозе вносит вклад в формирование резистентности к прогестерону и в снижение эффективности гормональной терапии. Идентификация микроРНК, участвующих в патогенезе прогестеронової резистентности, открывает новые возможности для разработки методов диагностики и преодоления резистентности. Дальнейшие исследования позволяют уточнить роль различных микроРНК как предикторов ответа на лечение.

Единственной работой, в которой в качестве предиктора результатов гормонального

лечения эндометриоза рассматривалась толщина эндометрия, было ретроспективное исследование Mariani et al. [52]. Авторы изучали взаимосвязь между толщиной эндометрия, оцениваемой при трансвагинальном УЗИ, и клиническим ответом на гормональную терапию у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ), поражающим кишечник или ректовагинальную перегородку. Через 12 мес. лечения пациентки с более тонким эндометрием (<3,3 мм) демонстрировали лучший контроль симптомов по сравнению с женщинами, имевшими более толстый эндометрий. Корреляция между толщиной эндометрия и симптоматическим ответом сохранялась и после поправки на возраст, размеры очагов ГИЭ, сопутствующий аденомиоз, эндометриоз яичников и вид гормонального лечения.

Авторы предположили, что более тонкий эндометрий является маркером лучшего подавления эстрогеновой стимуляции на фоне гормонального лечения, что ассоциировано с уменьшением симптомов заболевания. Таким образом, толщина эндометрия, определяемая при УЗИ, может служить предиктором ответа на гормональную терапию у пациенток с ГИЭ. Оценка этого параметра поможет клиницистам в мониторинге и персонализации гормонального лечения.

Отечественные работы ограничены преимущественно изучением тех или иных гормональных препаратов, используемых для лечения эндометриоза [53–55], и литературными обзорами зарубежных исследований [56–58].

Заключение. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, оказывающим значительное негативное влияние на качество жизни и репродуктивную функцию женщин. Гормональная терапия, включающая прогестины, КОК, агонисты и антагонисты ГнРГ, остается основным методом медикаментозного лечения данного заболевания. Однако у значительной части пациенток наблюдается недостаточный ответ на гормональные препараты или развитие резистентности к ним, что диктует необходимость персонализации терапии на основе оценки предикторов развития лекарственной устойчивости.

Данный обзор позволил выявить ряд потенциальных предикторов развития резистентности к гормональному лечению эндометриоза:

1) генетические полиморфизмы в ферментах, метаболизирующих лекарственные препараты (CYP, NAT2) и рецепторах половых гормонов (PROGINS). Носительство определенных аллельных вариантов этих генов ассоциировано со снижением эффективности гормональной терапии;

2) аномалии экспрессии рецепторов прогестерона, особенно изоформы PR-B, в эутопическом и эктопическом эндометрии. Пониженные уровни PR-B, обусловленные эпигенетическими и сигнальными нарушениями, приводят к развитию прогестероновой резистентности;

3) нарушения регуляции ряда микроРНК (miR-29c, miR-196a, miR-194-3p, miR-92a) в эндометриоидной ткани, которые подавляют экспрессию PR и способствуют снижению чувствительности к прогестинам;

4) глубокий инфильтративный фенотип эндометриоза, характеризующийся большей выраженностью фиброза, воспаления и оксидативного стресса и ассоциированный с худшим ответом на применение гормономодулирующих препаратов;

5) увеличение толщины эндометрия (>3,3 мм) на фоне гормональной терапии, что может указывать на недостаточную супрессию эстрогенной стимуляции и персистирующие симптомы.

Выявление и валидация этих предикторов открывают перспективы для персонализации терапии эндометриоза путем подбора оптимальных препаратов и режимов их дозирования с учетом индивидуальных молекулярно-генетических и клинических характеристик пациенток.

В целом данный обзор подтверждает сложный многофакторный характер развития лекарственной резистентности при гормональном лечении эндометриоза и освещает ключевые патогенетические механизмы, лежащие в основе этого феномена. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку диагностических панелей для скрининга предикторов резистентности, создание новых препаратов, преодолевающих

существующие механизмы гормональной рефрактерности, а также проведение проспективных клинических испытаний для оценки эффективности персонализированных терапевтических стратегий у различных категорий пациенток с эндометриозом.

Понимание и учет предикторов развития лекарственной устойчивости при гормональной терапии позволят существенно повысить эффективность лечения, минимизировать риск рецидивов, сократить сроки терапии и улучшить качество жизни миллионов женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Иглина М.А., Трубникова Л.И., Антонеева И.И.

Литературный поиск: Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А.

Статистическая обработка данных: Клыкова А.В., Димитриенко Е.А.

Анализ и интерпретация данных: Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А.

Написание и редактирование текста: Иглина М.А., Трубникова Л.И., Антонеева И.И.

Литература

1. *Shafir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K., Missmer S.A.* Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 1–15.
2. *Reid R., Steel A., Wardle J., McIntyre E., Harnett J., Foley H., Adams J.* The prevalence of self-reported diagnosed endometriosis in the Australian population: results from a nationally-representative survey. *BMC Res Notes.* 2019; 12: 1–6.
3. *Hickey M., Ballard K., Farquhar C.* Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: g1752.
4. *Darbà J., Marsà A.* Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics.* 2022; 40 (12): 1143–1158.
5. *Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D.* World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 315–324.
6. *Ramin-Wright A., Kohl Schwartz A.S., Geraedts K., Rauchfuss M., Wölfler M. M., Haeblerlin F., von Orelli S., Eberhard M., Imthurn B., Imesch P., Fink D., Leeners B.* Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33 (8): 1459–1465.
7. *Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Vigano P.* Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 9.
8. *Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., Gaskins A. J., Spiegelman D., Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Barbieri R.L., Missmer S.A.* A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31 (7): 1475–1482.
9. *Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A.* Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021; 397: 839–852.
10. *Horne A.W., Missmer S.A.* Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022; 379: e070750.
11. *Donnez J., Dolmans M.M.* Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review. *J Clin Med.* 2021; 10 (5): 1085.
12. *Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H.* Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10554.
13. *Hughes C.L., Foster W.G., Agarwal S.K., Mettler L.* The impact of endometriosis on the health of women. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 436593.
14. *Vercellini P., Buggio L., Berlanda N.* Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 106 (7): 1552–1571.e2.
15. *Barra F., Scala C., Ferrero S.* Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14 (4): 399–415.
16. *Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A.* Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): CD001019.

17. Barra F., Grandi G., Tantari M., Scala C., Facchinetti F., Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19 (4): 343–360.
18. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abrao M.S., Kotarski J., Archer D.F., Diamond M.P., Surrey E., Johnson N.P., Watts N.B., Gallagher J.C., Simon J.A., Carr B.R., Dmowski W.P., Leyland N., Rowan J.P., Duan W.R., Ng J., Schwefel B., Thomas J.W., Jain R.I., Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017; 377 (1): 28–40.
19. Osuga Y., Seki Y., Tanimoto M., Kusumoto T., Kudou K., Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2021; 115 (2): 39.
20. Donnez J., Taylor H.S., Taylor R.N., Akin M.D., Tatarchuk T.F., Wilk K., Gotteland J.P., Lecomte V., Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *FertilSteril.* 2020; 114 (1): 44–55.
21. Yamamoto A., Johnstone E.B., Bloom M.S., Huddleston H.G., Fujimoto V.Y. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34: 765–774.
22. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 25–33.
23. Grimstad F.W., Decherney A. A Review of the Epigenetic Contributions to Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 467–476.
24. Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 780–793.
25. Domínguez F. Search for new molecular biomarkers to diagnose endometriosis continues. *Fertil Steril.* 2018; 109: 615–616.
26. Agrawal S., Tapmeier T.T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA mirage: How close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 599.
27. Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I., Krithinakis K., Matalliotakis I., Spandidos D.A., Goulielmos G.N. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med.* 2019; 17: 3267–3281.
28. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T., Rahmioglu N., Zondervan K., Salumets A., Götte M., Peters M. Challenges in endometriosis miRNA studies – From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863: 2282–2292.
29. Krishnamoorthy K., Decherney A.H. Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 531–538.
30. Zondervan K.T., Rahmioglu N., Morris A.P., Nyholt D.R., Montgomery G.W., Becker C.M., Missmer S.A. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med.* 2016; 34: 242–254.
31. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (1): 73–103.
32. Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I., Prapas I., Zondervan K., Spandidos D.A., Matalliotakis I., Goulielmos G.N. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep.* 2017; 16 (5): 5881–5886.
33. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2017; 108: 125–136.
34. Rocha-Junior C.V., Da Broi M.G., Miranda-Furtado C.L., Navarro P.A., Ferriani R.A., Meola J. Progesterone receptor B (PGR-B) is partially methylated in eutopic endometrium from infertile women with endometriosis. *Reprod Sci.* 2019; 26 (12): 1568–1574.
35. Yu J., Boicea A., Barrett K.L., James C.O., Bagchi I.C., Bagchi M.K., Nezhat C., Sidell N., Taylor R.N. Reduced connexin 43 in eutopic endometrium and cultured endometrial stromal cells from subjects with endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014; 20 (3): 260–270.
36. Ferrero S., Remorgida V., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 174: 117–122.

37. *Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S.* Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 63–68.
38. *Till S.R., Nakamura R., Schrepf A., As-Sanie S.* Approach to Diagnosis and Management of Chronic Pelvic Pain in Women: Incorporating Chronic Overlapping Pain Conditions in Assessment and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022; 49 (2): 219–239.
39. *Brichant G., Nervo P., Albert A., Munaut C., Foidart J. M., Nisolle M.* Heterogeneity of estrogen receptor α and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (8): 678–683.
40. *Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F.* Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (4): 565–585.
41. *Wang Y., Chen Y., Xiao Y., Ruan J., Tian Q., Cheng Q., Chang K., Yi X.* Distinct subtypes of endometriosis identified based on stromal-immune cell composition and transcriptome profiles. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19 (3): 178–193.
42. *Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S.* Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (12): 4561–4568.
43. *O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C.* Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 402.
44. *Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N.* Progesterone resistance in endometriosis: Origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96: 623–632.
45. *Joshi N.R., Miyadahira E.H., Afshar Y., Jeong J. W., Young S.L., Lessey B.A., Serafini P.C., Fazleabas A.T.* Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (1): 141–149.
46. *Zhou M., Fu J., Xiao L., Yang S., Song Y., Zhang X., Feng X., Sun H., Xu W., Huang W.* miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016; 31 (11): 2598–2609.
47. *Pei T., Liu C., Liu T., Xiao L., Luo B., Tan J., Li X., Zhou G., Duan C., Huang W.* miR-194-3p Represses the Progesterone Receptor and Decidualization in Eutopic Endometrium From Women with Endometriosis. *Endocrinology.* 2018; 159: 2554–2562.
48. *Li M., Peng J., Shi Y., Sun P.* miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci.* 2020; 242: 117190.
49. *Liu T., Xiao L., Pei T., Luo B., Tan J., Long Y., Huang X., Ouyang Y., Huang W.* miR-297 inhibits expression of progesterone receptor and decidualization in eutopic endometria of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023; 49: 956–965.
50. *Nothnick W.B.* MicroRNAs and Progesterone Receptor Signaling in Endometriosis Pathophysiology. *Cells.* 2022; 11: 96.
51. *Li N., Yi K., Li X., Wang Y., Jing J., Hu J., Wang Z.* MiR-143-3p facilitates motility and invasiveness of endometriotic stromal cells by targeting VASH1/TGF-beta signaling. *Reprod Biol.* 2022; 22: 100592.
52. *Mariani L.L., Mancarella M., Fuso L., Baino S., Biglia N., Menato G.* Endometrial thickness in the evaluation of clinical response to medical treatment for deep infiltrating endometriosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303 (1): 161–168.
53. *Клюкина Л.А.* Диеногест – современные представления о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (3): 165–166.
54. *Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Деды Т.В., Осецкая Е.А.* Клинические примеры рационального применения «золотого стандарта» гормональной терапии при эндометриозе. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21 (4): 99–103.
55. *Уллубекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2022; 1 (27): 82.
56. *Козаченко А.В.* Гормональная терапия больных эндометриозом-современное состояние проблемы (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2020; 13: 116–123.

57. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64 (3): 81–91.
58. Иванов И.А. Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста. Медицинский совет. 2023; 17 (6): 157–163.

Поступила в редакцию 05.05.2025; принята 14.09.2025.

Авторский коллектив

Трубникова Лариса Игнатьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kafai@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Иглина Марина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: marinaiglina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5938-6370>.

Клыкова Алина Вячеславовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: alina_2711@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8292-7460>.

Димитриенко Екатерина Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kate.dimi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4786-8597>.

Образец цитирования

Трубникова Л.И., Антонеева И.И., Иглина М.А., Клыкова А.В., Димитриенко Е.А. Предикторы развития лекарственной резистентности при гормональной терапии эндометриоза. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 18–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-18-30.

PREDICTORS OF DRUG RESISTANCE DEVELOPMENT IN HORMONE THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS

L.I. Trubnikova, I.I. Antoneeva, M.A. Iglina, A.V. Klykova, E.A. Dimitrienko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Endometriosis is a common gynecological condition that significantly impacts quality of life and reproductive function in women. Endometriosis is characterized by localized estrogen hypersensitivity and progesterone resistance. Hormonal therapy remains the primary medical treatment for this condition. Its pathogenetic basis is the temporary suppression of ovarian function to induce hypoestrogenism, which leads to the regression of endometriotic lesions. However, a significant proportion of patients experience an inadequate response to hormonal treatment or develop resistance to it.

The aim of the study is to analyze potential predictors of resistance to hormonal treatment in patients with endometriosis.

Materials and Methods. The authors reviewed the articles published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, GoogleScholar, CyberLeninka, and the Russian Science Citation Index (RSCI) databases. The search was carried out using such keywords as 'endometriosis,' 'hormonal therapy,' 'drug resistance,' and 'resistance predictors'. The search period covered from 2015 to 2023.

Results. The following potential predictors of resistance were identified: genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes (CYP, NAT2) and sex hormone receptors (PROGINS), abnormalities in progesterone receptor expression in the endometrium, microRNAs dysregulation (miR-29c, miR-196a, miR-194-3p, miR-92a), a deeply infiltrative disease phenotype, and thickening of the endometrium during hormonal therapy.

Conclusion. Understanding and considering the multifactorial nature of drug resistance predictors offer promising avenues for optimizing and personalizing therapeutic strategies for endometriosis management.

Key words: endometriosis, hormonal therapy, drug resistance, resistance predictors.

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

Author contributions

Research concept and design: Iglina M.A., Trubnikova L.I., Antoneeva I.I.

Literature search: Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A.

Statistical data processing: Klykova A.V., Dimitrienko E.A.

Data analysis and interpretation: Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A.

Text writing and editing: Iglina M.A., Trubnikova L.I., Antoneeva I.I.

References

1. Shafirir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K., Missmer S.A. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 1–15.
2. Reid R., Steel A., Wardle J., McIntyre E., Harnett J., Foley H., Adams J. The prevalence of self-reported diagnosed endometriosis in the Australian population: results from a nationally-representative survey. *BMC Res Notes.* 2019; 12: 1–6.
3. Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: g1752.
4. Darbà J., Marsà A. Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics.* 2022; 40 (12): 1143–1158.
5. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32: 315–324.
6. Ramin-Wright A., Kohl Schwartz A.S., Geraedts K., Rauchfuss M., Wölfler M. M., Haeberlin F., von Orelli S., Eberhard M., Imthurn B., Imesch P., Fink D., Leeners B. Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33 (8): 1459–1465.
7. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Vigano P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 9.
8. Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., Gaskins A. J., Spiegelman D., Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Barbieri R.L., Missmer S.A. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31 (7): 1475–1482.
9. Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021; 397: 839–852.
10. Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022; 379: e070750.
11. Donnez J., Dolmans M.M. Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review. *J Clin Med.* 2021; 10 (5): 1085.
12. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10554.
13. Hughes C.L., Foster W.G., Agarwal S.K., Mettler L. The impact of endometriosis on the health of women. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 436593.
14. Vercellini P., Buggio L., Berlanda N. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 106 (7): 1552–1571.e2.
15. Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14 (4): 399–415.

16. Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5 (5): CD001019.
17. Barra F., Grandi G., Tantari M., Scala C., Facchinetti F., Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther*. 2019; 19 (4): 343–360.
18. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abrao M.S., Kotarski J., Archer D.F., Diamond M.P., Surrey E., Johnson N.P., Watts N.B., Gallagher J.C., Simon J.A., Carr B.R., Dmowski W.P., Leyland N., Rowan J.P., Duan W.R., Ng J., Schwefel B., Thomas J.W., Jain R.I., Chwalisz K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017; 377 (1): 28–40.
19. Osuga Y., Seki Y., Tanimoto M., Kusumoto T., Kudou K., Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2021; 115 (2): 39.
20. Donnez J., Taylor H.S., Taylor R.N., Akin M.D., Tatarchuk T.F., Wilk K., Gotteland J.P., Lecomte V., Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *FertilSteril*. 2020; 114 (1): 44–55.
21. Yamamoto A., Johnstone E. B., Bloom M. S., Huddleston H. G., Fujimoto V. Y. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34: 765–774.
22. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51: 25–33.
23. Grimstad F.W., Decherney A. A Review of the Epigenetic Contributions to Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60: 467–476.
24. Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017; 32: 780–793.
25. Domínguez F. Search for new molecular biomarkers to diagnose endometriosis continues. *Fertil Steril*. 2018; 109: 615–616.
26. Agrawal S., Tapmeier T.T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA mirage: How close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 599.
27. Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I., Krithinakis K., Matalliotakis I., Spandidos D.A., Goulielmos G.N. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med*. 2019; 17: 3267–3281.
28. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T., Rahmioglu N., Zondervan K., Salumets A., Götte M., Peters M. Challenges in endometriosis miRNA studies – From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863: 2282–2292.
29. Krishnamoorthy K., Decherney A.H. Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60: 531–538.
30. Zondervan K.T., Rahmioglu N., Morris A.P., Nyholt D.R., Montgomery G.W., Becker C.M., Missmer S.A. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med*. 2016; 34: 242–254.
31. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020; 26 (1): 73–103.
32. Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I., Prapas I., Zondervan K., Spandidos D.A., Matalliotakis I., Goulielmos G.N. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017; 16 (5): 5881–5886.
33. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017; 108: 125–136.
34. Rocha-Junior C.V., Da Broi M.G., Miranda-Furtado C.L., Navarro P.A., Ferriani R.A., Meola J. Progesterone receptor B (PGR-B) is partially methylated in eutopic endometrium from infertile women with endometriosis. *Reprod Sci*. 2019; 26 (12): 1568–1574.
35. Yu J., Boicea A., Barrett K.L., James C.O., Bagchi I.C., Bagchi M.K., Nezhat C., Sidell N., Taylor R.N. Reduced connexin 43 in eutopic endometrium and cultured endometrial stromal cells from subjects with endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20 (3): 260–270.
36. Ferrero S., Remorgida V., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 174: 117–122.

37. Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 63–68.
38. Till S.R., Nakamura R., Schrepf A., As-Sanie S. Approach to Diagnosis and Management of Chronic Pelvic Pain in Women: Incorporating Chronic Overlapping Pain Conditions in Assessment and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022; 49 (2): 219–239.
39. Brichant G., Nervo P., Albert A., Munaut C., Foidart J. M., Nisolle M. Heterogeneity of estrogen receptor α and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (8): 678–683.
40. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (4): 565–585.
41. Wang Y., Chen Y., Xiao Y., Ruan J., Tian Q., Cheng Q., Chang K., Yi X. Distinct subtypes of endometriosis identified based on stromal-immune cell composition and transcriptome profiles. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19 (3): 178–193.
42. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (12): 4561–4568.
43. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 402.
44. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: Origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96: 623–632.
45. Joshi N.R., Miyadahira E.H., Afshar Y., Jeong J. W., Young S.L., Lessey B.A., Serafini P.C., Fazleabas A.T. Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (1): 141–149.
46. Zhou M., Fu J., Xiao L., Yang S., Song Y., Zhang X., Feng X., Sun H., Xu W., Huang W. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016; 31 (11): 2598–2609.
47. Pei T., Liu C., Liu T., Xiao L., Luo B., Tan J., Li X., Zhou G., Duan C., Huang W. miR-194-3p Represses the Progesterone Receptor and Decidualization in Eutopic Endometrium From Women with Endometriosis. *Endocrinology.* 2018; 159: 2554–2562.
48. Li M., Peng J., Shi Y., Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci.* 2020; 242: 117190.
49. Liu T., Xiao L., Pei T., Luo B., Tan J., Long Y., Huang X., Ouyang Y., Huang W. miR-297 inhibits expression of progesterone receptor and decidualization in eutopic endometria of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023; 49: 956–965.
50. Nothnick W.B. MicroRNAs and Progesterone Receptor Signaling in Endometriosis Pathophysiology. *Cells.* 2022; 11: 96.
51. Li N., Yi K., Li X., Wang Y., Jing J., Hu J., Wang Z. MiR-143-3p facilitates motility and invasiveness of endometriotic stromal cells by targeting VASH1/TGF-beta signaling. *Reprod Biol.* 2022; 22: 100592.
52. Mariani L.L., Mancarella M., Fusco L., Baines S., Biglia N., Menato G. Endometrial thickness in the evaluation of clinical response to medical treatment for deep infiltrating endometriosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303 (1): 161–168.
53. Klyukina L.A. Dienogest – современное представление о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза [Dienogest – modern concepts of hormonal therapy in complex endometriosis treatment]. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (3): 165–166 (in Russian).
54. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Dedy T.V., Osetskaya E.A. Клинические первичные рационального применения «золотого стандарта» гормональной терапии при эндометриозе [Clinical cases of rational use of the 'Gold Standard' in hormonal therapy for endometriosis]. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21 (4): 99–103 (in Russian).
55. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo effekta primeneniya gormonal'noy terapii pri endometrioze i anomal'nykh matochnykh krvotocheniyakh [Demographic, social and economic effects of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding]. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obucheniye. Vestnik VSHOUZ.* 2022; 1 (27): 82 (in Russian).

56. Kozachenko A.V. Gormonal'naya terapiya bol'nykh endometriozom-sovremennoye sostoyaniye problemy (obzor literatury) [Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review)]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 13: 116–123 (in Russian).
57. Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. Rol' regulatorynykh molekul v patogeneze narusheniy reproduktivnoy funktsii u bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom [The role of regulatory molecules in the pathogenesis of disorders of reproductive function in patients with pelvic endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015; 64 (3): 81–91 (in Russian).
58. Ivanov I.A. Taktika vybora gormonal'noy terapii pri endometrioze u patsiyentok reproduktivnogo vozrasta [The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (6): 157–163 (in Russian).

Received May 05, 2025; accepted September 14, 2025.

Information about the authors

Trubnikova Larisa Ignat'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kafaig@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics named after O.P. Modnikov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Iglina Marina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: marinai-iglina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5938-6370>.

Klykova Alina Vyacheslavovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: alina_2711@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8292-7460>.

Dimitrienko Ekaterina Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kate.dimi@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4786-8597>.

For citation

Trubnikova L.I., Antoneeva I.I., Iglina M.A., Klykova A.V., Dimitrienko E.A. Prediktory razvitiya lekarstvennoy rezistentnosti pri gormonal'noy terapii endometriozom [Predictors of drug resistance development in hormone therapy for endometriosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2026; 1: 18–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-18-30 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.248-008:612.233

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-31-40

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФРАКЦИИ ОКИСИ УГЛЕРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В.В. Гноевых¹, А.Ю. Смирнова¹, Е.А. Земсков¹, Н.Г. Чернова¹,
М.В. Крестьянинов¹, Ю.Б. Келин²

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

² ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России
В.А. Егорова», г. Ульяновск, Россия

Согласно рекомендациям экспертов GINA (2006–2011 гг.) содержание окиси углерода в выдыхаемом воздухе (FeCO) у больных бронхиальной астмой (БА) рассматривалось в качестве одного из возможных маркеров воспаления дыхательных путей.

Цель. Оценка клинической и функциональной значимости определения фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе у некурящих больных БА.

Материалы и методы. Было обследовано 77 некурящих больных БА. В зависимости от концентрации окиси углерода в выдыхаемом воздухе пациентов разделили на основную (ОГ, FeCO \geq 4 ppm) и контрольную (КГ, FeCO $<$ 4 ppm) группы. Группу сравнения (ГС) составили 35 здоровых некурящих лиц. С помощью Asthma Control Scoring System были проанализированы степень тяжести БА, состояние легочной вентиляции и оксигенации крови, выраженность эозинофилии стимулированной мокроты и различные виды контроля БА (функциональный, клинический, патофизиологический и обций), а также оценивался уровень контроля заболевания.

Результаты. Более высокое содержание окиси углерода в выдыхаемом воздухе у некурящих больных бронхиальной астмой ассоциировалось с ухудшением легочной вентиляции, снижением оксигенации крови и уровня контроля астмы в сочетании с более тяжелым течением заболевания. Выявлена тенденция снижения патофизиологического контроля БА и степень эозинофилии индуцированной мокроты в основной и контрольной группах статистически значимо не различались.

Ключевые слова: окись углерода в выдыхаемом воздухе, некурящие больные бронхиальной астмой, оксигенация крови, клинический, функциональный, патофизиологический и обций контроль бронхиальной астмы.

Введение. Согласно данным литературы у больных бронхиальной астмой (БА) в альвеолярных макрофагах повышена экспрессия изоформы фермента гемоксигеназы, под воздействием которого происходит распад гемоглобина с образованием эндогенной окиси углерода [1, 2]. При этом повышается уровень окиси углерода в выдыхаемом воздухе [1–5]. В связи с этим эксперты GINA в 2006–2011 гг.

предлагали в качестве неинвазивного маркера воспаления дыхательных путей у некурящих больных БА использовать не только концентрацию окиси азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), но и содержание окиси углерода (FeCO [6, 7]. В настоящее время общепринятым методом оценки интенсивности воспаления дыхательных путей является определение FeNO [8–10].

В 2010 г. были опубликованы итоги мета-анализа клинического значения уровня выдыхаемой окиси углерода у больных бронхиальной астмой [11]. Авторы изучили результаты 644 работ, опубликованных в базах Medline, Embase, Cochrane. Далее было отобрано 18 оригинальных исследований, в 11 из которых проводилось сравнение уровня FeCO у больных БА и здоровых лиц, в 3 изучалось влияние стероидной терапии на уровень окиси углерода в выдыхаемом воздухе и в 4 были затронуты обе клинические проблемы. Были продемонстрированы:

- достоверно более высокий уровень FeCO у больных БА по сравнению со здоровыми лицами (среднее различие – 1,25 ppm с 95 % доверительным интервалом 0,92–1,58);

- достоверно более высокая концентрация FeCO у больных, как получавших (среднее различие – 0,79 ppm с 95 % доверительным интервалом 0,35–1,23), так и не получавших стероиды (среднее различие – 1,39 ppm с 95 % доверительным интервалом 0,82–1,95), по сравнению со здоровыми; при этом у пациентов, получавших стероиды, была выявлена тенденция к более низкому уровню окиси углерода в выдыхаемом воздухе по сравнению с больными БА, не получавшими стероиды ($p > 0,05$);

- достоверно более высокое содержание FeCO у лиц с легкой, среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА в отличие от больных интермиттирующей бронхиальной астмой;

- достоверный положительный эффект применения стероидов (среднее снижение FeCO – 1,95 ppm с 95 % доверительным интервалом 0,53–3,43).

Результаты указанного метаанализа, а также результаты других исследований [12] позволили в качестве разделительного признака у некурящих больных бронхиальной астмой выбрать фракцию CO в выдыхаемом воздухе [13–16].

Цель исследования. Оценка клинической и функциональной значимости определения фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе у некурящих больных БА.

Материалы и методы. Обследовано 77 некурящих больных БА. Диагностику и ле-

чение заболевания проводили согласно общепринятым российским клиническим рекомендациям [8].

Критериями исключения из исследования являлись обострение бронхиальной астмы с необходимостью госпитализации, пневмония, ОРВИ, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, острый и хронический бронхит, приобретенные и врожденные пороки сердца, сахарный диабет с нецелевыми уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина, артериальная гипертония с некорригированным уровнем артериального давления, миокардит, гемодинамически значимые аритмии.

У всех участников измерялось содержание окиси углерода в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора Micro CO-monitor (Великобритания). После умеренного вдоха и 10-секундной задержки дыхания пациент с постоянной скоростью (5–6 л/мин) за 20–30 с (для стандартизации уровня выдыхаемого потока и минимизации влияния потока на конечную концентрацию выдыхаемого CO) производил выдох через анализатор прибора.

В зависимости от концентрации окиси углерода в выдыхаемом воздухе пациентов разделили на основную (ОГ, FeCO \geq 4 ppm, n=31) и контрольную (КГ, FeCO $<$ 4 ppm, n=46) группы. Группу сравнения (ГС) составили 35 здоровых некурящих лиц.

Были проанализированы степень тяжести БА, состояние легочной вентиляции, оксигенация крови, оцененная с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии (Spirodos SpO₂, Италия), и выраженность эозинофилии стимулированной мокроты. Кроме того, тремя независимыми методами: согласно критериям GINA, с помощью Asthma Control Test [17–19] и Asthma Control Scoring System (ACSS) [20] – определялся уровень контроля заболевания.

Исследование проводилось в соответствии с принципами международной этики и положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, утвержденной Всемирной медицинской ассоциацией.

Для статистического анализа применяли сертифицированную программу StatTech (версия 4.1.7, ООО «Статтех», Россия). Тип распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественные признаки представляли в виде среднего значения со стандартным отклонением – М (SD), в остальных случаях – в виде медианы (Me) с квартилями [IQR]. Категориальные признаки описывали с помощью расчета процентных долей.

Для сравнения 2 групп по количественным показателям с нормальным распределением применяли Т-тест, для групп с распределением, отличным от нормального, – U-критерий Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Результаты и обсуждение. По возрасту и индексу массы тела группы были сопоставимы. Минимальное значение FeCO во всей выборке больных бронхиальной астмой составило 2 ppm, максимальное – 5 ppm, медиана равнялась 3,00 [3,00; 4,00] ppm. Медианные значения FeCO в контрольной (3,00 [2,00; 3,00] ppm) и основной (4,00 [4,00; 5,00] ppm) группах были достоверно выше, чем у здоровых лиц из группы сравнения (2,00 [1,00; 3,00] ppm), что согласуется с результатами приведенного выше метаанализа.

Легкое персистирующее течение БА было выявлено у 63,6 % пациентов, персистирующее течение БА средней степени тяжести – у 35,1 %, тяжелое персистирующее течение БА – у 1,3 % больных обследованной выборки.

Подробная клинико-функциональная характеристика основной, контрольной групп и группы сравнения представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Функциональные и клинические показатели в изученных группах
Functional and clinical parameters in the study groups

Показатель Parameter	КГ (FeCO<4 ppm), n=46 Control group (FeCO<4 ppm), n=46	ОГ (FeCO≥4 ppm), n=31 Main group (FeCO≥4 ppm), n=31	ГС, n=35 Comparison group, n=35	p
Возраст, лет Age, years	18,0 [18,0; 22,0]	20,0 [19,0; 22,0]	20,0 [20,0; 21,1]	>0,05
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	21,7 [19,9; 22,7]	22,2 [19,7; 26,7]	20,9 [20,1; 23,3]	0,167
FeCO, ppm	3,00 [2,00; 3,00]	4,00 [4,00; 5,00]*	2,00 [1,00; 3,00]	<0,001
HbCO, %	0,48 [0,32; 0,48]**	0,64 [0,64; 0,80]*	0,32 [0,16; 0,38]	<0,001
ЭИМ, % ISEC, %	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,75; 7,40]	-	0,855
Состояние легочной вентиляции по данным спирометрии Spirometry lung function parameters				
ЖЕЛ, % VC, %	96,02 (14,14)	87,96 (19,84)*	103,7 (12,42)	0,053
ФЖЕЛ, % FVC, %	92,48 (16,39)	77,11 (21,58)*	100,20 (9,70)	0,001
ОФВ₁, % FEV₁, %	94,07 (18,21)	78,15 (21,42)*	101,40 (12,51)	0,001

Распространенность ОФВ ₁ ≤60 %, (%) FEV ₁ ≤60 % frequency, %	2,2 %	22,2 %	-	0,013
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % FEV ₁ /VC, %	84,50 [76,66; 88,79]	73,94 [69,16; 83,87]	86,00 [79,20; 88,70]	0,007
ПСВ, % PEF, %	80,00 [68,00; 92,00]	72,50 [52,75; 92,00]*	88,00 [75,00; 92,00]	0,188
МОС ₂₅₋₇₅ , % FEF ₂₅₋₇₅ , %	90,0 [66,0; 116,0]	57,0 [50,0; 72,0]*	107,0 [93,0; 125,0]	0,124
Состояние оксигенации крови по данным транскутанной двухволновой пульсоксиметрии Oxygenation status by pulse oximetry				
SpO ₂ сред, % SpO ₂ mean, %	97,68 [96,52; 98,52]**	97,20 [95,28; 97,36]*	99,71 [97,57; 98,86]	< 0,001
SpO ₂ макс, % SpO ₂ max, %	98,52 [98,52; 98,68]	97,36 [97,20; 98,28]*	98,71 [98,57; 98,86]	< 0,001
SpO ₂ мин, % SpO ₂ min, %	95,52 [94,52; 96,68]	94,36 [93,70; 95,36]	94,42 [92,71; 96,86]	< 0,001
Распространенность SpO ₂ ≤95 %, % SpO ₂ ≤95 % frequency, %	2,2	22,6	-	0,007
Тяжесть течения бронхиальной астмы Asthma severity				
ЛПБА, % МА, %	82,6	35,5	-	<0,001
СПБА, % МоА, %	17,4	61,3	-	<0,001
ТПБА, % СА, %	0	3,2	-	0,403

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении параметров ОГ с ГС; ** – $p < 0,05$ при сравнении параметров КГ с ГС; ИМТ – индекс массы тела; FeCO – экспираторный уровень окиси углерода; HbCO – карбоксигемоглобин; ЭИМ – эозинофилы в индуцированной мокроте; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС₂₅₋₇₅ – мгновенные объемные скорости (25 и 75 % ФЖЕЛ); SpO₂ – сатурация кислорода; ЛПБА, СПБА, ТПБА – легкая, среднетяжелая и тяжелая персистирующая бронхиальная астма.

Note. * – the differences are significant when comparing the parameters between the main group and the comparison group ($p < 0,05$); ** – the differences are significant when comparing the parameters between the comparison group and the control group ($p < 0,05$); BMI – body mass index; FeCO – fractional exhaled carbon monoxide; HbCO – carboxyhemoglobin; ISEC – induced sputum eosinophils count; VC – vital capacity; FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in 1 second; PEF – peak expiratory flow; FEF₂₅₋₇₅ – forced expiratory flow (25-75 % of FVC); SpO₂ – oxygen saturation; MA, MoA, SA – mild, moderate, and severe persistent asthma.

Анализ среднего, минимального и максимального уровней SpO₂ (с коррекцией на карбоксигемоглобин) не выявил снижения оксигенации крови ниже физиологической нормы (95 %) ни в контрольной, ни в основной группах.

Однако при этом среднее насыщение гемоглобина кислородом в группе сравнения составило 99,71 [97,57; 98,86] %, достоверно

превысив уровень SpO₂ как в контрольной (97,68 [96,52; 98,52] %), так и в основной (97,20 [95,28; 97,36] %) группах. В ОГ оксигенация крови была достоверно ниже, чем в КГ.

Распространенность снижения SpO₂ до уровня менее 95 % в основной группе составила 22,6 %, а в контрольной – лишь 2,2 %. Таким образом, усиление эндогенной выработки

оксида углерода при потере или снижении контроля над заболеванием у некурящих больных БА достоверно ухудшает не только легочную вентиляцию, но и оксигенацию крови.

Выраженность эозинофилии мокроты в основной и контрольной группах не различалась ($p=0,855$).

Уровни клинического и функционального контроля БА в ОГ были снижены до 50 % и 40 % соответственно, а в КГ – лишь до 89,5 % и 90 % от максимально возможных значений ($p=0,001$). При этом степень патофизиологи-

ческого контроля в указанных группах не различалась. Симптомы неконтролируемой БА по опроснику GINA значительно преобладали у больных основной группы ($p<0,001$). При этом значение Asthma Control Test менее 20 баллов было выявлено у 93,5 % больных ОГ и лишь у 15,2 % пациентов КГ. Подробная сравнительная характеристика больных бронхиальной астмой основной и контрольной групп в зависимости от трех независимых методов оценки контроля заболевания представлена в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

Клиническая характеристика выборки больных бронхиальной астмой в зависимости от степени контроля заболевания

Clinical characteristics of the asthma patients by level of disease control

Показатель Parameter	КГ (FeCO ₂ <4 ppm), n=46 Control group (FeCO ₂ <4 ppm), n=46	ОГ (FeCO ₂ ≥4 ppm), n=31 Main group (FeCO ₂ ≥4 ppm), n=31	p
Степень контроля БА согласно Asthma Control Scoring System Asthma control level according to the Asthma Control Scoring System (ACSS)			
Шкала клинического контроля, % Clinical ACSS score, %	89,50 [83,75; 96,25]	50,00 [42,50; 62,50]	<0,001
Шкала функционального контроля, % Functional ACSS score, %	90,00 [80,00; 92,00]	40,00 [30,00; 60,00]	0,001
Шкала патофизиологического контроля, % Pathophysiological ACSS score, %	60,00 [60,00; 80,00]	80,00 [40,00; 100,00]	0,917
Общая шкала контроля, % Total ACSS score, %	77,86 (11,80)	54,40 (18,76)	0,001
Степень контроля БА согласно рекомендациям GINA Asthma control level according to GINA guidelines			
Неконтролируемая БА, % Uncontrolled asthma, %	4,4	80,7	<0,001
Частично контролируемая БА, % Partly controlled asthma, %	141,3	16,1	0,019
Контролируемая БА, % Well-controlled asthma, %	54,3	3,2	<0,001
Степень контроля согласно Asthma Control Test Asthma control level according to the Asthma Control Test (ACT)			
Средний балл по АСТ ACT mean score	0,75	1,04	<0,001
20–24 балла, % 20–24 points, %	85,7	6,5	<0,001
<20 баллов, % <20 points, %	15,2	93,5	<0,001

Сопоставление в КГ и ОГ уровней клинического, функционального, патофизиологического и общего контроля БА по ACSS со степенями контроля астмы по GINA и с результатами Asthma Control Test выявило существенное снижение контроля БА даже при небольшом увеличении эндогенной выработки окиси углерода. Значительно ухудшились все виды контроля БА (клинический, общий и функциональный) за исключением патофизиологического, который в равной степени снизился, как в контрольной, так и в основной группах.

Заключение. По нашим данным, более высокий уровень FeCO у некурящих больных БА ассоциирован с ухудшением легочной вентилиации, снижением оксигенации крови и сте-

пени контроля астмы в сочетании с более тяжелым течением заболевания. Выраженность снижения патофизиологического контроля бронхиальной астмы и уровень эозинофилии индуцированной мокроты в основной и контрольной группах достоверно не различались. Следует отметить, что исследование связи уровня FeCO с состоянием оксигенации крови и различными видами контроля у некурящих больных БА проведено впервые.

К ограничениям исследования следует отнести то, что сравнение уровней окиси углерода до и на фоне применения глюкокортикостероидов не проводилось, так как пациенты уже получали данный вид лечения. Также не проводилось сравнение уровней FeCO и FeNO.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гноевых В.В., Смирнова А.Ю.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Гноевых В.В.,

Смирнова А.Ю., Чернова Н.Г., Земсков Е.А., Крестьянинов М.В., Келин Ю.Б.

Статистическая обработка данных: Гноевых В.В., Смирнова А.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Гноевых В.В., Смирнова А.Ю.

Написание и редактирование текста: Гноевых В.В., Крестьянинов М.В.

Литература

1. *Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A., Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax*. 1998; 53 (8): 668–672. DOI: 10.1136/thx.53.8.668.
2. *Harju T., Soini Y., Paakko R., Kinnula V.L.* Up-regulation of heme oxygenase-I in alveolar macrophages of newly diagnosed asthmatics. *Respir Med*. 2002; 96 (6): 418–423.
3. *Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A., Logan-Sinclair R., Shinebourne E.A., Barnes P.J.* Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994; 343 (8890): 133–135.
4. *Persson M.G., Zetterstrom O., Agrenius V., Ihre E., Gustafsson L.E.* Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet*. 1994; 343 (8890): 146–147.
5. *Habib S.S.* Elevated exhaled nitric oxide (NO) in asymptomatic asthmatics taking bronchodilators on demand with controlled body composition. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59 (3): 147–150.
6. GINA. Global Initiative for Asthma; 2011. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2011-GINA.pdf> (дата обращения: 21.01.2025).
7. *Deveci S., Erhan, Deveci Figen, Açik Yasemin, Ozan A. Tefvik.* The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respiratory Medicine*. 2004; 98: 551–556.
8. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма; 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf?ysclid=m66s4nkje8187932391 (дата обращения: 21.01.2025)
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2024. URL: <https://www.guidelinecentral.com/guideline/41774/#section-anchor-2776274> (дата обращения: 21.01.2025).
10. *Kharitonov S.A., Barnes P.* Exhaled markers of pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 163 (7): 1693–1722.
11. *Jingying Zhang, Xin Yao, Rongbin Yu, Jianling Bai, Yun Sun, Mao Huang, Ian M. Adcock, Peter J. Barnes.* Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. *Respir Res*. 2010; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/1465-9921-11-50.

12. Middleton E.T., Morice A.H. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000; 117 (3): 758–763.
13. Sato S., Nishimura K., Koyama H., Tsukino M., Oga T., Hajiro T., Mishima M. Optimal Cutoff Level of Breath Carbon Monoxide for Assessing Smoking Status in Patients with Asthma and COPD. *Chest*. 2003; 124 (5): 1749–1754.
14. Khatri S.B., Ozkan M., McCarthy K., Laskowski D., Hammel J., Dweik R.A., Erzurum S.C. Alterations in exhaled gas profile during allergen-induced asthmatic response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 164 (10 Pt 1): 1844–1848.
15. Yamaya M., Hosoda M., Ishizuka S., Monma M., Matsui T., Suzuki T., Sekizawa K., Sasaki H. Relation between exhaled carbon monoxide levels and clinical severity of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001; 31 (3): 417–422.
16. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 59–65.
17. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100: 616–621.
18. Khalili B., Boggs P.B., Shi R. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 124–129.
19. Xavier Soler, Janet T. Holbrook, Lynn B. Gerald, Cristine E. Berry, Joy Saams, Robert J. Henderson, Elizabeth Sugar, Robert A. Wise, Joe W. Ramsdell. Validity of the Asthma Control Test Questionnaire Among Smoking Asthmatics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6 (1): 151–158.
20. LeBlanc A., Robichaud P., Lacasse Y., Boulet L.P. Quantification of asthma control: Validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy*. 2007; 62 (2): 120–125. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01194.x.

Поступила в редакцию 22.11.2025; принята 31.01.2026.

Авторский коллектив

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Смирнова Анна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

Земсков Евгений Анатольевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sauro@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2176-8169>.

Чернова Надежда Георгиевна – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: chernovanadezhda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-6968>.

Крестьянинов Максим Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sgd44rf@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-7246>.

Келин Юрий Борисович – главный врач, ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В.А. Егорова». 432008, г. Ульяновск, ул. Лихачева, 12; e-mail: ckmsch@mz73.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6283-819X>.

Образец цитирования

Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Земсков Е.А., Чернова Н.Г., Крестьянинов М.В., Келин Ю.Б. Функциональное и клиническое значение определения фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе у некурящих больных бронхиальной астмой. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2026; 1: 31–40. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-31-40.

FUNCTIONAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MEASURING EXHALED CARBON MONOXIDE CONCENTRATION IN NON-SMOKING ASTHMA PATIENTS

V.V. Gnoevykh ¹, A.Yu. Smirnova ¹, E.A. Zemskov ¹, N.G. Chernova ¹,
M.V. Krest'yaninov ¹, Yu.B. Kelin ²

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Central Clinical Medical and Sanitary Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov, Ulyanovsk, Russia

Peritoneal dissemination is one of the most frequent metastatic pattern of advanced gastric cancer. According to the GINA expert guidelines (2006–2011), the fraction of exhaled carbon monoxide (FeCO) in patients with asthma was considered a potential marker of airway inflammation.

Objective. The aim of the study is to assess the clinical and functional value of measuring exhaled carbon monoxide levels in non-smoking asthma patients.

Materials and Methods. The study included 77 non-smoking patients with asthma. Based on the concentration of exhaled carbon monoxide (FeCO), patients were divided into the main group (MG FeCO \geq 4 ppm) and the control group (CG; FeCO $<$ 4 ppm). The comparison group (CG) consisted of 35 healthy non-smokers. Using the Asthma Control Scoring System (ACSS), we analyzed asthma severity, pulmonary ventilation, and blood oxygenation status. The severity of induced sputum eosinophilia and various types of asthma control (functional, clinical, pathophysiological, and total) were also evaluated, along with the overall level of disease control.

Results. Higher levels of exhaled carbon monoxide in non-smoking asthma patients were associated with impaired pulmonary ventilation, decreased blood oxygenation, reduced asthma control, and increased disease severity. No statistically significant differences were observed between the main and control groups regarding the reduction in pathophysiological asthma control or the severity of induced sputum eosinophilia.

Key words: exhaled carbon monoxide; non-smoking asthma patients; blood oxygenation; clinical, functional, pathophysiological, and total asthma control.

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

Author contributions

Research concept and design: Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu.

Literature search, participation in the study, data processing: Gnoevykh V.V.,

Smirnova A.Yu., Chernova N.G., Zemskov E.A., Krest'yaninov M.V., Kelin Yu.B.

Statistical data processing: Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu.

Data analysis and interpretation: Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu.

Text writing and editing: Gnoevykh V.V., Krest'yaninov M.V.

References

1. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A., Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax*. 1998; 53 (8): 668–672. DOI: 10.1136/thx.53.8.668.
2. Harju T., Soini Y., Paakko R., Kinnula V.L. Up-regulation of heme oxygenase-I in alveolar macrophages of newly diagnosed asthmatics. *Respir Med*. 2002; 96 (6): 418–423.
3. Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A., Logan-Sinclair R., Shinebourne E.A., Barnes P.J. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994; 343 (8890): 133–135.
4. Persson M.G., Zetterstrom O., Agrenius V., Ihre E., Gustafsson L.E. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet*. 1994; 343 (8890): 146–147.
5. Habib S.S. Elevated exhaled nitric oxide (NO) in asymptomatic asthmatics taking bronchodilators on demand with controlled body composition. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59 (3): 147–150.

6. GINA. *Global Initiative for Asthma*; 2011. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2011-GINA.pdf> (accessed: January 21, 2025).
7. Deveci S. Erhan, Deveci Figen, Açık Yasemin, Ozan A. Tevfik. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respiratory Medicine*. 2004; 98: 551–556.
8. *Clinical guidelines. Bronchial asthma*; 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf?ysclid=m66s4nkje8187932391 (accessed: January 21, 2025) (in Russian).
9. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*; 2024. Available at: <https://www.guidelinecentral.com/guideline/41774/#section-anchor-2776274> (accessed: January 21, 2025).
10. Kharitonov S.A., Barnes P. Exhaled markers of pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 163 (7): 1693–1722.
11. Jingying Zhang, Xin Yao, Rongbin Yu, Jianling Bai, Yun Sun, Mao Huang, Ian M. Adcock, Peter J. Barnes. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. *Respir Res*. 2010; 11 (1): 50. DOI: 10.1186/1465-9921-11-50.
12. Middleton E.T., Morice A.H. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000; 117 (3): 758–763.
13. Sato S., Nishimura K., Koyama H., Tsukino M., Oga T., Hajiro T., Mishima M. Optimal Cutoff Level of Breath Carbon Monoxide for Assessing Smoking Status in Patients with Asthma and COPD. *Chest*. 2003; 124 (5): 1749–1754.
14. Khatri S.B., Ozkan M., McCarthy K., Laskowski D., Hammel J., Dweik R.A., Erzurum S.C. Alterations in exhaled gas profile during allergen-induced asthmatic response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 164 (10 Pt 1): 1844–1848.
15. Yamaya M., Hosoda M., Ishizuka S., Monma M., Matsui T., Suzuki T., Sekizawa K., Sasaki H. Relation between exhaled carbon monoxide levels and clinical severity of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001; 31 (3): 417–422.
16. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 59–65.
17. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100: 616–621.
18. Khalili B., Boggs P.B., Shi R. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 124–129.
19. Xavier Soler, Janet T. Holbrook, Lynn B. Gerald, Cristine E. Berry, Joy Saams, Robert J. Henderson, Elizabeth Sugar, Robert A. Wise, Joe W. Ramsdell. Validity of the Asthma Control Test Questionnaire Among Smoking Asthmatics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6 (1): 151–158.
20. LeBlanc A., Robichaud P., Lacasse Y., Boulet L.P. Quantification of asthma control: Validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy*. 2007; 62 (2): 120–125. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01194.x.

Received November 22, 2025; accepted January 31, 2026.

Information about the authors

Gnoevykh Valeriy Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Smirnova Anna Yurevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

Zemskov Evgeniy Anatolevich, Teaching Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cauro@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2176-8169>.

Chernova Nadezhda Georgiyevna, Senior Lecturer, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: chernovanadezhda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-6968>.

Krest'yaninov Maksim Vyacheslavovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: sdg44rf@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-7246>.

Kelin Yuriy Borisovich, Chief Physician, Central Clinical Medical and Sanitary Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov. 432008, Russia, Ulyanovsk, Likhacheva St., 12; e-mail: ckmsch@mz73.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6283-819X>.

For citation

Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Zemskov E.A., Chernova N.G., Krest'yaninov M.V., Kelin Yu.B. Funktsional'noye i klinicheskoye znachenie opredeleniya fraktsii okisi ugleroda v vydykhaemom vozdukh'e u nekuryashchikh bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Functional and clinical significance of measuring exhaled carbon monoxide concentration in non-smoking asthma patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 1: 31–40. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-31-40 (in Russian).

УДК 616-02; 616-06; 616.9
DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-41-50

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ

Г.М. Гаран^{1,2}, П.А. Савш³, О.Л. Арямкина¹

¹ БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

² БУ «Сургутская городская клиническая поликлиника № 3», г. Сургут, Россия;

³ БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

Цель. Изучить прогностическое значение гематологических индексов в определении исходов тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной COVID-19-инфекции на стадии COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. У 286 больных, разделенных по исходам на 2 группы – реконвалесценция (n=179, 62,6 %) и смерть (n=107, 37,4 %), проанализировано 23 гематологических индекса – различные соотношения гранулоцитов, агранулоцитов с поправками на лейкоциты, СОЭ, тромбоцитов, рассчитанные на основе аппаратных параметров гемограммы и оцениваемые в усл. ед. Результаты сравнивали с данными 27 здоровых доноров.

Результаты. Было изучено 11 индексов иммунологической реактивности. Нормальные значения у реконвалесцентков и особенно у умерших превышали индексы нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR) – в 3,24 и 9,26 раза соответственно, реактивного ответа нейтрофилов (РОН) – в 3,65 и 6,43 раза, соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) – в 2,3 и 5,94 раза. Также оценивалось 12 индексов эндогенной интоксикации. Превышение референсных значений в группах реконвалесцентков и умерших демонстрировали индекс гематологического показателя интоксикации (ГПИ) – в 24,6 и 28,1 раза соответственно, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) – в 5,66 и 5,88 раза.

Выводы. Неблагоприятный исход тяжелого течения внебольничной пневмонии при COVID-19 ассоциируется с возрастом пациентов старше 60 лет, высокой коморбидностью, наличием осложнений (в первую очередь дыхательной недостаточности, сепсиса), а также с повышением практически всех 23 гематологических индексов, особенно NLR и РОН. Последние можно отнести к прогностическим биомаркерам и рекомендовать к использованию в клинической практике.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, гематологические индексы, прогностические биомаркеры, эндогенная интоксикация, иммунологическая реактивность.

Введение. Пневмония сегодня является одной из актуальных проблем клинической медицины. Заболеваемость ей в России составляет более 400 случаев на 100 000 чел. В структуре смертности данная патология занимает 4-е место. Еще большую значимость она приобрела в период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной возбудителем SARS-CoV-2 и протекающей в т.ч. в форме COVID-19-ассоциированной пневмонии [1–3].

Как известно, число заболевших COVID-19 и скончавшихся от него огромно. Так, на 18 марта 2025 г. в мире и в России им переболело

704 753 890 и 24 927 450 чел. соответственно, а скончалось 7 010 681 и 404 503 заболевших. В Ханты-Мансийском автономном округе инфекцию перенес 297 731 пациент, скончались 2 627 больных [4, 5].

Во временных методических рекомендациях указано, что COVID-19 протекает в виде ОРВИ, пневмонии без дыхательной недостаточности и с острым респираторным дистресс-синдром, осложняется сепсисом, септическим (инфекционно-токсическим) шоком, ДВС-синдромом, тромбозами и тромбоемболиями [4]. Тяжесть течения Sars-CoV-2-инфекции обуславливается многими факторами:

генетической предрасположенностью, возрастом пациентов, наличием хронических соматических заболеваний, супер- и коинфекций [6–8].

Непредсказуемость сценария течения Sars-CoV-2-инфекции диктует необходимость поиска предикторов ее неблагоприятного течения и исходов.

При COVID-19 часто выявляются изменения показателей периферической крови: лейкопения, лимфопения, и тромбоцитопения, а также повышение маркеров воспаления – интерлейкина-6, D-димера, ферритина, фибриногена, С-реактивного белка, триглицеридов и ЛДГ, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным исходом [9–11]. Лейкопения в дебюте заболевания регистрируется примерно у трети пациентов и в большинстве случаев обусловлена абсолютной лимфопенией. При этом у 3/4 пациентов она соответствует 1-й и 2-й ($0,8–1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $0,5–0,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), а у каждого 10-го – 3-й и 4-й степени ($0,2–0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $0,2–0,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) [12–14].

Кроме общеклинических маркеров, имеет место изменение гематологических индексов, которые более 30 лет широко применяются для оценки прогноза гнойно-воспалительных процессов [15]. В работах отечественных и зарубежных ученых говорится, что гематологические индексы представляют собой альтернативу дорогостоящим лабораторным методам исследования и с их помощью возможно оценивать тяжесть течения заболевания, фиксировать развитие гнойных осложнений и полиорганной недостаточности у пациентов [16]. Они малозатратны, легко воспроизводимы, информативны, прогностически значимы для оценки состояния организма. Гематологические индексы в интегральной форме отражают выраженность системной воспалительной реакции, катаболических процессов и эндотоксемии, а их динамика может свидетельствовать о тяжести состояния пациента и прогнозе течения воспалительных заболеваний [17, 18].

Цель исследования. Изучить прогностическое значение гематологических индексов в

определении исходов тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной COVID-19-инфекции на стадии COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. В комбинированном проспективном исследовании, выполненном методом «случай – контроль», одобренном этической комиссией БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», проведенном на клинической базе БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в 2020–2023 гг., проанализированы показатели 286 пациентов с тяжелым течением коронавирусной COVID-19-инфекции на стадии COVID-19-ассоциированной пневмонии. Все участники проживали на территории, приравненной к Крайнему Северу.

Диагноз «коронавирусная COVID-19-инфекция» при выделении из носо- и ротоглотки методом ПЦР РНК nCOV-2019, в соответствии с МКБ-10, устанавливали шифром U07.1 (вирус идентифицирован), а при отрицательном результате – шифром U07.2 [1, 4]. Диагностика COVID-19-ассоциированной пневмонии соответствовала стандартам оказания медицинской помощи, временным и клиническим рекомендациям и включала в себя весь комплекс лабораторных, инструментальных и морфологических методов обследования на экспертном оборудовании стационара 3-го уровня [1–4].

Все 286 больных по исходам течения COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии разделены на 2 группы: выздоровление (1-я группа, $n=179$, 62,6 %) и смерть (2-я группа, $n=107$, 37,4 %) ($\chi^2=35,3$; $p<0,001$; коэффициент Пирсона 0,244 со средней силой связи).

В целях определения предикторов неблагоприятного течения и исходов были изучены 23 гематологических индекса (ГИ), значимость которых при Sars-Cov-2-инфекции описана в литературе ранее [5, 6, 8, 12, 16–18]. Рассмотрены 12 индексов эндогенной интоксикации (ЭИ) и 11 индексов иммунологической реактивности (ИР), представляющие со-

бой различные соотношения гранулоцитов, агранулоцитов с поправками на лейкоциты, СОЭ, тромбоцитов, рассчитанные на основе аппаратных параметров гемограммы и оцениваемые в усл. ед.

Результаты сравнивали с данными 27 здоровых доноров.

В ходе проведенных исследований информативными для оценки неблагоприятного прогноза были признаны 4 из 12 индексов ЭИ: 1) модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации В.К. Островского (ЛИИМ): (миелоциты + плазматические клетки + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы) / (лимфоциты + моноциты + эозинофилы + базофилы); 2) общий индекс С.И. Шевченко (ОИ): индекс соотношения лимфоцитов и СОЭ + лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс; 3) индекс гематологического показателя интоксикации (ГПИ): лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа × поправочный коэффициент на лейкоцитоз × поправочный коэффициент на СОЭ; 4) показатель тяжести интоксикации (ПТИ), или индекс Кребса: нейтрофильные лейкоциты / лимфоциты.

Из 11 индексов ИР наибольшую значимость продемонстрировали 7: 1) индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов Ж.Г. Мустафина (ИСНМ): нейтрофильные палочкоядерные и сегментоядерные лейкоциты / моноциты; 2) индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов Ж.Г. Мустафина (ИСЛМ): лимфоциты / моноциты; 3) индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов Ж.Г. Мустафина (ИСЛЭ): лимфоциты / эозинофилы; 4) индекс реактивного ответа нейтрофилов (РОН): (миелоциты + метамиелоциты + 1) × палочкоядерные нейтрофилы × сегментоядерные нейтрофилы / (лимфоциты + базофилы + моноциты) × эозинофилы; 5) индекс тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (PLR): тромбоциты (абс.) / лимфоциты (абс.); 6) индекс нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR): нейтрофилы (абс.) / лимфоциты (абс.); 7) Гаркави (ИГ): лимфоциты / сегментоядерные нейтрофилы.

Фактический материал обработан с помощью программ Statistica 10.0, Excel. Применяли вариационную статистику ($M \pm m$ (95 %

ДИ)), непараметрические (U-критерий Манна Уитни, коэффициент Пирсона), частотный (χ^2 для таблиц сопряженности 2×2) и дискриминантный (ROC-кривые) методы анализа. Рассчитывали отношения шансов (ОШ $M \pm m$, 95 % ДИ), диагностический коэффициент (Дк), его информативность (J), диагностическую специфичность (ДС), чувствительность (ДЧ), межквартильные интервалы (Ме [Q1; Q3]). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчин и женщин составляло 1,3:1, средний возраст – $65,7 \pm 0,82$ года.

Возраст больных в 1-й и 2-й группах различался и был равен 55 [47,0; 61,0] и 60 [52,0; 67,0] годам соответственно ($p < 0,001$). Установлена прогностическая значимость возраста для летального исхода: ОШ $2,16 \pm 0,29$ (95 % ДИ 1,22–3,83), Дк=8,99, J=34,6.

Шифры U07.1 и U07.2 установлены у 208 (72,7 %) и 78 (27,3 %) больных соответственно. В 1-й и 2-й группах шифры распределились следующим образом: у реконвалесцентов – 153 (85,5 %) и 26 (14,5 %) случаев ($\chi^2=104,4$; $p < 0,001$; коэффициент Пирсона 0,522 с сильной связью), у скончавшихся – 32 (29,9 %) и 75 (70,1 %) случаев соответственно ($\chi^2=33,0$; $p < 0,001$; коэффициент Пирсона 0,373 со связью средней силы).

Продолжительность проживания всех больных на территории, приравненной к Крайнему Северу (г. Сургут) составляла 34–37 лет, т.е. превышала 10-летний период адаптации к условиям Севера.

Коморбидная патология выявлена у 238 из 286 пациентов (83,3 %). Средний индекс коморбидности Чарлсон (ИКЧ) по всей выборке составил $3,6 \pm 0,75$ балла. В группе реконвалесцентов ИКЧ составил 2,0 [1,0–3,0] балла, тогда как в группе умерших – 3,0 [1,0–5,0] балла ($p=0,003$). Сердечно-сосудистые заболевания диагностированы у 70,2 % пациентов, хроническая болезнь почек – у 33 %, ожирение и сахарный диабет 2-го типа встречались преимущественно в структуре метаболического синдрома.

ROC-анализ показал, что ИКЧ, равный 4 баллам и более, ассоциируется с повышенной вероятностью летального исхода (ДЧ 40,7 %, ДС 78,1 %) (рис. 1).

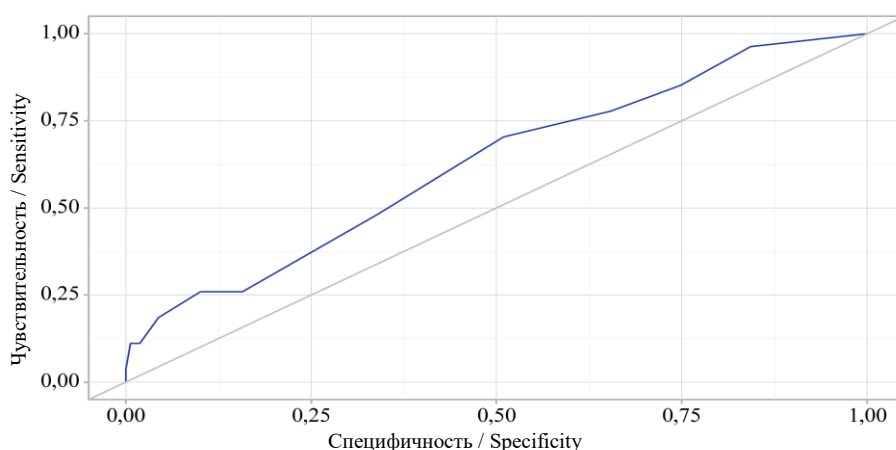


Рис. 1. ROC-кривая зависимости вероятности летального исхода от индекса коморбидности Чарлсон, равного 4 баллам и более

Fig. 1. ROC curve of the probability of mortality for Charlson Comorbidity Index score ≥ 4

В ходе стационарного лечения осложнения развились у 98,8 % пациентов. Их наличие было статистически значимо связано с летальным исходом (критерий Фишера $p=0,011$; ОШ 22,2; 95 % ДИ 6,72–73,3). У умерших наиболее часто регистрировались тяжелая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (100 %), синдром полиорганной недостаточности (58,2 %), сепсис (58,2 %) и тромбоэмболия легочной артерии (20,9 %), которая не встречалась у рекон-

валесцентов. Независимыми факторами риска летального исхода являлись множественные осложнения (ОШ 2,24; 95 % ДИ 1,46–3,43), дыхательная недостаточность (ОШ 9,87; 95 % ДИ 5,92–16,5), сепсис (ОШ 1,86; 95 % ДИ 1,12–3,07) и высокие значения шкалы SIRS (ОШ 11,1) [11].

Среди индексов эндогенной интоксикации статистически значимое превышение референсных значений в обеих группах продемонстрировали ГПИ и ЛИИМ (рис. 2)

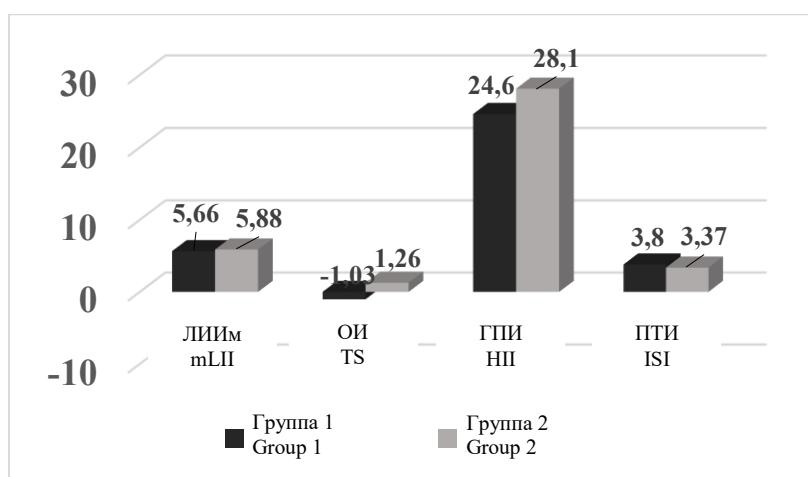


Рис. 2. Динамика индексов эндогенной интоксикации с учетом исходов COVID-19-ассоциированной пневмонии (ЛИИМ – модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации; ОИ – общий индекс, ГПИ – индекс гематологического показателя интоксикации, ПТИ – показатель тяжести интоксикации)

Fig. 2. Dynamics of endogenous intoxication indices in relation to COVID-19-associated pneumonia outcomes (mLII – modified leukocyte intoxication index; TS – total score, HPI – hematological intoxication index, ISI – intoxication severity index)

Среди индексов иммунологической реактивности наибольшие и статистически значи-

мые отклонения выявлены для NLR, РОН и ИСЛЭ (рис. 3).

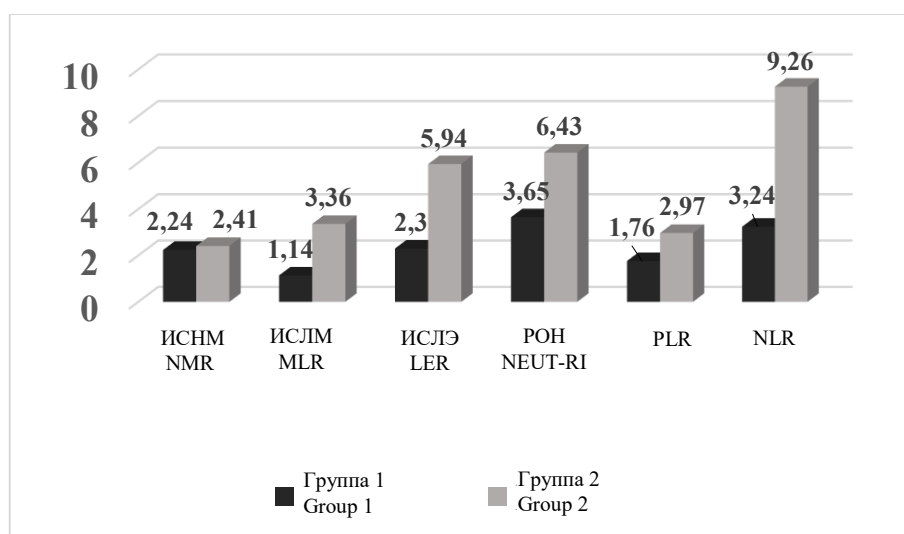


Рис. 3. Динамика индексов иммунологической реактивности с учетом исходов COVID-19-ассоциированной пневмонии (ИСЧМ – индекс соотношения нейтрофилов/моноцитов, ИСЛМ – индекс соотношения моноцитов/лимфоцитов, ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов/эозинофилов, РОН – индекс реактивного ответа нейтрофилов, PLR – индекс тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения, NLR – индекс нейтрофильно-лимфоцитарного отношения)

Fig. 3. Dynamics of immunological reactivity indices in relation to COVID-19-associated pneumonia outcomes (NMR – neutrophil-to-monocyte ratio, MLR – monocyte-to-lymphocyte ratio, LER – lymphocyte-to-eosinophil ratio, NEUT-RI – neutrophil reactive intensity, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio, NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio)

Наиболее выраженную прогностическую значимость продемонстрировали индексы РОН (ОШ 11,4; 95 % ДИ 7,1–18,3) и NLR (ОШ 3,34; 95 % ДИ 1,54–7,25). Их значения были достоверно выше в группе умерших ($p=0,005$ и $p<0,001$ соответственно). Повышение указанных индексов отражает преобладание неспецифического воспалительного ответа над адаптивными механизмами иммунной защиты и может рассматриваться как независимый предиктор летального исхода. Полученные результаты согласуются с данными литературы [5, 6, 8, 16–18, 20, 21].

Исходные значения индекса Гаркави (ИГ), отражающего соотношение клеточного и гуморального иммунитета, демонстрировали разнонаправленные изменения. Референсный диапазон ИГ составляет 0,3–0,5 усл. ед. Повышение показателя более 0,5 усл. ед. в дебюте заболевания (12,2 % пациентов) свидетельствовало об активном воспалительном процессе и чаще наблюдалось у впоследствии

умерших больных. Напротив, снижение ИГ менее 0,3 усл. ед. (76 % пациентов) отражало недостаточность иммунного ответа и также ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. Прогностическая ценность данного показателя подтверждена высокими значениями чувствительности (87,98 %) и специфичности (96,92 %), что позволило использовать его в разработанной программе прогнозирования течения тяжелых инфекционных заболеваний легких [19].

Заключение. Комплексный анализ полученных данных позволил установить, что значимыми предикторами неблагоприятного исхода тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной COVID-19-инфекции на стадии COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии являются возраст старше 60 лет, высокая коморбидность с ИКЧ $\geq 4,2$ баллов, наличие множественных осложнений.

Наиболее значимыми среди индексов эндогенной интоксикации оказались ГПИ и

ЛИИМ, а среди индексов иммунологической реактивности – NLR, РОН, ИСЛЭ.

Прогностическая значимость продемонстрирована индексами реактивного ответа нейтрофилов (ОШ 11,4) и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (ОШ 3,34), которые

отражают соотношение неспецифической и специфической защиты организма и рекомендованы к использованию в клинической практике в качестве биомаркеров неблагоприятного исхода тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гаран Г.М., Савш П.А., Арямкина О.Л.

Сбор, планирование эксперимента, обработка материала: Гаран Г.М., Савш П.А., Арямкина О.Л.

Статистическая обработка данных: Савш П.А., Арямкина О.Л.

Анализ и интерпретация данных: Гаран Г.М., Арямкина О.Л.

Написание и редактирование текста: Гаран Г.М., Савш П.А., Арямкина О.Л.

Литература

1. Горелов А.В. Новая коронавирусная болезнь. Респираторная медицина. Москва: ПульмоМедиа; 2024; 2: 449–454. DOI: <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-449-454>.
2. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчкова Е.В., Чухловин Е.В. Генетические факторы течения и исхода пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией. Респираторная медицина. Москва: ПульмоМедиа; 2024; 2: 475–487. DOI: <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-475-487>.
3. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых. Респираторная медицина. Москва: ПульмоМедиа; 2024; 2: 508–551. DOI: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-508-551.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 26.06.2025).
5. Стопкоронавирус.рф: официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам COVID-19. URL: <https://xn--80aescfpebagmfblc0a.xn--p1ai/information/> (дата обращения 18.03.2025).
6. Гребенникова И. В., Лидохова О.В., Макеева А.В. Гематологические индексы при COVID-19: ретроспективное исследование. Вестник новых медицинских технологий. 2022; 6: 87–91. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5.
7. Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Замалева Р.С. Новая коронавирусная инфекция Covid-19 в практике акушера-гинеколога: обзор современных данных и рекомендаций. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2020; 2: 25–29. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.142>.
8. Спиридонова Н.В., Гриценко Т.А., Хуртова Е.Ф. Характеристика тромбоцитов и тромбоцитарных индексов при COVID-19 у беременных в зависимости от факта наличия тромбообразования. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2023; 17 (5): 597–606. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.429>.
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18: 5–66. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
10. Чхаидзе И.З., Лиознов Д.А., Петрищев Н.Н., Ниаури Д.А. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021; 20 (4): 4–13. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.
11. Критерии SIRS. Регистр лекарственных средств России РЛС. URL: <https://www.rlsnet.ru/med-calculators> (дата обращения: 26.06.2025).
12. Визель А.А., Абдулганиева В.Д., Федотов А.В. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения. Практическая пульмонология. 2021; 2: 29–41. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12689.

13. Драккина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (4): 3235. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
14. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л., Котовская Ю.В. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>. URL: <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/grinevich.pdf> (дата обращения: 26.06.2025).
15. Амиров Н.Б., Давлетишина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». Вестник современной клинической медицины. 2021; 6: 94–104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
16. Гребенникова И.В. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при Covid-19. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2022; 87: 9–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-aspekty-izmeneniya-leykotsitarnyh-indeksov-pri-covid-19/viewer> (дата обращения: 26.06.2025).
17. Пляскина У.С., Фролов М.А., Воробьева И.В. Биомаркеры тяжести течения COVID-19: сравнение собственных результатов с данными литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (27): 6–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-27-6-14.
18. Бурдакова Е.А., Мартынова Н.С., Алимova Л.К., Музыка А.Д., Понезева Ж.Б. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 22–26. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-11-22-26.
19. Савш П.А., Биек А.Ю., Гаран Г.М., Сундукова Е.А., Гришмановский П.В., Гришмановская О.Н. Прогнозирование риска течения и исходов внебольничной пневмонии и SARS-COV-2-инфекции: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025660378; гос. рег. 23.04.2025. URL: <https://new.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=394070BD-2074-43FC-B6F9-B638331F9B2E> (дата обращения: 26.06.2025)
20. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009; 6: 92–99.
21. Хайруллин А.Т. Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 3 (2): 17–21. DOI: 10.17116/jnevro202212203217.

Поступила в редакцию 18.06.2025; принята 02.12.2025.

Авторский коллектив

Гаран Галина Михайловна – аспирант кафедры внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; врач клинической лабораторной диагностики БУ «Сургутская городская клиническая поликлиника № 3». 628414 Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков 14, e-mail: garangalina1@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5351-2669>.

Савш Павел Александрович – заведующий отделением скорой медицинской помощи, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628414, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22; e-mail: laufer1985@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0199-0534>.

Арямкина Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: arjam56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>.

Образец цитирования

Гаран Г.М., Савш П.А., Арямкина О.Л. Прогностическое значение гематологических индексов при внебольничной пневмонии на фоне тяжелого течения SARS-COV-2-инфекции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 41–50. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-41-50.

PROGNOSTIC VALUE OF HEMATOLOGICAL INDICES IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AFFECTED BY SEVERE SARS-COV-2 INFECTION

G.M. Garan ^{1,2}, P.A. Savsh ³, O.L. Aryamkina ¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia;

² Surgut City Clinical Hospital No. 3, Surgut, Russia;

³ Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

Objective: The aim of the study is to evaluate the prognostic value of hematological indices in determining the outcomes of severe and critical COVID-19 infection at the stage of COVID-19-associated community-acquired pneumonia.

Materials and Methods. Twenty-three hematological indices – various ratios of granulocytes and agranulocytes adjusted for white blood cell (WBC) count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and platelet count – were analyzed in 286 patients. The patients were divided into two groups based on clinical outcomes: recovery ($n=179$, 62.6 %) and fatal outcome ($n=107$, 37.4 %) The indices, calculated using automated hemogram parameters and expressed in arbitrary units (AU), were compared with data from 27 healthy donors.

Results. Eleven indices of immunological reactivity were evaluated. Normal values in convalescents and especially in deceased patients exceeded the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) by 3.24 and 9.26 times, respectively, the neutrophil reactive intensity (NEUT-RI) by 3.65 and 6.43 times, and the lymphocyte-to-eosinophil ratio (LER) by 2.3 and 5.94 times. Twelve indices of endogenous intoxication were also evaluated. The hematological intoxication index (HII) exceeded the reference values in the convalescent and deceased patients by 24.6 and 28.1 times, respectively, and the modified leukocyte intoxication index (mLII) by 5.66 and 5.88 times.

Conclusion. Adverse outcomes of severe community-acquired pneumonia associated with COVID-19 are associated with patient age over 60, high comorbidity, complications (primarily respiratory failure and sepsis), and an increase in nearly all 23 hematological indices, particularly NLR and NEUT-RI. The latter can be considered prognostic biomarkers and recommended for use in clinical practice.

Key words: COVID-19, community-acquired pneumonia, hematological indices, prognostic biomarkers, endogenous intoxication, immunological reactivity.

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

Author contributions

Research concept and design: Garan G.M., Savsh P.A., Aryamkina O.L.

Data collection, study design, and data processing: Garan G.M., Savsh P.A., Aryamkina O.L.

Statistical data processing: Savsh P.A., Aryamkina O.L.

Data analysis and interpretation: Garan G.M., Aryamkina O.L.

Text writing and editing: Garan G.M., Savsh P.A., Aryamkina O.L.

References

1. Gorelov A.V. Novaya koronavirusnaya bolezni'. [Novel coronavirus disease]. *Respiratornaya meditsina* Moscow: Pul'moMedia; 2024; 2: 449–454. DOI: <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-449-454> (in Russian).
2. Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchkova E.V., Chukhlovin E.V. Geneticheskie faktory techeniya i iskhoda pnevmonii, vyzvannoy koronavirusnoy infektsiey [Genetic factors affecting the course and outcomes of coronavirus disease-associated pneumonia]. *Respiratornaya meditsina*. Moscow: Pul'moMedia; 2024; 2: 475–487. DOI: <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-475-487> (in Russian).
3. Sinopal'nikov A.I. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh [Community-acquired pneumonia in adults]. *Respiratornaya meditsina*. Moscow: Pul'moMedia; 2024; 2: 508–551. DOI: [10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-508-551](https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-508-551) (in Russian).

4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)* [Interim guidelines. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (accessed: June 26, 2025) (in Russian).
5. *Stopkoronavirus.rf: ofitsial'nyy internet-resurs dlya informirovaniya naseleniya po voprosam COVID-19* [Stopcoronavirus.rf: The official online resource for informing the public about COVID-19]. Available at: <https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/information/> (accessed March 18, 2025) (in Russian).
6. Grebennikova I. V., Lidokhova O.V., Makeeva A.V. Gematologicheskie indeksy pri COVID-19: retrospektivnoe issledovanie [Hematological indices in COVID-19: A retrospective study]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2022; 6: 87–91. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5 (in Russian).
7. Yupatov E.Yu., Mal'tseva L.I., Zamaleeva R.S. Novaya koronavirusnaya infektsiya Covid-19 v praktike akushera-ginekologa: obzor sovremennykh dannykh i rekomendatsiy [A novel coronavirus infection COVID-19 in practice of obstetrician-gynecologist: a review of current data and guidelines]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2020; 2: 25–29. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.142> (in Russian).
8. Spiridonova N.V., Gritsenko T.A., Khurtova E.F. Kharakteristika trombotsitov i trombotsitarnykh indeksov pri COVID-19 u beremennykh v zavisimosti ot fakta nalichiya tromboobrazovaniya [Thrombogenesis-related characteristics of platelets and platelet indices in pregnant COVID-19 women]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2023; 17 (5): 597–606. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.429> (in Russian).
9. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Klinicheskiye rekomendatsii [Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18: 5–66. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66> (in Russian).
10. Chkhaidze I.Z., Lioznov D.A., Petrishchev N.N., Niauri D.A. Sistemnyy endotelit pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19: gendernyye i perinatal'nye riski [Systemic endothelitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: Gender-related and perinatal risks]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2021; 20 (4): 4–13. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13 (in Russian).
11. *Kriterii SIRS. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS* [Register of Medicines of Russia RLS]. Available at: <https://www.rlsnet.ru/med-calculators> (accessed: June 26, 2025) (in Russian).
12. Vizel' A.A., Abduganieva V.D., Fedotov A.V. Otsenka prognosticheskoy znachimosti otdel'nykh pokazateley u patsientov s COVID-19 na razlichnykh etapakh nablyudeniya [The assessment of predictive significance of individual indicators in patients with COVID-19 at different stages of observation]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2021; 2: 29–41. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12689 (in Russian).
13. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N. Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federatsii. Natsional'noe rukovodstvo [Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022; 21 (4): 3235. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235> (in Russian).
14. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V. Osobennosti vedeniya komorbidnykh patsientov v period pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Natsional'nyy Konsensus 2020 [Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>. Available at: <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/grinevich.pdf> (accessed: June 26, 2025) (in Russian).
15. Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasil'eva A.G., Fatykhov R.G. Postkovidnyy sindrom: mul'tisistemnye «defitsity» [PostCovid syndrome: multisystem “deficits”]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2021; 6: 94–104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104 (in Russian).
16. Grebennikova I.V. Vozrastnye aspekty izmeneniya leykotsitarnykh indeksov pri Covid-19 [Age-dependent changes of leukocyte indices in Covid-19]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2022; 87: 9–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/voznrastnye-aspekty-izmeneniya-leykotsitarnykh-indeksov-pri-covid-19/viewer> (accessed: June 26, 2025) (in Russian).

17. Plyaskina U.S., Frolov M.A., Vorob'eva I.V. Biomarkery tyazhesti techeniya COVID-19: sravnenie sobstvennykh rezul'tatov s dannymi literatury [Biomarkers of the severity of the course of COVID-19: Comparison of own results with literature review]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19 (27): 6–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-27-6-14 (in Russian).
18. Burdakova E.A., Martynova N.S., Alimova L.K., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B. Otsenka integral'nykh gematologicheskikh indeksov u gosospitalizirovannykh patsientov s COVID-19 [Assessment of integral hematological indices in hospitalized patients with COVID-19]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024; 20 (11): 22–26. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-11-22-26 (in Russian).
19. Savsh P.A., Biek A.Yu., Garan G.M., Sundukova E.A., Grishmanovskiy P.V., Grishmanovskaya O.N. *Prognozirovanie riska techeniya i iskhodov vnebol'nichnoy pnevmonii i SARS-COV-2-infektsii* [Predicting the risk of the course and outcomes of community-acquired pneumonia and SARS-COV-2 infection]: svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM № 2025660378 [Certificate of state registration of computer program No. 2025660378]; gos. reg. 23.04.2025. Available at: <https://new.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=394070BD-2074-43FC-B6F9-B638331F9B2E> (accessed: June 26, 2025) (in Russian).
20. Speranskiy I.I., Samoylenko G.E., Lobacheva M.V. Obshchiy analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpany? Integral'nye indeksy intoksikatsii kak kriterii otsenki tyazhesti techeniya endogennoy intoksikatsii, ee oslozhneniy i effektivnosti provodimogo lecheniya [Complete blood count – have all its capabilities been exhausted? Integral intoxication indices as criteria for assessing the severity of endogenous intoxication, its complications, and the effectiveness of treatment]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2009; 6: 92–99 (in Russian).
21. Khayrullin A.T. Kliniko-laboratornye prediktory neblagopriyatnogo iskhoda gemorragicheskogo insul'ta [Clinical and laboratory predictors of unfavorable outcome in hemorrhagic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022; 3 (2): 17–21. DOI: 10.17116/jnevro202212203217 (in Russian).

Received June 18, 2025; accepted December 02, 2025.

Information about the authors

Garan Galina Mikhaylovna, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; Physician of clinical Laboratory Diagnostics, Surgut City Clinical Hospital No. 3. 628414, Russia, Surgut, Energetikov St., 14, e-mail: garangalina1@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5351-2669>.

Savsh Pavel Aleksandrovich, Head of the Emergency Medical Care Department, Surgut District Clinical Hospital. 628414, Russia, Surgut, Energetikov St., 22; e-mail: laufer1985@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0199-0534>.

Aryamkina Ol'ga Leonidovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: arjam56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>.

For citation

Garan G.M., Savsh P.A., Aryamkina O.L. Prognosticheskoe znachenie gematologicheskikh indeksov pri vnebol'nichnoy pnevmonii na fone tyazhelogo techeniya SARS-COV-2-infektsii [Prognostic value of hematological indices in community-acquired pneumonia affected by severe SARS-COV-2 infection]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 1: 41–50. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-41-50 (in Russian).

УДК 616-001.4

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-51-59

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЕЕ ОСТРОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

М.С. Балеев

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е.Л. Березова»,
г. Нижний Новгород, Россия

Объективная оценка динамики лимфатической системы тонкой кишки при травме спинного мозга in vivo остается востребованным и одновременно сложным процессом. Причиной является высокая значимость лимфоидной ткани в ряде жизнеобеспечивающих процессов: транспорте веществ, а именно доставке лекарственных средств к тканям, пищеварении, иммуномодуляции. Нарушение функции лимфатической системы кишечного тракта резко повышает риск транслокации патогенных микроорганизмов в системный кровоток, что усугубляет течение острого периода травматической болезни спинного мозга.

Таким образом, аккумуляция знаний о дисбалансе интрамурального лимфатического русла тонкой кишки у пациентов с последствиями спинальной травмы может стать отправной точкой в решении ряда проблем, связанных с острым периодом травматической болезни спинного мозга.

Цель. В остром эксперименте изучить особенности интрамуральной лимфоциркуляции тонкой кишки при ее острой денервации.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных были выбраны лабораторные кролики (самцы массой от 1000 до 1500 г, n=12). Острая денервация тонкокишечной трубки выполнена посредством микрохирургического разрушения ганглиев симпатического ствола спинного мозга на уровне Th10-L2. Лимфоциркуляторное русло кишечной стенки динамично оценено с помощью метода оптической когерентной лимфангиографии (ОКЛ) до травмы и по истечении 3 ч после денервации.

Результаты. В интактной кишке, по данным ОКЛ, показатель средней плотности лимфатической сети сосудов составил 2,29 % [2,04; 2,73]. Через 3 ч после симпатической денервации тонкой кишки зарегистрировано значимое снижение средней плотности лимфатических сосудов до 1,8 % [1,12; 1,94] (p=0,052).

Выводы. Нарушение функции лимфатической системы кишки в остром периоде ее травматической денервации характеризуется незначительным уменьшением общей плотности лимфатических сосудов во всех слоях кишечной стенки.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, денервация, лимфатическая система, спинной мозг, тонкая кишка, травма спинного мозга.

Введение. Международное общество спинного мозга (International Spinal Cord Society) в перечне осложнений посттравматической болезни спинного мозга отдельным пунктом выделяет дисфункцию пищеварительного тракта [1]. Течение острого периода спинальной травмы характеризуется нарушением иннервации и дисциркуляторными расстройствами в кишечной трубке у 37–63 % пострадавших, что увеличивает риск развития значимых в клиническом аспекте дефицитных состояний: авитаминоза, липопроотеинемии, гипопроотеинемии, недостатка минеральных веществ, аминокислот, моно- и дисахаридов, электролитных соединений [2–4].

Важную роль в обменных процессах играет лимфатическая система, которая участвует в

транспорте пищевых липидов, жирорастворимых витаминов, антигенпрезентирующих клеток, антигенов, обеспечении биодоступности пероральных препаратов и выведении лишней жидкости из интерстиция в системный кровоток [5–7].

Вместе с тем, не смотря на активное изучение морфологических и иммунологических параметров лимфоидной ткани, оценка динамики лимфоциркуляции в кишечной стенке при ее денервации остается сложной задачей, что прежде всего связано с нехваткой специализированного оборудования, позволявшего бы оценить лимфатический ток в кишке в режиме реального времени. Такая возможность мониторинга лимфоциркуляции *in vivo* появилась с

развитием технологии оптической когерентной томографии в режиме лимфографии (ОКЛ) [8].

Таким образом, динамическая оценка лимфатических сосудов в настоящее время помогла бы разобраться во влиянии травм различного генеза на нарушение функций кишечника и, возможно, способах улучшения общесоматического состояния организма. Несмотря на высокую клиническую значимость темы подобные исследования лимфатической системы в России и в мире не проводились.

Цель исследования. В остром эксперименте изучить особенности интрамуральной лимфоциркуляции тонкой кишки при ее острой денервации.

Материалы и методы. В эксперименте задействованы самцы кроликов массой 1000–1500 г ($n=12$). Их содержание в сертифицированном виварии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (ПИМУ) и исследовательская работа проводились в соответствии с международными правилами Guide for the Care and Use of Laboratory Animals и отвечали требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных живот-

ных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (от 18.03.1986). Работа одобрена комитетом по этике ПИМУ (протокол № 17 от 11.10.2019). Хирургическое пособие на всем протяжении эксперимента выполнялось под общей внутрибрюшинной анестезией смесью растворов 3,5 % тилетамина гидрохлорида, золазепамы и 2 % ксилазина гидрохлорида [9].

Первый этап эксперимента состоял в выполнении 10 животным срединной лапаротомии длиной до 5 см. После чего в сформированную лапаротомную рану выводили участок тонкой кишки в 20 см от связки [10].

Модель спинальной травмы заключалась в забрюшинном разрушении симпатических ганглиев спинного мозга на уровне Th₁₀-L₂ [11]. Лимфатическая сеть оценивалась посредством технологии оптической когерентной томографии (ОКТ), включающей возможность проведения ОКЛ и исследования поляризационных свойств ткани (кросс-рассеяние). ОКЛ выполняли со стороны серозной оболочки тонкой кишки. Динамику лимфоциркуляторного русла оценивали до нанесения травмы и через 3 ч после симпатической денервации (рис. 1).

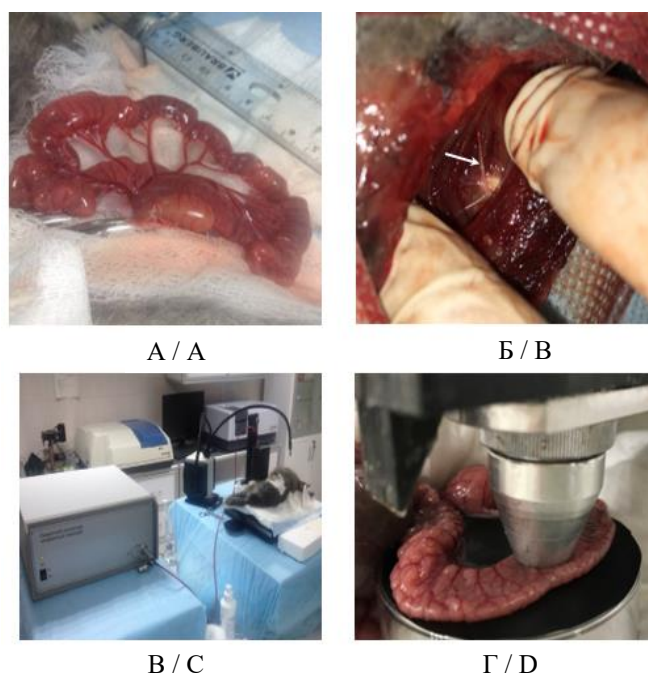


Рис. 1. Тонкая кишка кролика (А); забрюшинный доступ на уровне Th₁₀-L₂ (стрелкой указаны симпатические ганглии спинного мозга) (Б); ОКТ-установка (В), сканирование ткани тонкой кишки со стороны серозной оболочки (Г)

Fig. 1. Rabbit small intestine (a); retroperitoneal access to Th₁₀-L₂ (the arrow indicates the spinal sympathetic ganglia) (b); OCT setup (c), scanning of the small intestinal tissue from the serous membrane side (d)

Технология ОКТ основана на регистрации обратнорассеянного низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона. Используются спектральный мультимодальный оптический когерентный томограф, разработанный в ФИЦ Институт прикладной физики РАН (г. Н. Новгород), с длиной волны зондирующего поляризованного излучения 1300 нм [12]. Продольное разрешение системы составляет 10 мкм, разрешение по глубине – 15 мкм, глубина сканирования в воздухе – до 2 мм; скорость сканирования – 20 000 А-сканов в секунду; размер

получаемых в течение 26 с объемных изображений – 2,4×2,4×1,8 мм. Кросс-поляризационная ОКТ-модальность позволяет строить 2 вида изображений: на одних отображается общая структура ткани (как в поперечном сечении, так и при виде сверху), на других сигнал появляется только от компонентов, изменивших поляризацию зондирующего излучения на ортогональную. Режим ОКЛ основан на анализе вариации спекловой картины ОКТ-сигнала и позволяет визуализировать лимфатические сосуды с функционирующим током лимфы [8, 13] (рис. 2).

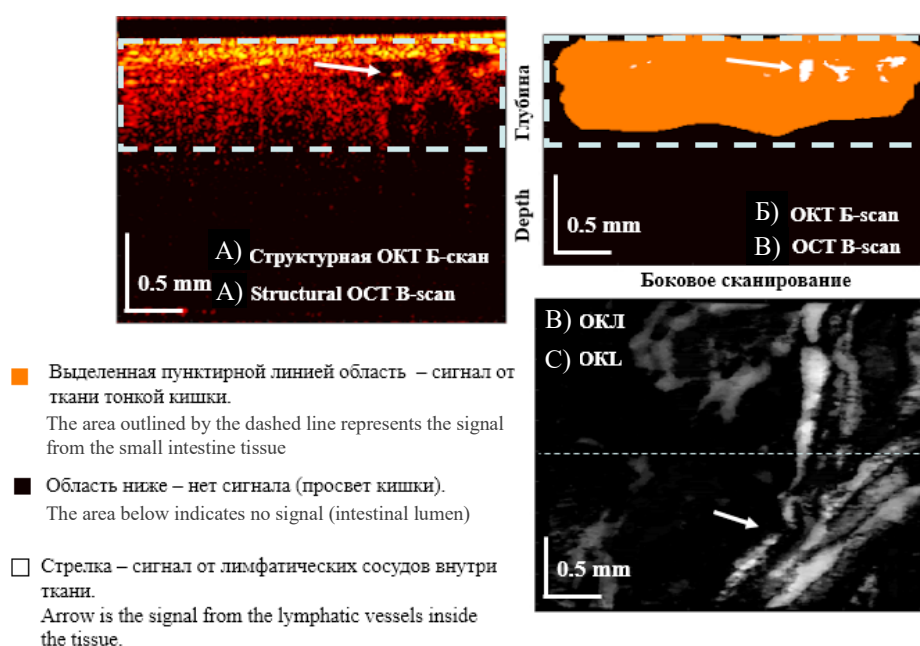


Рис. 2. ОКТ-скан стенки тонкой кишки (стрелкой указаны интрамуральные лимфатические сосуды) (А), программная обработка рисунка (Б); ОКТ в режиме лимфографии (стрелкой указаны функционирующие лимфатические сосуды) (В)

Fig. 2. OCT scan of the small intestinal wall (the arrow indicates intramural lymphatic vessels) (A), digital image processing (B); OCT lymphography mode (the arrow indicates functioning lymphatic vessels) (C)

После получения информации о состоянии лимфатического русла в кишке исследуемые участки резецировали и отправляли на патоморфологическое исследование. При этом 2 животных выступали в качестве контроля: у них забор гистологического материала выполняли без нанесения травмы.

Фиксацию забранных образцов осуществляли в 40 % растворе формалина в течение суток. Окраска осуществлялась с помощью гематоксилина и эозина.

Гистологические препараты описывались независимым патоморфологом.

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. Симпатическая денервация кишечной трубки является триггером для нарушения функции лимфатической

системы, которое проявляется в визуальном уменьшении количества, диаметра лимфатических сосудов, а также их средней плотности, рассчитанной по полученным ОКЛ-изображе-

ниям (рис. 3). В то же время лимфатическая система интактной кишечной стенки представляет собой развитую сеть сосудов разного диаметра, сопровождающих артерии и вены.

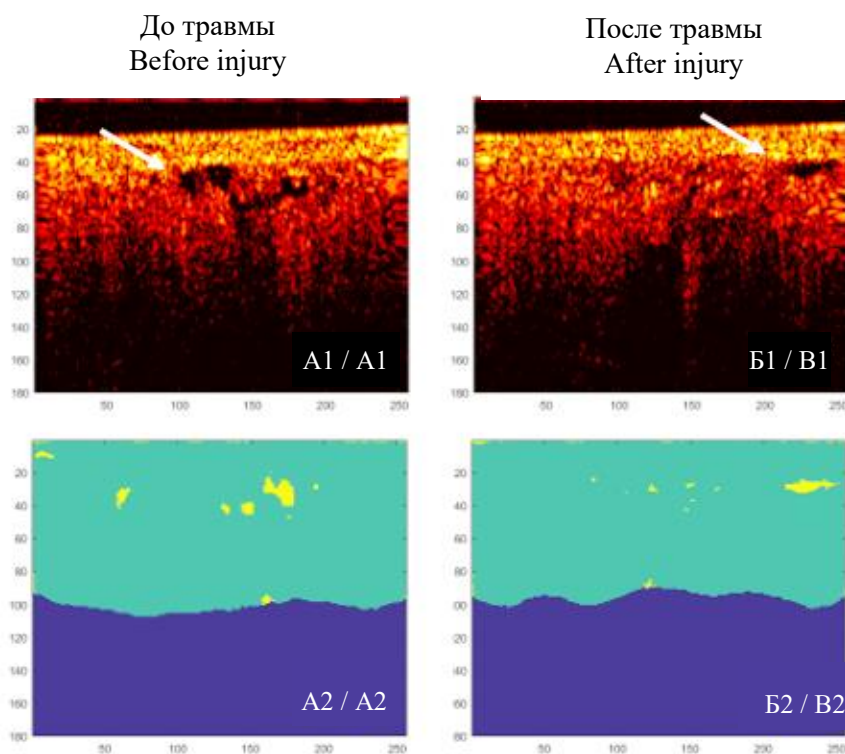


Рис. 3. ОКТ-скан нормальной стенки тонкой кишки (стрелкой указаны ее интрамуральные лимфатические сосуды) (A1); программная обработка скана с нормальной плотностью лимфатических узлов и их объемом (A2); стенка кишки после травмы (стрелкой указаны спавшиеся интрамуральные лимфатические сосуды) (B1); программная обработка скана, где показано уменьшение плотности и просвета лимфатических узлов (B2)

Fig. 3. OCT scan of a normal small intestinal wall (the arrow indicates its intramural lymphatic vessels) (A1); digital processing of a scan showing normal lymph node density and volume (A2); intestinal wall after injury (the arrow indicates collapsed intramural lymphatic vessels) (B1), digital processing of a scan showing a decrease in the density and lumen of the lymph nodes (B2)

Показатель средней плотности лимфатической сети сосудов в интактной кишке составил 2,29 % [2,04; 2,73]. Надо отметить, что максимум данного показателя достиг 10 %. Подобное аномально высокое значение, вероятнее всего, связано с возникновением отека кишечной стенки в ответ на агрессию. Спустя 3 ч после резекции симпатических ганглиев зафиксировано статистически незначимое уменьшение числа и толщины, визуализируемых на ОКЛ-изображениях лимфатических

сосудов, при этом плотность последних снизилась до 1,8 % [1,12; 1,94] ($p=0,052$) (рис. 4).

Гистологическое исследование подтверждает данные ОКЛ: в интактной кишке отмечается пустое поперечное сечение лимфатических сосудов, тогда как после симпатэктомии просветы лимфатических сосудов заполнены белковыми преципитатами. Этот факт указывает на изменение состава лимфы и возникновение посттравматического снижения лимфотока (рис. 5).

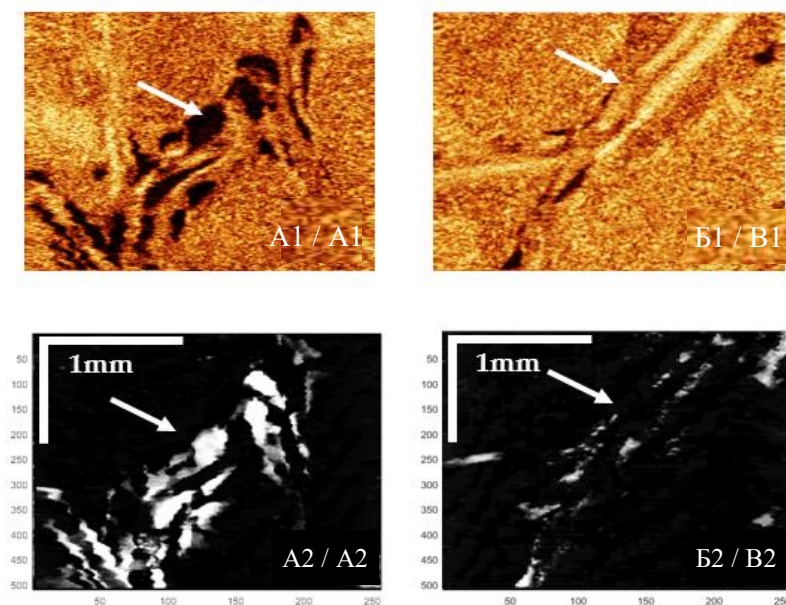


Рис. 4. ОКТ-скан стенки тонкой кишки с функционирующими в ней лимфатическими сосудами (показаны стрелкой) (A1); ОКТ в режиме лимфографии (стрелкой указаны функционирующие лимфатические сосуды) (A2); ОКТ-скан стенки тонкой кишки после травмы со спавшимися лимфатическими сосудами (показаны стрелкой) (B1); ОКТ в режиме лимфографии (стрелкой указано нарушение тока лимфы) (B2)

Fig. 4. OCT scan of the small intestinal wall with functioning lymphatic vessels (indicated by the arrow) (A1); OCT lymphography mode (the arrow indicates the functioning lymphatic vessels) (A2); OCT scan of the small intestinal wall after injury with collapsed lymphatic vessels (indicated by the arrow) (B1); OCT lymphography mode (the arrow indicates impaired lymph flow) (B2)

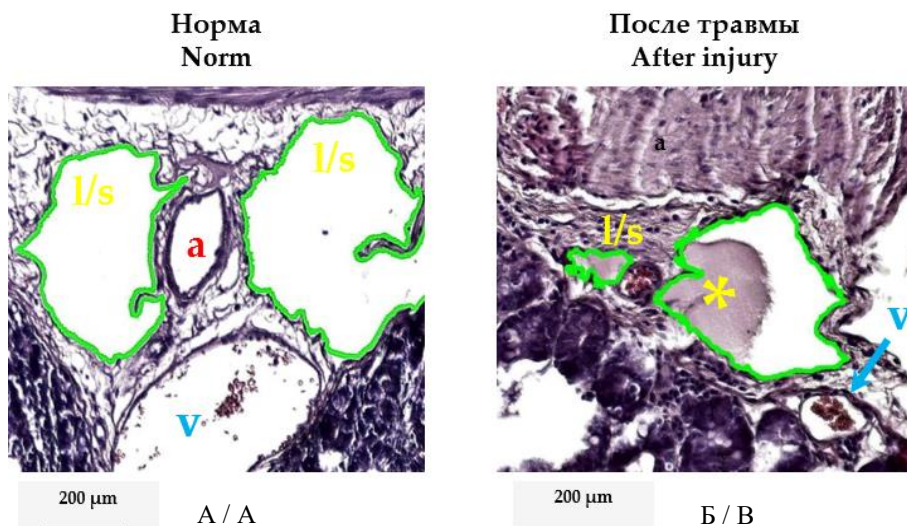


Рис. 5. Морфологическое исследование нормальной кишки с визуализацией а – артерии, v – вены, l/s – лимфатических сосудов (а); гистологическое исследование стенки кишки после травмы: а – тромбированная артерия, v – вена с тромбом в просвете, l/s – спавшиеся лимфатические сосуды с белковыми преципитатами (*) в просвете (б)

Fig. 5. Morphological examination of the normal intestine with visualization of a – artery, v – vein, l/s – lymphatic vessels (A); histological examination of the intestinal wall after injury: a – thrombosed artery, v – vein with a thrombus in the lumen, l/s – collapsed lymphatic vessels containing protein precipitates (*) in the lumen (B)

Заключение. Результаты нашего исследования раскрывают причину уменьшения плотности лимфатических сосудов и снижения лимфоциркуляции в стенке тонкой кишки при ее острой денервации, которая является основанием для спазма мышечной оболочки артериол и венул с нарушением гемодинамики и последующим тромбозом в них, что обуславливает возникновение и нарастание интестинального отека, который в свою очередь оказывает давление на лимфатические сосуды с развитием временного, но существенного подавления лимфодинамики в ответ на травму. Установленные функциональные принципы преобразования лимфоцирку-

ляции стоит учитывать при составлении алгоритма устранения системных патологических состояний, возникших в ответ на спинальную травму [14–16].

Таким образом, нарушение функции лимфатической системы кишечной стенки при ее центральной денервации выражается в уменьшении общей плотности сети лимфатических сосудов в остром периоде травмы. Выявленные с помощью ОКТ и морфологического исследования изменения в стенке тонкой кишки подтверждают необходимость ранней стимуляции гемо- и лимфоциркуляции для предотвращения системных вторичных осложнений.

Работа выполнена при поддержке сотрудников ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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. Kirshblum S., Snider B., Rupp R., Read M.S. International Standards Committee of ASIA and ISCoS. Updates of the International Standards for Neurologic Classification of Spinal Cord Injury: 2015 and 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020; 31 (3): 319–330. DOI: 10.1016/j.pmr.2020.03.005.
2. Brennan F.H., Swarts E.A., Kigerl K.A. Microglia promote maladaptive plasticity in autonomic circuitry after spinal cord injury in mice. *Sci Transl Med.* 2024; 16 (751): 3248–3259. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi3259.
3. Bryant J.M., Brown K.P., Burbaud S., Everall I. Stepwise pathogenic evolution of Mycobacterium abscessus. *Science.* 2021; 372 (6541): 8679–8699. DOI: 10.1126/science.abb8699.
4. Балеев М.С. Дисфункция пищеварительного тракта в остром периоде травмы спинного мозга (обзор литературы). *Политравма.* 2021; 3: 82–90.
5. Thorup L., Hjortdal A., Boedtkjer D.B. The transport function of the human lymphatic system—A systematic review. *Physiol Rep.* 2023; 11 (11): 155–168. DOI: 10.14814/phy2.15697.
6. Климонтов В.В., Булумбаева Д.М. Лимфатическая система и жировая ткань: коммуникации в норме и патологии. *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18 (3): 336–344.
7. Tso P., Bernier-Latmani J., Petrova T.V., Liu M. Transport functions of intestinal lymphatic vessels. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2025; 22 (2): 127–145. DOI: 10.1038/s41575-024-00996-z.
8. Moiseev A.A., Sirotkina M.A., Matveev L.A. Lymph Vessels Visualization from Optical Coherence Tomography Data Using Depth-resolved Attenuation Coefficient Calculation. *J. Biophotonics.* 2021; 14 (3): 202–228.
9. Балеев М.С. Метаболизм в слизистой оболочке тонкой кишки в остром периоде спинальной травмы. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2025; 20 (2): 53–56.
10. Балеев М.С., Киселева Е.Б., Логинова М.М. Тонкая кишка в остром периоде спинальной травмы: ранние нарушения метаболизма по данным флуоресцентного время-разрешенного имиджинга FLIM. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2023; 12 (2): 230–238.

11. *Минаков А.Н.* Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс. *Acta Naturae*. 2018; 3: 38–47.
12. *Sirotkina M.A., Potapov A.L.* Multimodal Optical Coherence Tomography: Imaging of Blood and Lymphatic Vessels of the Vulva. *Sovrem. Tehnol. Med.* 2019; 11 (26): 13–31.
13. *Балеев М.С., Киселева Е.Б., Матвеев Л.А., Рябков М.Г.* Мониторинг ангио-и лимфоциркуляции в тонкой кишке в остром периоде спинальной травмы с помощью мультимодальной оптической когерентной томографии. *Тверской медицинский журнал*. 2023; 1: 11–15.
14. *Koltowska K.* Lymphatic system: organ specific functions in health and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023; 11: 122–134.
15. *Yuan B., Lu X.J., Wu Q.* Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2021; 12 (8): 796–808. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796.
16. *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 21.07.2025; принята 25.11.2025.

Автор

Балеев Михаил Сергеевич – кандидат медицинских наук, хирург – консультант хирургического отделения, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. 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. Особенности лимфоциркуляции тонкой кишки при ее острой денервации. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2026; 1: 51–59. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-51-59.

CHARACTERISITICS OF SMALL INTESTINAL LYMPHATIC CIRCULATION DURING ACUTE DENERVATION

M.S. Baleev

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

Objective in vivo assessment of small intestinal lymphatic dynamics following spinal cord injury remains a crucial but challenging task. This is due to the critical role of lymphoid tissue in essential physiological processes, including substance transport (specifically, drug delivery to tissues), digestion, and immunomodulation. Impairment of the intestinal lymphatic system significantly increases the risk of pathogenic translocation into the systemic circulation, which exacerbates the acute phase of traumatic spinal cord injury.

Thus, the accumulation of knowledge on intramural lymphatic bed imbalance in the small intestine in patients with spinal cord injury sequelae can become a starting point in solving a number of challenges associated with the acute phase of traumatic spinal cord disease.

Objective. The aim of the paper is to study the characteristics of intramural lymphatic circulation in the small intestine during acute denervation in an acute experimental setting.

Materials and Methods. Laboratory rabbits (males weighing 1000 to 1500 g, n=12) were used as experimental animals. Acute denervation of the small intestinal loop was performed by microsurgical destruction of the sympathetic chain ganglia at the Th10-L2 level. The lymphatic bed of the intestinal wall was dynamically evaluated using optical coherence lymphangiography (OCL) both before injury and 3 hours after denervation.

Results. In the intact intestine, OCL data demonstrated an average density of the lymphatic vessel network, namely, 2.29 % [2.04; 2.73]. Three hours after sympathetic denervation of the small intestine, a significant decrease in the average density of lymphatic vessels to 1.8 % [1.12; 1.94] (p=0.052) was recorded.

Conclusion. Impairment of the intestinal lymphatic system during the acute phase of traumatic denervation is characterized by a slight decrease in the overall density of lymphatic vessels in all layers of the intestinal wall.

Key words: sympathetic nervous system, denervation, lymphatic system, spinal cord, small intestine, spinal cord injury.

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

References

1. Kirshblum S., Snider B., Rupp R., Read M.S. International Standards Committee of ASIA and ISCoS. Updates of the International Standards for Neurologic Classification of Spinal Cord Injury: 2015 and 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020; 31 (3): 319–330. DOI: 10.1016/j.pmr.2020.03.005.
2. Brennan F.H., Swarts E.A., Kigerl K.A. Microglia promote maladaptive plasticity in autonomic circuitry after spinal cord injury in mice. *Sci Transl Med.* 2024; 16 (751): 3248–3259. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi3259.
3. Bryant J.M., Brown K.P., Burbaud S., Everall I. Stepwise pathogenic evolution of Mycobacterium abscessus. *Science.* 2021; 372 (6541): 8679–8699. DOI: 10.1126/science.abb8699.
4. Baleev M.S. Disfunktsiya pishchevaritel'nogo trakta v ostrom periode travmy spinnogo mozga (obzor literatury) [Dysfunction of the digestive tract in the acute period of spinal cord injury (literature review)]. *Politravma.* 2021; 3: 82–90 (in Russian).
5. Thorup L., Hjortdal A., Boedtkjer D.B. The transport function of the human lymphatic system—A systematic review. *Physiol Rep.* 2023; 11 (11): 155–168. DOI: 10.14814/phy2.15697.
6. Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M. Limfaticeskaya sistema i zhirovaya tkan': kommunikatsii v norme i patologii [Lymphatic system and adipose tissue: Crosstalk in health and disease]. *Ozhireniye i metabolizm.* 2021; 18 (3): 336–344 (in Russian).
7. Tso P., Bernier-Latmani J., Petrova T.V., Liu M. Transport functions of intestinal lymphatic vessels. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2025; 22 (2): 127–145. DOI: 10.1038/s41575-024-00996-z.
8. Moiseev A.A., Sirotkina M.A., Matveev L.A. Lymph Vessels Visualization from Optical Coherence Tomography Data Using Depth-resolved Attenuation Coefficient Calculation. *J. Biophotonics.* 2021; 14 (3): 202–228.
9. Baleev M.S. Metabolizm v slizistoy obolochke tonkoy kishki v ostrom periode spinal'noy travmy [Metabolism in the small intestinal mucosa in the acute period of spinal injury]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova.* 2025; 20 (2): 53–56 (in Russian).
10. Baleev M.S., Kiseleva E.B., Loginova M.M. Tonkaya kishka v ostrom periode spinal'noy travmy: rannie narusheniya metabolizma po dannym fluorestsennogo vremya-razreshennogo imidzhinga FLIM [The small intestine in the acute period of spinal injury: Early metabolic disorders according to fluorescence-lifetime imaging FLIM]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch».* 2023; 12 (2): 230–238 (in Russian).
11. Minakov A.N. Eksperimental'noe modelirovanie travmy spinnogo mozga u laboratornykh kryss [Experimental modeling of spinal cord injury in laboratory rats]. *Acta Naturae.* 2018; 3: 38–47 (in Russian).
12. Sirotkina M.A., Potapov A.L. Multimodal Optical Coherence Tomography: Imaging of Blood and Lymphatic Vessels of the Vulva. *Sovrem. Tehnol. Med.* 2019; 11 (26): 13–31.
13. Baleev M.S., Kiseleva Y.E.B., Matveyev L.A., Ryabkov M.G. Monitoring angio-i limfotsirkulyatsii v tonkoy kishke v ostrom periode spinal'noy travmy s pomoshch'yu mul'timodal'noy opticheskoy kogerentnoy tomografii [Monitoring of angio- and lymphocirculation in the small intestine in the acute period of spinal injury using multimodal optical coherence tomography]. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal.* 2023; 1: 11–15 (in Russian).
14. Koltowska K. Lymphatic system: organ specific functions in health and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2023; 11: 122–134.
15. Yuan B., Lu X.J., Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2021; 12 (8): 796–808. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796.

16. 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 July 21, 2025; accepted November 25, 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, Oktyabr'skoy Revolyutsii St , 66a; e-mail: baleev_ms@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>.

For citation

Baleev M.S. Osobennosti limfotsirkulyatsii tonkoy kishki pri ee ostroy denervatsii [Characteristics of small intestinal lymphatic circulation during acute denervation]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2026; 1: 51–59. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-51-59 (in Russian).

УДК 616.348-006.6-089.87

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-60-72

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕЗЕКЦИИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТОРОНЫ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ: ДАННЫЕ УЛЬЯНОВСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Е.А. Тонеев^{1,2}, Д.Д. Прохоров^{1,2}, Е.А. Корымасов³, Н.И. Белоногов²,
Б.М. Асанов², А.И. Шагаева²

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ульяновск, Россия

Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности. В России КРР формирует около 10 % всей онкопатологии и занимает 3-е место в структуре онкологической смертности, что подчеркивает приоритет совершенствования радикального хирургического лечения. Несостоятельность межкишечного анастомоза (НМА) остается ключевым исходом гемиколэктомии по поводу колоректального рака и напрямую влияет на прогноз.

Цель. Провести сравнительный анализ частоты развития несостоятельности межкишечного анастомоза и структуры послеоперационных осложнений после правосторонней и левосторонней гемиколэктомии у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 354 пациента, оперированные в ГУЗ Ульяновский областной клинический онкологический диспансер в 2019–2024 гг. Пациенты распределены на 2 группы: с правосторонней (n=278) и левосторонней гемиколэктомией (n=76). Анализ факторов риска развития несостоятельности анастомоза проводился с использованием многофакторной логистической регрессии.

Результаты. По нашим данным, частота мультивисцеральных резекций в группах была сопоставимой: при левосторонней гемиколэктомии – 8 из 76 случаев (10,5 %), при правосторонних – 26 из 278 (9,4 %). Подавляющее большинство операций в обеих группах выполнялось без мультиорганного компонента – 68 из 76 (89,5 %) и 252 из 278 (90,6 %) соответственно. Различия не имели статистической значимости (χ^2 , $p=0,930$). Несостоятельность межкишечного анастомоза отмечена у 2,2 % пациентов после правосторонней гемиколэктомии и у 6,6 % после левосторонней ($p=0,033$). Независимыми предикторами данного осложнения стали низкий предоперационный уровень альбумина (OR 0,84; $p=0,023$) и сторона операции (OR 0,30; $p=0,033$). ROC-анализ модели показал высокую прогностическую точность (AUC=0,879).

Выводы. Правосторонняя гемиколэктомия характеризуется меньшей частотой развития несостоятельности анастомоза по сравнению с левосторонней. Низкий уровень сывороточного альбумина является значимым предиктором осложнений, что подчеркивает важность предоперационной оценки и коррекции нутритивного статуса.

Ключевые слова: колоректальный рак, гемиколэктомия, несостоятельность анастомоза, альбумин, хирургические осложнения, логистическая регрессия, ROC-анализ.

Введение. Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности. В России КРР формирует около 10 % всей онкопатологии и занимает третье место в структуре онко-

логической смертности, что подчеркивает приоритет совершенствования радикального хирургического лечения. Это подтверждается национальными сводками по онкостатистике и профильными российскими публикациями [1].

Несостоятельность межкишечного анастомоза (НМА) остается ключевым исходом гемиколэктомии по поводу колоректального рака и напрямую влияет на прогноз. При этом ряд работ показывает, что профили риска могут отличаться в зависимости от стороны оперативного вмешательства. По результатам многоцентрового исследования, включившего 1750 плановых колэктомий, частота развития несостоятельности после правосторонних резекций (1,35 %) была ниже, чем после левосторонних (5,20 %), что задает клинически значимую гипотезу для сравнения этих двух типов операций [2].

В крупных популяционных исследованиях доля правосторонних гемиколэктомий превышает долю левосторонних. Так, по данным анализа Nationwide Inpatient Sample, в США в 2007 г. из 50 799 онкологических колэктомий 63,5 % были правосторонними, а 36,5 % – левосторонними [3]. Схожая картина описана в европейских исследованиях. С 2010 по 2021 г. правосторонняя локализация рака встречалась у 58,7 % оперированных больных, что отражает «сдвиг вправо» при оперативном пособии [4].

Цель исследования. Сравнение частоты развития несостоятельности межкишечного анастомоза и структуры послеоперационных осложнений после правосторонней и левосторонней гемиколэктомии, а также определение независимых предикторов НМА у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование историй болезни 582 пациентов с КРР, проходивших лечение с 01.01.2019 по 01.12.2024 в хирургическом отделении абдоминальной онкологии ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер (г. Ульяновск) [5].

Анализ медицинской документации проводился по единому разработанному протоколу.

В исследование включали пациентов с морфологически верифицированным злокачественным новообразованием толстой кишки, которым в плановом порядке выполняли левостороннюю или правостороннюю гемиколэк-

томию либо резекцию сигмовидной кишки путем срединной лапаротомии с обязательной установкой брюшного дренажа для контроля состояния послеоперационной раны и раннего выявления осложнений.

Стадирование выполняли по 8-й редакции классификации TNM, а предоперационное обследование и периоперационное ведение осуществляли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России [6].

В итоговый анализ включены 354 пациента, соответствующие критериям отбора. Участники были распределены на 2 группы по типу вмешательства: правосторонняя (n=278) и левосторонняя гемиколэктомия (n=76).

При поступлении всем больным выполняли антропометрию с расчетом ИМТ и осуществляли комплексную предоперационную оценку функционального статуса с помощью ЭКГ, эхокардиографии, спирометрии; при наличии сопутствующей патологии проводили консультации профильных специалистов, консультация кардиолога назначалась всем в целях стратификации кардиориска. При сниженной фракции выброса или аритмии назначали ХМ-ЭКГ, по клиническим показаниям – нагрузочные пробы (велозергометрию). Для стратификации коморбидности рассчитывали индекс Charlson, послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien – Dindo. Все пациенты проходили предоперационную консультацию анестезиолога. К операции допускались после достижения компенсации сопутствующих заболеваний.

Активизацию после хирургического вмешательства начинали с первых суток; питание – с жидкостей в первые сутки с последующим расширением по мере восстановления моторики. Дренаж удаляли на 3–4-е сут при минимальном отделяемом. Переливание крови или ее компонентов проводили строго по показаниям. НМА верифицировали по выделению кишечного содержимого по дренажу, лабораторным признакам воспаления и данным КТ брюшной полости. По показаниям выполняли повторное вмешательство в объеме, определяемом интраоперационно.

Оценка факторов, влияющих на риск развития несостоятельности анастомоза, осуществлялась с использованием многоуровневой логистической регрессии. Для предварительного анализа взаимосвязей между предикторами использовалась тепловая карта мультиколлинеарности. Она позволяет выявить высокую корреляцию между переменными, которая может негативно сказаться на интерпретации модели из-за эффекта мультиколлинеарности. Для повышения стабильности мо-

дели из анализа исключались предикторы с корреляцией больше 0,75.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения R 4.2.2. и StatTech 4.1.2 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты. В анализ включены данные 354 пациентов, перенесших правостороннюю (n=278) и левостороннюю (n=76) гемиколэктомию. Остальные клинико-демографические показатели участников представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Основные клинико-демографические показатели пациентов
Key Clinical and Demographic Parameters

Показатель Parameter	Категория Category	Правосторонняя гемиколэктомия, n=278 Right hemicolectomy, n=278	Левосторонняя гемиколэктомия, n=76 Left hemicolectomy, n=76	p
Пол, абс. (%) Sex, abs. (%)	Женский Female	175 (62,9)	45 (59,2)	0,644
	Мужской Male	103 (37,1)	31 (40,8)	
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3) BMI, kg/m ² , Me (Q1-Q3)		26,46 (23,46–30,10)	26,41 (23,29–30,71)	0,803
СД, абс. (%) DM, abs. (%)	Нет / No	228 (82,0)	67 (88,2)	0,271
	Да / Yes	50 (18,0)	9 (11,8)	
ГБ, абс. (%) HT, abs. (%)	Нет / No	145 (52,2)	44 (57,9)	0,448
	Да / Yes	133 (47,8)	32 (42,1)	
ИБС, абс. (%) CAD, abs. (%)	Нет / No	188 (67,6)	56 (73,7)	0,429
	Да / Yes	88 (31,7)	20 (26,3)	
ХСН, абс. (%) CHF, abs. (%)	Нет / No	200 (71,9)	57 (75,0)	0,701
	Да / Yes	78 (28,1)	19 (25,0)	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note. BMI – body mass index, DM – diabetes mellitus, HT – hypertension, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure.

При межгрупповом сравнении исходных клинико-демографических показателей статистически значимых различий не выявлено.

Значимые различия параметров опухоли также не обнаружены (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Параметры опухоли
Tumor Parameters

Показатель Parameter	Категория Category	Правосторонняя гемиколэктомия, n=278 Right hemicolectomy, n=278	Левосторонняя гемиколэктомия, n=76 Left hemicolectomy, n=76	p
Стадия, n (%) Stage, n (%)	I (T1N0M0)	23 (8,3)	6 (7,9)	0,873
	I (T2N0M0)	21 (7,6)	8 (10,5)	
	IIA	30 (10,8)	7 (9,2)	0,742
	IIB	12 (4,3)	4 (5,3)	
	IIC	7 (2,5)	4 (5,3)	
	IIIA	22 (7,9)	7 (9,2)	0,658
	IIIB	69 (24,8)	18 (23,7)	
	IIIC	33 (11,9)	8 (10,5)	
	IVA	38 (13,7)	7 (9,2)	0,911
	IVB	15 (5,4)	5 (6,6)	
IVC	8 (2,9)	2 (2,6)		
Число удаленных лимфатических узлов, n, Me (Q1–Q3) Number of removed lymph nodes, n, Me (Q1–Q3)		19 (13–27)	12 (8–19)	0,287

По нашим данным, частота мультивисцеральных резекций в группах была сопоставимой: при левосторонней гемиколэктомии – 8 из 76 случаев (10,5 %), при правосторонней – 26 из 278 (9,4 %). Подавляющее большинство операций в обеих группах выполня-

лось без мультиорганного компонента – 68 из 76 (89,5 %) и 252 из 278 (90,6 %) соответственно. Различия не имели статистической значимости (χ^2 , p=0,930).

Анализ хирургических параметров представлен в табл. 3.

Таблица 3
Table 3

Хирургические параметры
Surgical Parameters

Показатель Parameter	Категория Category	Правосторонняя гемиколэктомия, n=278 Right hemicolectomy, n=278	Левосторонняя гемиколэктомия, n=76 Left hemicolectomy, n=76	p
Срок госпитализации, дней, Me (Q1–Q3) Duration of hospitalization, days, Me (Q1–Q3)		14 (11,00–16,00)	14 (12,00–17,00)	0,064
Время операции, мин, Me (Q1–Q3) Operation time, min, Me (Q1–Q3)		120 (90,00–150,00)	120 (90,00–142,50)	0,666
Объем кровопотери, мл, Me (Q1–Q3) Volume of blood loss, ml, Me (Q1–Q3)		200 (100,00–300,00)	175 (100,00–325,00)	0,639
Гемотрансфузия, абс. (%) Hemotransfusion, abs. (%)	Нет / No	245 (88,1)	71 (93,4)	0,266
	Да / Yes	33 (11,9)	5 (6,6)	

Продолжительность госпитализации была сопоставимой, отмечалась лишь пограничная тенденция к большей длительности при левосторонних вмешательствах: 14 (12,00–17,00) против 14 (11,00–16,00) дней ($p=0,064$). По остальным ключевым хирургическим харак-

теристикам статистически значимых различий также не выявлено.

Распределение пациентов по степеням послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien – Dindo представлено в табл. 4.

Таблица 4
Table 4

Оценка хирургических осложнений по классификации Clavien – Dindo
Assessment of surgical complications according to the Clavien – Dindo classification

Значение Value	Правосторонняя гемиколэктомия, n=278 Right hemicolectomy, n=278	Левосторонняя гемиколэктомия, n=76 Left hemicolectomy, n=76	p
Grade 0–I, абс. (%)	228 (82,0)	61 (80,3)	0,986
Grade II, абс. (%)	19 (6,8)	6 (7,9)	
Grade IIIA, абс. (%)	14 (5,0)	5 (6,6)	
Grade IIIB, абс. (%)	8 (2,9)	2 (2,6)	
Grade IVA, абс. (%)	6 (2,2)	1 (1,3)	
Grade IVB, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Grade V, абс. (%)	3 (1,1)	1 (1,3)	

Несостоятельность межкишечного анастомоза была зарегистрирована в 6,6 % случаев после левосторонней гемиколэктомии (5 из 76) и в 2,2 % наблюдений после правостороннего вмешательства (6 из 278) ($p=0,033$; OR 0,30 (95 % ДИ 0,10–0,91)).

Анализ влияния стороны оперативного лечения как независимого фактора риска развития несостоятельности анастомоза осуществляли с применением многоуровневой логистической регрессии.

Предикторы для построения модели были отобраны по итогам оценки мультиколлинеарности с помощью тепловой карты на основе матрицы корреляций (рис. 1).

Бинарные показатели включены в анализ для оценки их влияния на количественные и категориальные. Исключение этих переменных может привести к потере значимой информации, особенно в случаях, когда их влияние взаимосвязано с другими предикторами (например нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), альбумин или срок госпитализации).

Благодаря включению бинарных показателей карта мультиколлинеарности стала более полной и отражает их потенциальное взаимодействие с ключевыми физиологическими и клиническими параметрами.

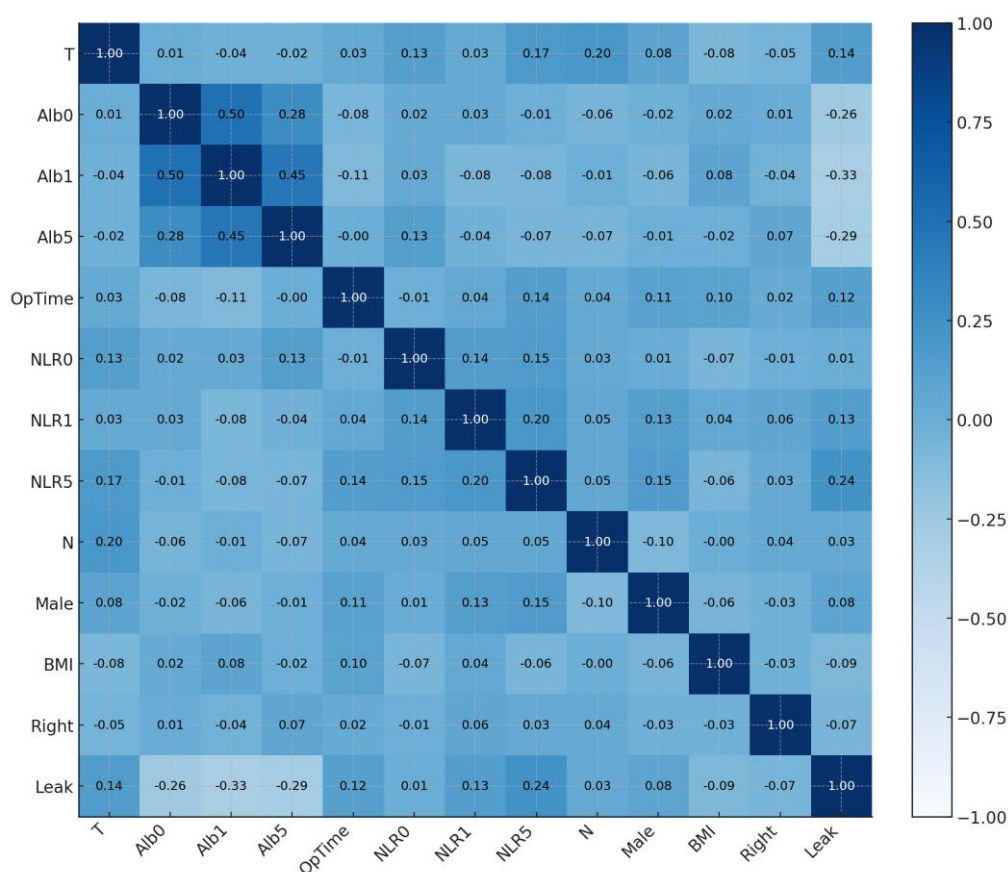


Рис. 1. Тепловая карта на основе матрицы корреляций

(T, N – категории по системе TNM (большее значение T соответствует большей глубине инвазии); Alb0, Alb1, Alb5 – уровни сывороточного альбумина (г/л) до операции, на 1-е и 5-е сут соответственно; OpTime – длительность операции (мин); NLR0, NLR1, NLR5 – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс до операции, на 1-е и 5-е сут; Male – пол (1 – мужчина, 0 – женщина); BMI – индекс массы тела (кг/м²); Right – сторона операции (1 – правосторонняя гемиколэктомия, 0 – левосторонняя гемиколэктомия); Leak – несостоятельность анастомоза (1 – да, 0 – нет); коэффициенты – парные корреляции Пирсона, рассчитанные по принципу pairwise complete observations (для каждой пары признаков использовались все доступные непустые наблюдения); знак коэффициента указывает направление связи, модуль – ее силу)

Fig. 1. Correlation matrix heatmap

(T, N – categories according to the TNM staging system (higher T values indicate greater depth of invasion); Alb0, Alb1, Alb5 – serum albumin levels (g/L): preoperative, postoperative day 1 (POD1), and postoperative day 5 (POD5), respectively; OpTime – operation time (min); NLR0, NLR1, NLR5 – neutrophil-to-lymphocyte ratio: preoperative, POD1, and POD5 respectively; Male – gender (1 – male, 0 – female); BMI – body mass index (kg/m²); Right – surgical site (1 – right hemicolectomy, 0 – left hemicolectomy); Leak – anastomotic leakage (1 – yes, 0 – no); coefficients represent Pearson pairwise correlation coefficients calculated using the pairwise complete observations method (all available non-empty observations were used for each pair of features); the sign of the coefficient indicates the direction of the relationship, while its absolute value represents its strength)

Табл. 5 представляет результаты многоуровневого логистического регрессионного анализа, проведенного для оценки факторов, влияющих на риск развития несостоятельности анастомоза.

Основной целью модели было выявление значимых предикторов осложнений с учетом возможных случайных эффектов возрастной

категории. В их числе оказались низкий дооперационный уровень альбумина: на каждый 1 г/л риск снижался (OR 0,84; 95 % ДИ 0,72–0,98; p=0,023), и сторона операции: правосторонняя гемиколэктомия ассоциировалась с меньшей вероятностью несостоятельности по сравнению с левосторонней (OR 0,30; 95 % ДИ 0,10–0,91; p=0,033). Отме-

чена пограничная тенденция к росту риска при увеличении категории Т (OR 2,69; 95 % ДИ 0,99–7,33; $p=0,053$), а также для альбу-

мина на 1-е сут ($p=0,078$) и NLR на 1-е сут ($p=0,081$). Прочие переменные статистически значимого влияния не показали.

Таблица 5
Table 5

Результаты многомерной логистической регрессии
Results of Multivariate Logistic Regression

Показатель Parameter	Coefficient	Std. Error	OR	95 % ДИ (low –high) 95 % CI	p-value
Т (категория) T (category)	0,99	0,511	2,69	0,99–7,33	0,053
Альбумин до операции, г/л Albumin before surgery, g/l	-0,173	0,076	0,84	0,72–0,98	0,023
Альбумин на 5 сут, г/л Albumin, Day 5, g/l	-0,041	0,054	0,96	0,86–1,07	0,448
Время операции, мин Operation time, min	0,005	0,005	1,0	1,00–1,01	0,322
NLR на 5-е сут NLR, Day 5	0,049	0,042	1,05	0,97–1,14	0,242
Альбумин на 1-е сут, г/л Albumin, Day 1, g/l	-0,111	0,063	0,9	0,79–1,01	0,078
N (категория) N (category)	-0,288	0,36	0,75	0,37–1,52	0,423
Пол (муж.) Sex (male)	0,635	0,493	1,89	0,72–4,96	0,198
NLR на 1-е сут NLR, Day 1	0,037	0,021	1,04	1,00–1,08	0,081
NLR до операции NLR, before surgery	-0,052	0,123	0,95	0,75–1,21	0,675
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	-0,054	0,053	0,95	0,85–1,05	0,309
Правосторонняя vs Левосторонняя Left vs Right	-1,219	0,571	0,3	0,10–0,91	0,033

Для оценки качества модели была построена ROC-кривая (рис. 2).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,879, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности модели.

Таким образом, выявлена независимая связь: правосторонняя гемиколэктомия ассоциировалась с меньшей вероятностью развития

НМА по сравнению с левосторонней (OR 0,30; 95 % ДИ 0,10–0,91; $p=0,033$), как и более высокий дооперационный альбумин (OR 0,84 на 1 г/л; 95 % ДИ 0,72–0,98; $p=0,023$). Отмечены пограничные тенденции для более высокой категории Т ($p=0,053$), альбумина на 1-е сут ($p=0,078$) и NLR на 1-е сут ($p=0,081$).

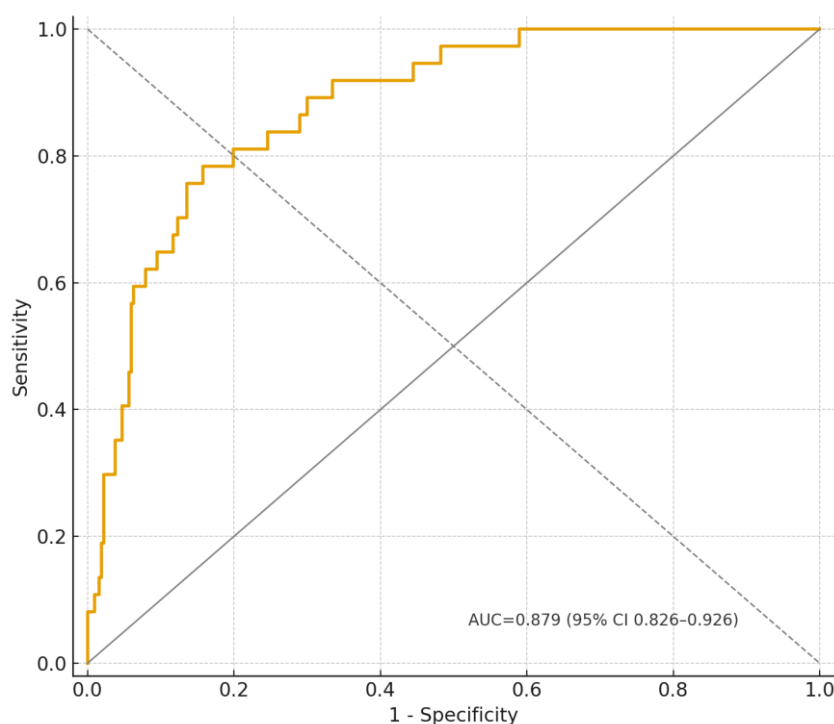


Рис. 2. ROC-анализ модели

Fig. 2. ROC analysis

Обсуждение. В наше исследование включены 354 пациента: правосторонняя гемиколэктомия выполнена у 278 (78,5 %) чел., левосторонняя – у 76 (21,5 %) чел. Такое распределение соответствует текущим эпидемиологическим трендам. В ретроспективных когортных исследованиях и обзорах последних доля правосторонних вмешательств стабильно выше, чем левосторонних. Это подтверждается свежими исследованиями иностранных коллег [7].

Данные литературы о связи стороны резекции и частоты несостоятельности межкишечного анастомоза неоднозначны. Так, Veugie et al. на основе многоцентрового исследования, включившего 1 750 случаев, показали, что частота НМА была существенно ниже при правосторонней колэктомии (1,35 %, 7 из 520), чем при левосторонней (5,20 %, 64 из 1 230; $p < 0,0001$) [2]. Однако другие работы демонстрируют более сбалансированные результаты. Например, австралийские коллеги заявляют, что частота НМА после правосторонней гемиколэктомии сопоставима с показателями при левосторонних резекциях и не выделяется как однозначно меньшая [8].

По нашим данным, частота развития несостоятельности межкишечного анастомоза зависела от стороны вмешательства: НМА была зарегистрирована у 6,6 % пациентов после левосторонней гемиколэктомии и у 2,2 % после правосторонней ($p = 0,033$; OR 0,30 (95 % ДИ 0,10–0,91)).

30-дневная послеоперационная смертность была низкой и статистически не различалась между группами: 1,1 % (3 из 278) после правосторонней и 1,3 % (1 из 76) после левосторонней гемиколэктомии ($p > 0,05$). Тяжелые осложнения (по классификации Clavien – Dindo – IVA–V) отмечены в 9 (3,2 %) случаях после правосторонних резекций и в 3 (3,9 %) случаях после левосторонних. Основными причинами тяжелых исходов являлись послеоперационная пневмония, острый коронарный синдром и септические осложнения, в т.ч. связанные с несостоятельностью анастомоза [9]. Стоит отметить, что развитие сепсиса остается одним из ключевых факторов неблагоприятных исходов у пожилых больных. В то же время стандартизированная диагностика и градация НМА, ранняя лабораторная стратификация и своевременное выявление НМА

способствуют снижению летальности при плановых операциях по поводу КРР [10].

Современные статистические подходы и методы проектирования клинических исследований позволяют более четко разграничить влияние стороны оперативного вмешательства и нутритивного статуса на результат лечения и влияние сопутствующих факторов, обеспечивая тем самым выявление действительно независимых предикторов несостоятельности анастомоза и неблагоприятных исходов [11]. В нашей многофакторной модели такими предикторами оказались низкий дооперационный уровень альбумина и левая сторона операции, что согласуется с данными современных исследований, где оба этих параметра рассматриваются как ключевые факторы риска развития НМА и повышения летальности [12].

В данной работе мы осознанно ограничили сравнение двумя основными типами гемиколэктомий – правосторонней и левосторонней. Такой подход позволяет исключить влияние анатомо-технических различий между сегментами ободочной кишки и обеспечить сопоставимость по объему и онкологической радикальности вмешательства. Включение сегментарных резекций или тотальных колэктомий привело бы к гетерогенности выборки: эти операции отличаются не только длиной резецируемого участка и васкуляриза-

цией, но и частотой формирования колоректального анастомоза, который имеет существенно более высокий риск развития несостоятельности. Сопоставление именно правой и левой гемиколэктомии позволяет анализировать пациентов с близкими показаниями и техниками вмешательства, что снижает селекционное смещение и делает группы более однородными по хирургическим параметрам, условиям анастомозирования и послеоперационному ведению.

Заключение. Правосторонняя гемиколэктомия сопровождалась достоверно меньшей частотой развития несостоятельности межкшечного анастомоза по сравнению с левосторонней (2,2 % против 6,6 %; $p=0,033$). Независимыми предикторами несостоятельности в многофакторной модели стали низкий дооперационный уровень сывороточного альбумина и левая сторона вмешательства. ROC-анализ показал высокую дискриминационную способность модели ($AUC=0,879$), что подтверждает надежность полученных результатов. Частота тяжелых осложнений и 30-дневная летальность оставались низкими и сопоставимыми между группами. Полученные данные подчеркивают значение оценки нутритивного статуса в предоперационном периоде и подтверждают более благоприятный профиль безопасности правосторонней гемиколэктомии при колоректальном раке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тонеев Е.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Прохоров Д.Д., Белоногов Н.И., Асанов Б.М., Шагаева А.И.

Статистическая обработка данных: Тонеев Е.А., Корымасов Е.А., Белоногов Н.И., Асанов Б.М.

Анализ и интерпретация данных: Прохоров Д.Д., Корымасов Е.А., Белоногов Н.И.

Написание и редактирование текста: Тонеев Е.А., Прохоров Д.Д., Шагаева А.И.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 276. ISBN: 978-5-85502-298-8.
2. Veyrie N., Ata T., Muscari F., Couchard A.C., Msika S., Hay J.M., Fingerhut A., Dziri C., French Associations for Surgical Research. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer:

- prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg.* 2007; 205 (6): 785–793. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.284.
3. *Masoomi H., Buchberg B., Dang P., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J.* Outcomes of right vs. left colectomy for colon cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15 (11): 2023–2028. DOI: 10.1007/s11605-011-1655-y.
 4. *Asghari-Jafarabadi M., Wilkins S., Plazzer J.P.* Prognostic factors and survival disparities in right-sided versus left-sided colon cancer. *Sci Rep.* 2024; 14: 12306. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63143-3>.
 5. *Куликов В.Д., Данилова Л.А., Прохоров Д.Д.* База данных гемиколэктомий выполненных в региональном онкологическом диспансере за трехлетний период: заявка № 2024622107 от 16.05.2024; свидетельство о государственной регистрации № 2024622330 РФ.
 6. *Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022; 12 (3s2): 401–454.
 7. *Kuliavas J., Marcinkevičiūtė K., Baušys A., Bičkaitė K., Baušys R., Abeciūnas V., Degutytė A.E., Kryžauskas M., Stratilaitovaitė E., Dulskas A., Poškus T., Strupas K.* Short- and long-term outcome differences between patients undergoing left and right colon cancer surgery: cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2024; 39 (1): 66. DOI: 10.1007/s00384-024-04623-w.
 8. *Koneru S., Reece M.M., Goonawardhana D., Chapuis P.H., Naidu K., Ng K.S., Rickard M.J.F.X.* Right hemicolectomy anastomotic leak study: a review of right hemicolectomy in the binational clinical outcomes registry (BCOR). *ANZ J Surg.* 2023; 93 (6): 1646–1651. DOI: 10.1111/ans.18337.
 9. *Kochi M., Hinoi T., Niitsu H., Ohdan H., Konishi F., Kinugasa Y., Kobatake T., Ito M., Inomata M., Yatsuoka T., Ueki T., Tashiro J., Yamaguchi S., Watanabe M., Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery.* Risk factors for postoperative pneumonia in elderly patients with colorectal cancer: a sub-analysis of a large, multicenter, case-control study in Japan. *Surg Today.* 2018; 48 (8): 756–764. DOI: 10.1007/s00595-018-1653-8.
 10. *Zaimi I., Sparreboom C.L., Lingsma H.F., Doornebosch P.G., Menon A.G., Kleinrensink G.J., Jeekel J., Wouters M.W.J.M., Lange J.F.; Dutch ColoRectal Audit Group.* The effect of age on anastomotic leakage in colorectal cancer surgery: A population-based study. *J Surg Oncol.* 2018; 118 (1): 113–120. DOI: 10.1002/jso.25108.
 11. *Tsalikidis C., Mitsala A., Mentonis V.I., Romanidis K., Pappas-Gogos G., Tsaroucha A.K., Pitiakoudis M.* Predictive Factors for Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: Where Are We and Where Are We Going? *Curr Oncol.* 2023; 30 (3): 3111–3137. DOI: 10.3390/curroncol30030236.
 12. *Litchinko A., Buchs N., Balaphas A., Toso C., Liot E., Meurette G., Ris F., Meyer J.* Score prediction of anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2024; 38 (4): 1723–1730. DOI: 10.1007/s00464-024-10705-1.

Поступила в редакцию 11.12.2025; принята 22.12.2025.

Авторский коллектив

Тонеев Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, врач – торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии имени В.И. Мидленко, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Прохоров Данил Дмитриевич – врач-хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; ассистент кафедры физиологии и патофизиологии 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: prokhrow143@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0827-0115>.

Корымасов Евгений Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист хирург и эндоскопист Министерства здравоохранения

Российской Федерации в Приволжском Федеральном округе, заведующий кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: kaf-hiripo@samamu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1875-572X>.

Белоногов Николай Иванович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии имени В.И. Мидленко, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: belniv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6064-9384>.

Асанов Баймурат Мусаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4602-1291>.

Шагаева Анися Ильдусовна – студентка 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: shagaeva.alesya@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-9362-5705>.

Образец цитирования

Тонеев Е.А., Прохоров Д.Д., Кормасов Е.А., Белоногов Н.И., Асанов Б.М., Шагаева А.И. Сравнительный анализ результатов резекции ободочной кишки по поводу колоректального рака в зависимости от стороны гемиколэктомии: данные Ульяновского областного клинического диспансера. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 60–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-60-72.

COMPARATIVE ANALYSIS OF COLON RESECTION RESULTS FOR COLORECTAL CANCER DEPENDING ON THE SIDE OF HEMICOLECTOMY: DATA FROM THE ULYANOVSK REGIONAL CLINICAL DISPENSARY

E.A. Toneev^{1,2}, D.D. Prokhorov^{1,2}, E.A. Korymasov³, N.I. Belonogov², B.M. Asanov², A.I. Shagaeva²

¹Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³Samara State Medical University, Samara, Russia

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer morbidity and mortality. In Russia, CRC accounts for approximately 10 % of all cancer cases and ranks third in the structure of cancer-related mortality, highlighting the priority of improving radical surgical treatment. Anastomotic leak (AL) remains a key complication of hemicolectomy for colorectal cancer directly affecting the clinical outcome.

Objective. The aim of the study is to conduct a comparative analysis of the incidence of anastomotic leak and the structure of postoperative complications after right and left hemicolectomy in patients with colorectal cancer.

Materials and Methods. The retrospective study included 354 patients who underwent surgery at the Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary in 2019-2024. The patients were divided into two groups: those with right hemicolectomy (n=278) and those with left hemicolectomy (n=76). Risk factors for anastomotic leak were analyzed using multivariable logistic regression.

Results. According to our data, the frequency of multivisceral resections was comparable between the groups: 8 of 76 cases (10.5 %) for left hemicolectomy and 26 of 278 (9.4 %) for right hemicolectomy. The vast majority of operations in both groups were performed without a multiorgan component: 68 of 76 (89.5 %) and 252 of 278 (90.6 %), respectively. The differences were not statistically significant (χ^2 , $p=0,930$). Anastomotic leak was noted in 2.2 % of patients after right hemicolectomy and in 6.6 % after left hemicolectomy ($p=0.033$). Low preoperative albumin levels (OR 0.84; $p=0.023$) and the side of surgery

(OR 0.30; $p=0.033$) were identified as independent predictors of the complication. ROC analysis demonstrated high predictive accuracy of the model (AUC=0.879).

Conclusion. Right hemicolectomy is characterized by a lower incidence of anastomotic leak compared to left hemicolectomy. A low serum albumin level is a significant predictor of complications. This fact highlights the importance of preoperative assessment and correction of the patient's nutritional status.

Key words: colorectal cancer, hemicolectomy, anastomotic leak, albumin, surgical complications, logistic regression, ROC analysis.

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

Author contributions

Research concept and design: Toneev E.A.

Literature search, participation in the study, data collection: Prokhorov D.D.,

Belonogov N.I., Asanov B.M., Shagaeva A.I.

Statistical data processing: Toneev E.A., Korymasov E.A., Belonogov N.I., Asanov B.M.

Data analysis and interpretation: Prokhorov D.D., Korymasov E.A., Belonogov N.I.

Text writing and editing: Toneev E.A., Prokhorov D.D., Shagaeva A.I.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii; 2024. 276. ISBN: 978-5-85502-298-8 (in Russian).
2. Veyrie N., Ata T., Muscari F., Couchard A.C., Msika S., Hay J.M., Fingerhut A., Dziri C.; French Associations for Surgical Research. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg.* 2007; 205 (6): 785–793. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.284.
3. Masoomi H., Buchberg B., Dang P., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J. Outcomes of right vs. left colectomy for colon cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15 (11): 2023–2028. DOI: 10.1007/s11605-011-1655-y.
4. Asghari-Jafarabadi M., Wilkins S., Plazzer J.P. Prognostic factors and survival disparities in right-sided versus left-sided colon cancer. *Sci Rep.* 2024; 14: 12306. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63143-3>.
5. Kulikov V.D., Danilova L.A., Prokhorov D.D. *Baza dannykh gemikolektomiy vypolnennykh v regional'nom onkologicheskom dispansere za trekhletniy period* [Database for hemicolectomies performed in a regional oncology dispensary over a three-year period]: Application No. 2024622107, May 16, 2024; RF State Registration Certificate No. 2024622330 (in Russian).
6. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka obodochnoy kishki, rektosigmoidnogo soedineniya i pryamoy kishki [Practical recommendations for the drug treatment of colon, rectosigmoid junction, and rectum cancers]. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO.* 2022; 12 (3s2): 401–454. (in Russian).
7. Kuliavas J., Marcinkevičiūtė K., Baušys A., Bičkaitė K., Baušys R., Abeciūnas V., Degutytė A.E., Kryžauskas M., Stratilatovas E., Dulskas A., Poškus T., Strupas K. Short- and long-term outcome differences between patients undergoing left and right colon cancer surgery: cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2024; 39 (1): 66. DOI: 10.1007/s00384-024-04623-w.
8. Koneru S., Reece M.M., Goonawardhana D., Chapuis P.H., Naidu K., Ng K.S., Rickard M.J.F.X. Right hemicolectomy anastomotic leak study: a review of right hemicolectomy in the binational clinical outcomes registry (BCOR). *ANZ J Surg.* 2023; 93 (6): 1646–1651. DOI: 10.1111/ans.18337.
9. Kochi M., Hinoi T., Niitsu H., Ohdan H., Konishi F., Kinugasa Y., Kobatake T., Ito M., Inomata M., Yatsuoka T., Ueki T., Tashiro J., Yamaguchi S., Watanabe M.; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Risk factors for postoperative pneumonia in elderly patients with colorectal cancer: a sub-analysis of a large, multicenter, case-control study in Japan. *Surg Today.* 2018; 48 (8): 756–764. DOI: 10.1007/s00595-018-1653-8.

10. Zaimi I., Sparreboom C.L., Lingsma H.F., Doornebosch P.G., Menon A.G., Kleinrensink G.J., Jeekel J., Wouters M.W.J.M., Lange J.F.; Dutch ColoRectal Audit Group. The effect of age on anastomotic leakage in colorectal cancer surgery: A population-based study. *J Surg Oncol.* 2018; 118 (1): 113–120. DOI: 10.1002/jso.25108.
11. Tsalikidis C., Mitsala A., Mentonis V.I., Romanidis K., Pappas-Gogos G., Tsaroucha A.K., Pitiakoudis M. Predictive Factors for Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: Where Are We and Where Are We Going? *Curr Oncol.* 2023; 30 (3): 3111–3137. DOI: 10.3390/curroncol30030236.
12. Litchinko A., Buchs N., Balaphas A., Toso C., Liot E., Meurette G., Ris F., Meyer J. Score prediction of anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2024; 38 (4): 1723–1730. DOI: 10.1007/s00464-024-10705-1.

Received December 11, 2025; accepted December 22, 2025.

Information about the authors

Toneev Evgeniy Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Thoracic Surgeon, Surgical Department of Thoracic Oncology, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Associate Professor, Chair of Hospital Surgery named after V.I. Midlenko, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42, e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Prokhorov Danil Dmitrievich, Surgeon, Surgical Department of Thoracic Oncology, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Assistant Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: prokhrow143@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0827-0115>.

Korymasov Evgeniy Anatolevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist Surgeon and Endoscopist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District; Head of the Chair of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara Chapaevskaya St., 89; e-mail: kaf-hiripo@samamu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1875-572X>.

Belonogov Nikolay Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery named after V.I. Midlenko, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: belniv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6064-9384>.

Asanov Baymurat Musaevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4602-1291>.

Shagaeva Anisya Il'dusovna, Student, Medical Faculty, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: shagaeva.alesya@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-9362-5705>.

For citation

Toneev E.A., Prokhorov D.D., Korymasov E.A., Belonogov N.I., Asanov B.M., Shagaeva A.I. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov rezektsii obodochnoy kishki po povodu kolorektal'nogo raka v zavisimosti ot storony gemikolektomii: dannye Ulyanovskogo oblastnogo klinicheskogo dispansera [Comparative analysis of colon resection results for colorectal cancer depending on the side of hemicolectomy: data from the Ulyanovsk Regional Clinical Dispensary]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2026; 1: 60–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-60-72 (in Russian).

УДК 616.33-006.6-089.87:616.329+616.343-089
DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-73-87

СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЗОФАГОЕЮНОАНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ГАСТРЭКТОМИИ: ТЕХНИКА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Е.А. Тонеев^{1,2}, Н.А. Берестов², Д.Д. Прохоров^{1,2}, Е.В. Полякова^{1,2},
А.А. Мартынов¹, Б.М. Асанов²

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Рак желудка остается одной из ведущих причин онкологической смертности, а успешность реконструктивного этапа тотальной гастрэктомии во многом определяет ближайшие и отдаленные результаты лечения. Одним из наиболее ответственных моментов является формирование эзофагоюноанастомоза (ЭЕА), частота несостоятельности которого достигает 2–10 %, что напрямую влияет на летальность и качество жизни пациентов. Несмотря на развитие механических способов анастомозирования ручные методики сохраняют актуальность благодаря лучшей адаптации слизистой и меньшему риску рефлюкс-эзофагита.

Цель. Оценить непосредственные хирургические и функциональные результаты предложенной техники ручного формирования эзофагоюноанастомоза после тотальной гастрэктомии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование с участием 74 пациентов, оперированных в ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска в период с 01.01.2019 по 01.09.2025. Всем больным выполнена тотальная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 и реконструкцией по Ру. ЭЕА формировали ручным способом, применяя рассасывающуюся нить ПГА 3-0, по оригинальной методике с инвагинацией линии швов. Оценивались интраоперационные и послеоперационные показатели, осложнения по Clavien – Dindo, а также функциональные результаты (рентгенологические, эндоскопические и сцинтиграфические данные).

Результаты. Среднее время наложения ЭЕА составило 34,7±7,9 мин, частота осложнений IIIb–V степени по Clavien – Dindo – 6,8 %. При эндоскопическом контроле через 6 мес. признаки эзофагита выявлены у 54,1 % пациентов, через 12 мес. – у 36,5 %, при этом клинически значимые формы (LA C–D) – у 4,1 %. Сцинтиграфия с технецием-99m у 5 больных не выявила признаков дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Несостоятельности анастомоза не зарегистрировано.

Выводы. Предложенный способ ручного формирования эзофагоюноанастомоза обеспечивает высокую герметичность, минимизирует риск развития несостоятельности и рефлюкс-эзофагита, отличается технической воспроизводимостью и экономической целесообразностью. Полученные результаты подтверждают надежность и функциональную состоятельность метода при тотальной гастрэктомии.

Ключевые слова: рак желудка, тотальная гастрэктомия, эзофагоюноанастомоз, ручной анастомоз, реконструкция по Ру, рефлюкс-эзофагит, Clavien – Dindo.

Введение. Рак желудка по-прежнему является одной из ведущих причин онкологической смертности, а хирургическое лечение продолжает играть ключевую роль в достижении благоприятных онкологических исходов. Тотальная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 остается рутинной практикой в специализированных центрах, однако успешность реконструк-

тивного этапа во многом определяет как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения. Даже при соблюдении стандартов формирования эзофагоюноанастомоза (ЭЕА) является источником серьезных рисков: частота несостоятельности варьирует в пределах 2–10 %, но именно она ассоциирована с ростом летальности и ухудшением качества жизни [1–3].

В настоящий момент предложены многочисленные варианты формирования ЭЕА – механические, ручные и комбинированные [4, 5]. Механические анастомозы имеют преимущество в воспроизводимости и непродолжительном времени формирования, но отмечаются проблемы с адаптацией слизистой, что впоследствии приводит к развитию стриктур или, ввиду отсутствия клапанного механизма, к стойкому рефлюкс-эзофагиту [6–8]. На практике выбор техники обусловлен анатомическими особенностями пациента, опытом хирургической бригады и требованиями к функциональному результату [9, 10].

Таким образом, несмотря на развитие механических способов анастомозирования, ручной способ формирования ЭЕА остается актуальным [11].

Цель исследования. Оценить непосредственные хирургические и функциональные результаты применения предложенной техники ручного формирования эзофагоэноанастомоза после тотальной гастрэктомии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование историй болезни пациентов, оперированных в ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер (г. Ульяновск). В анализ включали последовательные наблюдения за период с 01.01.2019 по 01.09.2025.

Все операции выполнялись в объеме тотальной гастрэктомии с реконструкцией по Ру и лимфодиссекцией D2.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и получило одобрение локального этического комитета (протокол № 12 от 10.01.2025).

Изучались обезличенные данные; все пациенты подписали информированное согласие на хирургическое лечение и последующее использование клинической информации.

Критерии включения были следующими: выполнение оперативного вмешательства в объеме тотальной гастрэктомии, гистологически подтвержденные аденокарциномы желудка, возраст пациентов от 18 до 85 лет, отсутствие отдаленных метастазов, а также наличие подписанного информированного согласия.

Критериями исключения явились проведение оперативного вмешательства в экстренном порядке, анестезиологический риск IV-V по классификации ASA, ранее перенесенные операции на желудке, а также отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения R версии 4.2.2. и StatTech v. 4.1.2 (ООО «Статтех», Россия).

Формирование анастомоза выполнялось с применением рассасывающейся плетеной нити ПГА 3-0 («МиМ», Россия) атравматической иглой следующим образом.

После выполнения гастрэктомии и лимфодиссекции D2 осуществлялось формирование Ру-петли. Петля тощей кишки пересекается в 20–25 см от связки Трейца. Далее с учетом архитектоники формируется мобильная Ру-петля длиной 60 см. После выбора длины кишки формируется межкишечный анастомоз «бок в бок». При отсечении желудка от пищевода на последний накладывается зажим Сатинского. Пищевод пересекается сначала циркулярно – адвентиция и мышечный слой, далее, после его сокращения, одним движением отсекается подслизисто-слизистый слой. Затем Ру-петлю проводят через мезоколон в бессосудистой зоне – начинается формирование ЭЕА. На расстоянии 2–3 см от заглушенной части тонкой кишки накладываются 2 шва, соединяющие тонкую кишку и боковые части пищевода проксимальнее зажима Сатинского (рис. 1, 2).

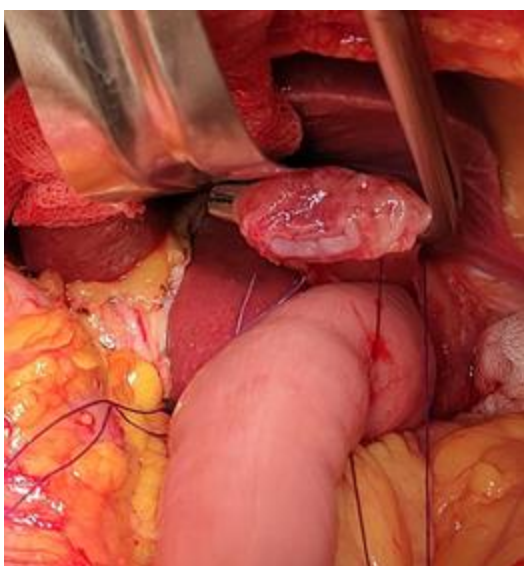


Рис. 1. Наложение 2 швов проксимальнее зажима Сатинского

Fig. 1. Application of two sutures proximal to the Satinsky clamp

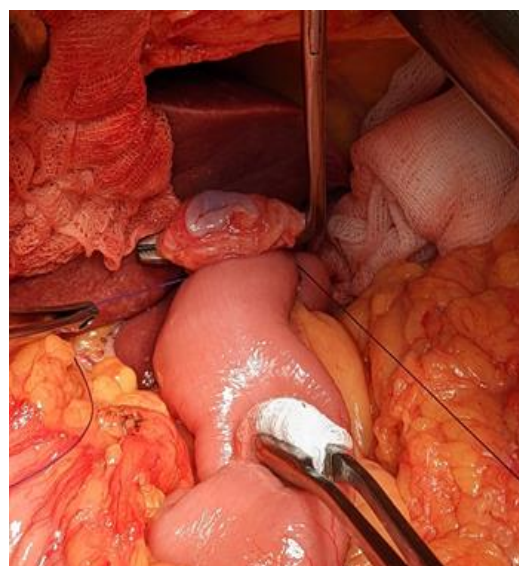


Рис. 2. Вид анастомоза после затягивания 2 швов

Fig. 2. Anastomosis after tightening two sutures

В 3–4 мм от линии первого ряда делается рассечение передней (противобрыжечной)

стенки тонкой кишки размером около 5–7 мм (рис. 3).



Рис. 3. Рассечение передней стенки тонкой кишки

Fig. 3. Incision of the small intestine anterior wall

Формирование второго ряда задней губы анастомоза осуществляется посредством наложения 5 узловых швов, захватывающих все слои соединяемых органов. Вкол иглы производится со стороны слизистой оболочки тонкой кишки, выкол – со стороны слизистой

оболочки пищевода, что обеспечивает инверсию шва. Первый стежок локализуется за латеральным «углом» анастомотического отверстия со стороны кишки. Описанная техника позволяет расположить все узлы в просвете кишки (рис. 4).

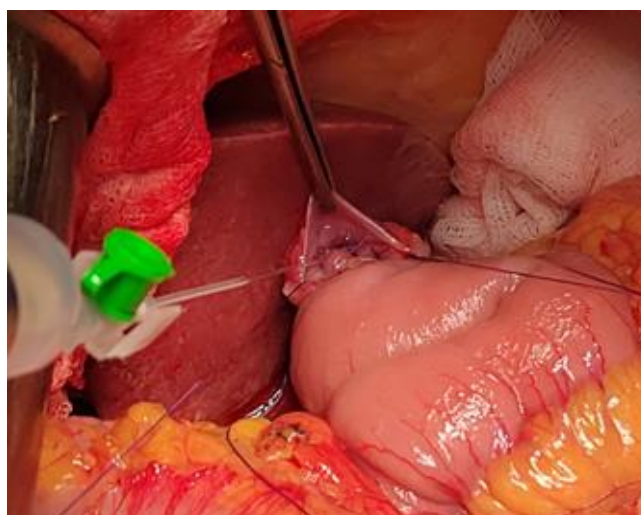


Рис. 4. Вид узлов после окончания формирования задней губы анастомоза

Fig. 4. Knots after completing the posterior wall of the anastomosis

После завершения наложения швов второго ряда задней губы анастомоза формируются два «переходных» шва, соединяющих заднюю и переднюю стенки анастомоза. Вкол

иглы осуществляется со стороны слизистой оболочки тонкой кишки, выкол – со стороны слизистой оболочки пищевода (рис. 5).

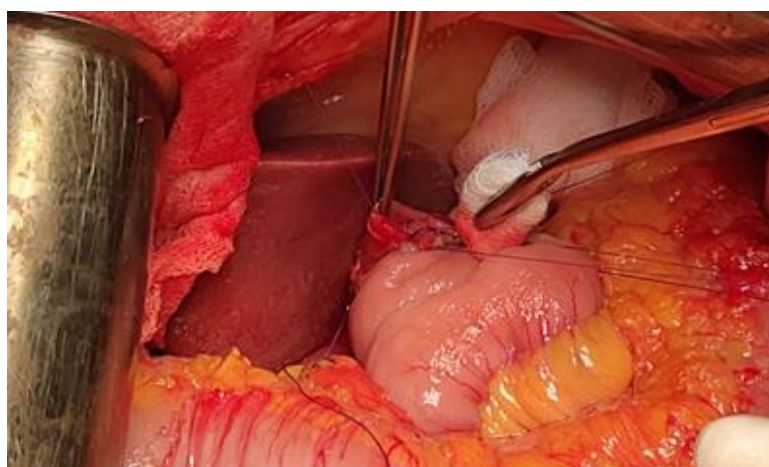


Рис. 5. Вид швов, соединяющих заднюю и переднюю стенки анастомоза

Fig. 5. Sutures connecting the posterior and anterior walls of the anastomosis

После фиксации «переходных» швов начинается формирование передней стенки анастомоза. Каждый стежок выполняется следующим образом. Вкол иглы осуществляется со стороны серозной оболочки тонкой кишки с выколом у края слизистой оболочки, что предотвращает инвагинацию слизистой в зону сопоставления пищевода и кишки. Затем вкол иглы выполняется со стороны слизистой оболочки пищевода на расстоянии

2–3 мм от края с последующим проксимальным смещением слизистой и выколом со стороны адвентиции (рис. 6). Обычно для формирования передней губы достаточно 3–4 швов. Швы временно фиксируются без затягивания. Перед окончательным затягиванием швов через анастомоз на глубину 3–4 см устанавливается назоинтестинальный зонд диаметром 24–26 Fr. Затягивание швов осуществляется над зондом.

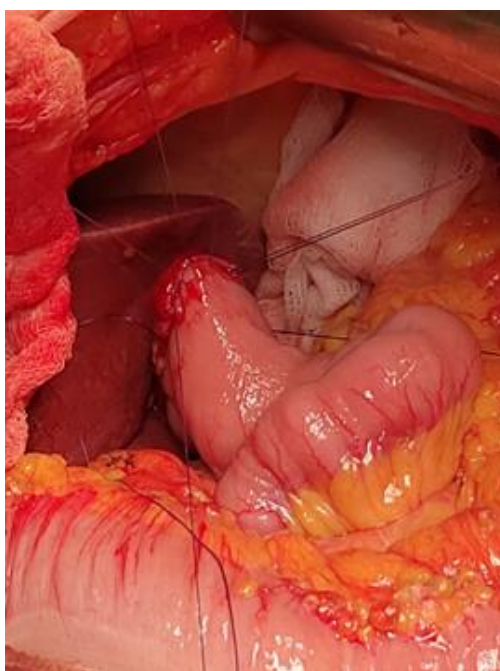


Рис. 6. Вид швов передней стенки перед затягиванием

Fig. 6. Anterior wall sutures before tightening

Завершающим этапом является инвагинация области анастомоза с использованием серозно-мышечных П-образных (салазочных) швов. Первый стежок накладывается на серозную оболочку тонкой кишки параллельно ее продольной оси, второй – перпендикулярно оси пищевода, а третий – снова параллельно оси тонкой кишки. Последовательное затяги-

вание швов приводит к инвагинации области анастомоза (рис. 7). В случае затруднений при затягивании швов и недостаточной инвагинации рекомендуется аккуратное мануальное давление на область анастомоза для облегчения ее погружения под П-образный шов. После проверки на герметичность назоинтестинальный зонд удаляется.

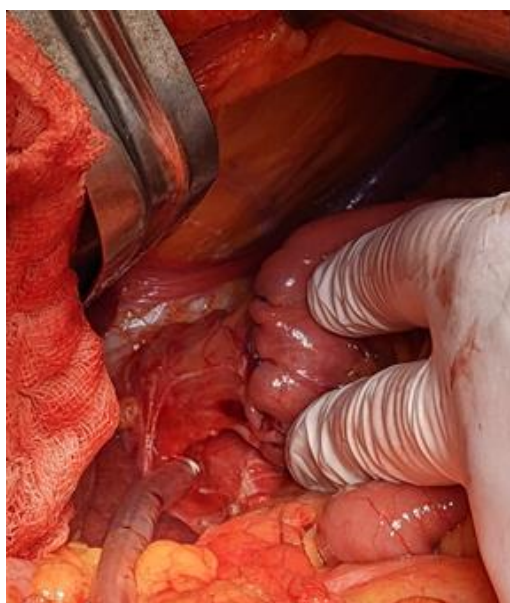


Рис. 7. Последовательное затягивание швов, инвагинация зоны анастомоза

Fig. 7. Sequential suture tightening and anastomosis invagination

Для оценки функциональных результатов 35 пациентам из выборки было выполнено рентгенологическое исследование проходимости пищевода с рентгенконтрастным веществом, а 5 пациентам – скintiграфия с технецием-99m. Степень тяжести послеоперационных осложнений, возникших в течение первых 30 сут после операции, определялась по классификации Clavien – Dindo. Для оценки отдаленных результатов лечения проводилась эзофагогастроуденоскопия с верификацией данных по Лос-Анджелесской классификации.

Результаты. В исследование включены 74 пациента, которым выполнена тотальная гастрэктомия с D2-лимфодиссекцией и формирова-

нием эзофагоэюноанастомоза ручным способом по предложенной методике, на которую получен патент РФ [12]. Интраоперационная проба на герметичность в отдельных случаях требовала усиления линии шва дополнительными серозно-мышечными швами. В раннем послеоперационном периоде несостоятельности анастомоза не зарегистрировано (0 %).

Клинико-демографические показатели исследуемых пациентов представлены в табл. 1, клинические и онкологические параметры оперативного лечения – в табл. 2, послеоперационные осложнения – в табл. 3, результаты эндоскопической оценки зоны анастомоза через 6 и 12 мес. – в табл. 4.

Таблица 1
Table 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов
Clinical and demographic parameters of patients

Показатель Parameter	Значение Value	
Возраст, лет, M±SD Age, years old, M±SD	61,8±12,2	
Пол / Gender	Мужчины Males, n (%)	48 (64,9)
	Женщины, n (%) Females, n (%)	26 (35,1)
Степень риска по ASA ASA risk score	II–III, n (%)	68 (91,9)
	I, n (%)	6 (8,1)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes Mellitus, n (%)	6 (8,1)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Ischemic Heart Disease, n (%)	20 (27)	
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertension, n (%)	43 (58,1)	
Индекс Чарльсона, M±SD Charlson Index, M±SD	1,8±0,4	
ИМТ, M±SD BMI, M±SD	26,1±4,6	
Локализация опухоли Tumor localization	Дистальный отдел желудка, n (%) Distal stomach, n (%)	37 (50)
	Тело желудка, n (%) Gastric body, n (%)	15 (20,3)
	Кардиальный отдел желудка (Siewert III), n (%) Gastric cardia (Siewert III), n (%)	22 (29,7)

Стадия TNM TNM stage	T1, n (%)	3 (4,1),
	T2, n (%)	4 (5,4),
	T3a, n (%)	28 (37,8)
	T3b, n (%)	21 (28,4)
	T4b, n (%)	10 (13,5)
	T4b, n (%)	8 (10,8)
	N0, n (%)	30 (40,5)
	N1, n (%)	22 (29,7)
	N2, n (%)	20 (27,1)
	N3, n (%)	2 (2,7)
	M0, n (%)	74 (100)
M1, n (%)	0	
Получили 4 курса неoadъювантной полихимиотерапии, n (%) Patients who underwent four courses of neoadjuvant polychemotherapy, n (%)		65 (87,8)

Таблица 2
Table 2

Клинические и онкологические параметры оперативного лечения
Clinical and oncological parameters of surgical treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Время операции, мин, M±SD Operation time, min, M±SD	224,8±29,4
Кровопотеря, мл, M±SD Blood loss, ml, M±SD	318,7±88,9
Время формирования ЭЕА, мин, M±SD Esophagojejunal anastomosis formation time, min, M±SD	34,7±7,9
Удаленные лимфоузлы, абс., Me [Q1; Q3] Lymph nodes removed, abs., Me [Q1; Q3]	29 [23;37]

Таблица 3
Table 3

Послеоперационные исходы (30 сут) по Clavien – Dindo, n (%)
30-day postoperative outcomes according to the Clavien – Dindo classification, n (%)

Показатель Parameter	Значение Value
Grade 0-I	56 (75,7)
Grade II	10 (13,5)
Grade IIIa	3 (4)
Grade IIIb	2 (2,7)
Grade IVa	2 (2,7)
Grade IVb	0 (0)
Grade V	1 (1,4)
Grade II-V	18 (24,3)

Таблица 4
Table 4

Результаты эндоскопического исследования (LA-классификация), n (%)

Endoscopic findings (LA classification), n (%)

Показатель Parameter	Значение Value
Через 6 мес. 6-month follow-up	
N (норма / norm)	34 (45,9)
LA A	21 (28,4)
LA B	12 (16,2)
LA C	5 (6,8)
LA D	2 (1,4)
Любые изменения A–D Any changes A–D	40 (54,1)
Клинически значимые C–D Clinically significant C–D	7 (9,5)
Через 12 мес. 12-month follow-up	
N (норма / norm)	41 (55,4)
LA A	15 (20,3)
LA B	8 (10,8)
LA C	3 (4,1)
LA D	0 (0)
Любые изменения A–D Any changes A–D	27 (36,5)
Клинически значимые C–D Clinically significant C–D	3 (4,1)

При оценке эндоскопических данных через 6 и 12 мес. отмечается снижение частоты и степени эзофагита, что свидетельствует о благоприятном течении послеоперационного периода.

Для оценки функционального заброса желчи выборочно проведена сцинтиграфия с технецием-99m. Ни у одного из 5 пациентов не было обнаружено признаков заброса.

На рис. 8 можно видеть зоны накопления желчи, обозначенные оранжевым цветом (1), и сине-фиолетовое «рассеивание» (2) препарата при сцинтиграфии, которые не распространились выше зоны анастомоза, что демонстрирует его антирефлюксные свойства.

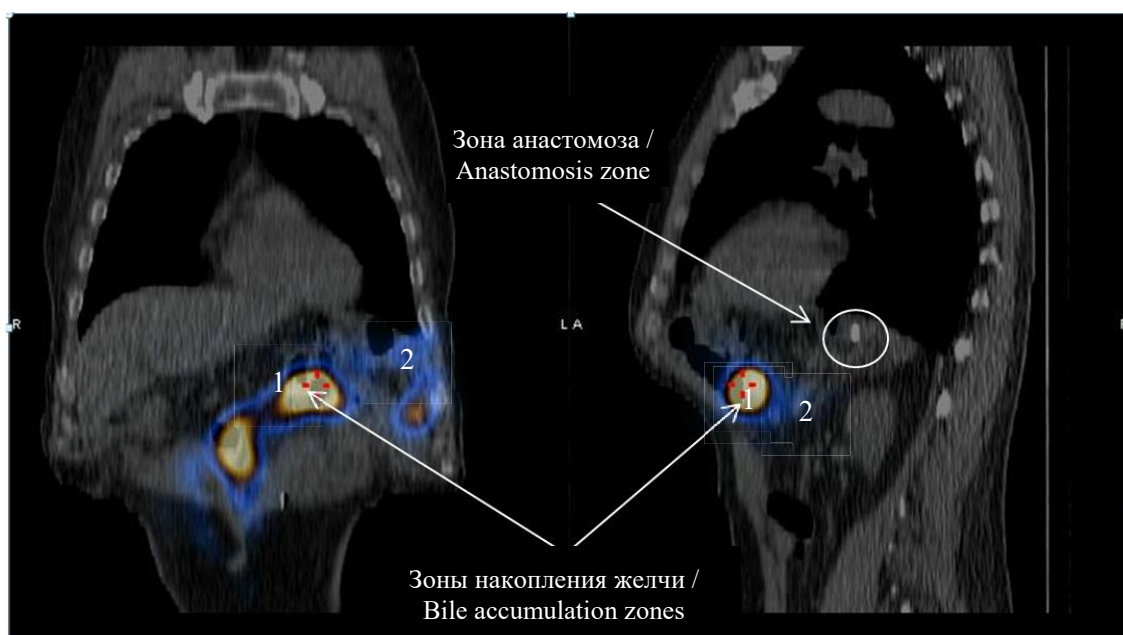


Рис. 8. Проведение сцинтиграфии: 1 – зоны накопления желчи, 2 – зоны рассеивания препарата

Fig. 8. Scintigraphy: 1 – bile accumulation zones, 2 – drug dispersion zones

Дополнительно для оценки состоятельности и функционального статуса ЭЕА проведена рентгенография с водорастворимым контрастом на 7–10-е сут после оперативного лечения (рис. 9). В анализ было включено 35 пациентов.

Во всех случаях контрастная взвесь свободно проходила через анастомоз без задержек и признаков анастомозита. При повышении внутрибрюшного давления на вдохе рефлюкса контрастного вещества не отмечено.



Рис. 9. Рентгенография пациента на 8-е сут после оперативного лечения, Снимок сделан на вдохе

Fig. 9. Patient's X-ray, postoperative day 8. The image was taken while inhaling

Обсуждение. Формирование ЭЕА после тотальной гастрэктомии остается одним из наиболее важных этапов вмешательства, так как определяет частоту развития послеоперационных осложнений и качество жизни пациентов. На сегодняшний день описано множество техник наложения ЭЕА, каждая из которых имеет как преимущества, так и ограничения [4, 5]. Основные проблемы, требующие решения, – это профилактика несостоятельности швов и рефлюкс-эзофагита, а также обеспечение адекватной проходимости анастомоза.

Предложенный в настоящем исследовании способ формирования ЭЕА позволяет достичь прочного, герметичного и физиологически выгодного соединения за счет постепенного погружения линии шва в просвет кишки. Использование зонда во время затягивания швов способствует сохранению оптимального диаметра анастомоза и предотвращает его сужение.

Отсутствие развития несостоятельности анастомоза (0 %) и низкая частота осложнений IIIb-V степени по Clavien – Dindo (6,8 %) свидетельствуют о высокой надежности и воспроизводимости предложенного метода. Полученные показатели сопоставимы с опубликованными результатами для аппаратных и ручных анастомозов, где частота несостоятельности колеблется от 1,5 % до 7 % [1–3]. Функциональные исходы характеризуются благоприятным антирефлюксным профилем. Доля пациентов без эндоскопических признаков эзофагита увеличилась с 45,9 % до 55,4 % за год наблюдения, а количество больных с клинически значимыми формами (LA C–D) не превышало 4,1 %. Эти результаты сопоставимы с данными специализированных центров, где при тщательном соблюдении техники наблюдаются незначительное число случаев несостоятельности и осложнения невысокой тяжести [13].

Дополнительным преимуществом метода является его техническая простота и возможность выполнения в условиях ограниченного доступа без необходимости применения дорогостоящих сшивающих аппаратов. За-

траты на нити ПГА на все этапы формирования анастомоза составили около 4 тыс. руб., тогда как стоимость циркулярного сшивающего аппарата достигает 35 тыс. руб. То есть имеет место экономия средств более чем в 8 раз [6, 14].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют устойчивую тенденцию к снижению частоты осложнений и улучшению функциональных исходов, что позволяет рассматривать предложенный способ как один из вариантов формирования ЭЕА после гастрэктомии.

Использование сцинтиграфии является информативным и неинвазивным методом оценки дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, позволяющим объективно подтвердить или исключить заброс желчи в просвет пищевода [15]. Именно желчные кислоты и панкреатические ферменты рассматриваются как основные повреждающие факторы, способствующие развитию рефлюкс-эзофагита после гастрэктомии.

Реконструкция пищеварительного тракта по типу Ру-петли традиционно считается антирефлюксной [16]. Однако, как показано в ряде исследований, она не обеспечивает полной защиты, а частота выявления желчного рефлюкса после гастрэктомии с реконструкцией по Ру составляет от 10 до 30 % случаев в зависимости от длины петли и техники анастомозирования [17, 18]. В проведенном исследовании полное устранение желчного рефлюкса подтверждено у 5 пациентов: по данным сцинтиграфии, распространения радиофармпрепарата выше уровня анастомоза не наблюдалось ни у одного из пяти исследованных пациентов.

Операционная эффективность метода остается клинически приемлемой: среднее время наложения анастомоза составило $34,7 \pm 7,9$ мин. Этот показатель выше, чем у механических способов, однако дополнительное время компенсируется контролем над слоями сшиваемых слизистых и воспроизводимой адаптацией подслизистого слоя, что обеспечивает более благоприятные условия для репарации [19, 20].

Заключение. Представленный способ формирования ЭЕА обеспечивает надежную герметичность, минимизирует риск развития несостоятельности и рефлюкс-эзофагита, а

также характеризуется технической воспроизводимостью. Он позволяет достигать приемлемых ближайших хирургических и отдаленных функциональных результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тонеев Е.А., Берестов Н.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Берестов Н.А., Мартынов А.А., Полякова Е.В.

Статистическая обработка данных: Тонеев Е.А., Асанов Б.М.

Анализ и интерпретация данных: Берестов Н.А., Прохоров Д.Д.

Написание и редактирование текста: Берестов Н.А., Тонеев Е.А.

Литература

1. Carboni F., Valle M., Federici O., Levi Sandri G.B., Garofalo A., Mascianà G., Santoro R. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy: an analysis of risk factors, management, and long-term results. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (25): 5682–5690.
2. Shaganti R., Kumar A., Subramanian S., Ponnusamy V., Rajendran S., Shanmugasundaram R. Factors associated with anastomotic leak following gastrectomy: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2024; 16 (5): e60315.
3. Kassis E.S., Kosinski A.S., Ross P. Jr., Koppes K.E., Donahue J.M., Daniel V.C. Anastomotic leakage after upper gastrointestinal surgery: incidence, risk factors, and management. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9 (Suppl 8): S807–S815.
4. Cabral F.C., de Paiva H.D., Yamaçake K.G., Ribeiro-Junior U., Cecconello I., Zilberstein B. Esophagojejunostomy after total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis comparing hand-sewn and stapled anastomosis. *Surgical Endoscopy*. 2022; 36 (10): 7491–7505.
5. Нерод С.Н., Лебедев А.С., Коваленко П.А., Стрельников А.А. Пищеводно-кишечный (-желудочный) анастомоз: опыт открытой онкохирургии и современные возможности видеозендоскопических технологий. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2023; 182 (6): 83–90.
6. McManus K.G., O'Hanlon D.M., McGuigan J.A., Parks T.G. Sutures, staplers, leaks and strictures: a review of 221 oesophagogastric anastomoses. *British Journal of Surgery*. 1990; 77 (10): 1163–1165.
7. Castro P.M.V., Lain V.J., Rodríguez-Santiago J.M., Cuesta M.A., Morales-Conde S., Martín-Fernández J. Hand-sewn versus stapler esophagogastric anastomosis after esophageal resection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Esophagus*. 2015; 2: 5.
8. Zhang Y., Li Q., Wang Y., Xu L. Comparison of circular and linear staplers for esophagojejunostomy after total gastrectomy: a retrospective analysis. *BMC Surgery*. 2022; 22 (1): 331.
9. Man J., Hrabe J. Anastomotic technique – how to optimize success and minimize leak rates. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021; 34 (6): 371–378.
10. Majewska K., Zemla P., Jabłońska B., Mrowiec S. Comparison of postoperative outcomes of hand-sewn versus stapled esophago-jejunal anastomosis during total gastrectomy for gastric cancer in 72 patients: a retrospective, single-center study in Poland. *Medical Science Monitor*. 2023; 29: e938759.
11. Honório F.C.C., Tustumi F., Pinheiro Filho J.E.L., Buuck Marques S.S., Glina F.P.A., Henriques A.C., Dias A.R., Waisberg J. Esophagojejunostomy after total gastrectomy: A systematic review and meta-analysis comparing hand-sewn and stapled anastomosis. *Journal of Surgical Oncology*. 2022; 126 (1): 161–167.
12. Тонеев Е.А., Фирсов А.А., Мартынов А.А., Кесян Э.А. Патент РФ № 2836347; 2025.
13. Huh Y.J., Lee H.J., Park J.H., Kim H.R., Kim Y.J., Choi S.H., Noh S.H. Comparison of functional outcomes of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy and total gastrectomy for upper-third early gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*. 2015; 15 (3): 191–199.

14. *Тонеев Е.А., Фирсов А.А., Кесян Э.А., Пикин О.В., Данилова Л.А., Мартынов А.А., Жинов А.В.* Ближайшие хирургические результаты гастрэктомий при раке желудка: опыт регионального онкологического центра. *Новости хирургии.* 2023; 31 (6): 502–512.
15. *Arnon-Sheleg E., Farraj M., Michael S., Mari A., Houry T., Sbeit W.* Modified hepatobiliary scintigraphy for the diagnosis of bile reflux in one-anastomosis gastric bypass surgery: a prospective multicenter study. *Obesity Surgery.* 2023; 33 (7): 1997–2004.
16. *Cai Z., Zhou Y., Wang C., Yin Y., Yin Y., Shen C., Yin X., Chen Z., Zhang B.* Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97 (20): e10823.
17. *Gallanis A.F., Bowden C., Sharma D., Rodriguez G.V., Lopez R., Payne C., Joyce S., Broesamle R., Blakely A.M., Hernandez J.M., Korman L., Heller T., Davis J.L.* Roux limb revision for recalcitrant bile reflux after total gastrectomy. *Surgery.* 2025; 181: 109214.
18. *Collard J.M., Romagnoli R.* Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux. *The American Journal of Surgery.* 2000; 179 (4): 298–303.
19. *Neutzling C.B., Forgione P., Garcia-Granero E.* The science of anastomotic healing. *Colorectal Disease.* 2022; 24 (8): 933–945.
20. *Vignali A., Gianotti L., Braga M., Radaelli G., Malvezzi L., Di Carlo V.* Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2000; 43 (1): 76–82.

Поступила в редакцию 15.12.2025; принята 16.02.2026.

Авторский коллектив

Тонеев Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, врач – торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Берестов Никита Андреевич – клинический ординатор кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией, ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: berestov.na@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-1912-0215>.

Прохоров Данил Дмитриевич – врач-хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: prokhrow143@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0827-0115>.

Полякова Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики, врач-радиолог, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: lina_www2002@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-8089-3058>.

Мартынов Александр Александрович – кандидат медицинских наук, врач – торакальный хирург, заведующий хирургическим отделением торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: rimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4662-9886>.

Асанов Баймурат Мусасвич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sovmet12@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4602-1291>.

Образец цитирования

Тонеев Е.А., Берестов Н.А., Прохоров Д.Д., Полякова Е.В., Мартынов А.А., Асанов Б.М. Способ формирования эзофагоюноанастомоза после тотальной гастрэктомии: техника и непосредственные результаты. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2026; 1: 73–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-73-87.

ESOPHAGOJEJUNAL ANASTOMOSIS AFTER TOTAL GASTRECTOMY: TECHNIQUE AND IMMEDIATE RESULTS

E.A. Toneev^{1,2}, N.A. Berestov², D.D. Prokhorov^{1,2}, E.V. Polyakova^{1,2},
A.A. Martynov¹, B.M. Asanov²

¹ Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Gastric cancer remains a leading cause of cancer-related mortality, and the success of the reconstructive stage in total gastrectomy largely determines the immediate and long-term treatment outcomes. One of the most crucial steps in the procedure is esophagojejunostomy. The incidence of esophagojejunostomy leakage reaches 2–10 %, directly correlating with increased mortality rates and diminished quality of life. Despite advancements in mechanical anastomotic techniques, manual methods remain relevant due to better mucosal adaptation and a reduced risk of reflux esophagitis.

Objective. The aim of the study is to evaluate the immediate surgical and functional outcomes of the proposed esophagojejunostomy with manual suture after total gastrectomy.

Materials and Methods. A single-center retrospective cohort study was conducted involving 74 patients who underwent surgery at the Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary between January 1, 2019, and September 1, 2025. All patients underwent total gastrectomy with D2 lymphadenectomy and Roux-en-Y reconstruction. The esophagojejunostomy was formed manually using 3-0 PGA absorbable sutures and an original technique involving suture line invagination. Intraoperative and postoperative parameters, complications according to Clavien-Dindo classification, and functional outcomes (radiological, endoscopic, and scintigraphic data) were evaluated.

Results. The average time of esophagojejunostomy was 34.7±7.9 min. The incidence of grade IIIb–V complications according to Clavien-Dindo classification was 6.8 %. Endoscopic follow-up at 6 months revealed signs of esophagitis in 54.1 % of patients, decreasing to 36.5 %, at 12 months; notably, clinically significant forms (LA Grade C–D) were observed only in 4.1 % of cases. Technetium-99m scintigraphy performed in 5 patients revealed no signs of duodenogastroesophageal reflux. No cases of anastomotic leaks were recorded.

Conclusion. The proposed esophagojejunostomy with manual suture ensures high integrity, minimizes the risk of anastomotic leakage and reflux esophagitis. Moreover, the method is technically reproducible and cost-effective. The results confirm the reliability and functional viability of the technique in patients undergoing total gastrectomy.

Key words: gastric cancer, total gastrectomy, esophagojejunostomy, manual anastomosis, Roux-en-Y reconstruction, reflux esophagitis, Clavien – Dindo classification.

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

Author contributions

Research concept and design: Toneev E.A., Berestov N.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Berestov N.A., Martynov A.A., Polyakova E.V.

Statistical data processing: Toneev E.A., Asanov B.M.

Data analysis and interpretation: Berestov N.A., Prokhorov D.D.

Text writing and editing: Berestov N.A., Toneev E.A.

References

1. Carboni F., Valle M., Federici O., Levi Sandri G.B., Garofalo A., Mascianà G., Santoro R. Esophagojejunostomy leakage after total gastrectomy: an analysis of risk factors, management, and long-term results. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (25): 5682–5690.
2. Shaganti R., Kumar A., Subramanian S., Ponnusamy V., Rajendran S., Shanmugasundaram R. Factors associated with anastomotic leak following gastrectomy: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2024; 16 (5): e60315.

3. Kassis E.S., Kosinski A.S., Ross P. Jr., Koppes K.E., Donahue J.M., Daniel V.C. Anastomotic leakage after upper gastrointestinal surgery: incidence, risk factors, and management. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9 (Suppl 8): S807–S815.
4. Cabral F.C., de Paiva H.D., Yamaçake K.G., Ribeiro-Junior U., Cecconello I., Zilberstein B. Esophago-jejunosomy after total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis comparing hand-sewn and stapled anastomosis. *Surgical Endoscopy*. 2022; 36 (10): 7491–7505.
5. Nered S.N., Lebedev A.S., Kovalenko P.A., Strel'nikov A.A. Pishchevodno-kishechnyy (-zheludochnyy) anastomoz: opyt otkrytoy onkokhirurgii i sovremennyye vozmozhnosti videoendoskopicheskikh tekhnologiy [Esophageal-intestinal (-gastric) anastomosis: experience of open oncosurgery and modern possibilities of video endoscopic technologies]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2023; 182 (6): 83–90 (in Russian).
6. McManus K.G., O'Hanlon D.M., McGuigan J.A., Parks T.G. Sutures, staplers, leaks and strictures: a review of 221 oesophagogastric anastomoses. *British Journal of Surgery*. 1990; 77 (10): 1163–1165.
7. Castro P.M.V., Laín V.J., Rodríguez-Santiago J.M., Cuesta M.A., Morales-Conde S., Martín-Fernández J. Hand-sewn versus stapler esophagogastric anastomosis after esophageal resection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Esophagus*. 2015; 2: 5.
8. Zhang Y., Li Q., Wang Y., Xu L. Comparison of circular and linear staplers for esophagojejunosomy after total gastrectomy: a retrospective analysis. *BMC Surgery*. 2022; 22 (1): 331.
9. Man J., Hrabec J. Anastomotic technique – how to optimize success and minimize leak rates. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021; 34 (6): 371–378.
10. Majewska K., Zemła P., Jabłońska B., Mrowiec S. Comparison of postoperative outcomes of hand-sewn versus stapled esophago-jejunal anastomosis during total gastrectomy for gastric cancer in 72 patients: a retrospective, single-center study in Poland. *Medical Science Monitor*. 2023; 29: e938759.
11. Honório F.C.C., Tustumi F., Pinheiro Filho J.E.L., Buuck Marques S.S., Glina F.P.A., Henriques A.C., Dias A.R., Waisberg J. Esophagojejunosomy after total gastrectomy: A systematic review and meta-analysis comparing hand-sewn and stapled anastomosis. *Journal of Surgical Oncology*. 2022; 126 (1): 161–167.
12. Toneev E.A., Firsov A.A., Martynov A.A., Keshyan E.A. RF Patent No. 2836347; 2025 (in Russian).
13. Huh Y.J., Lee H.J., Park J.H., Kim H.R., Kim Y.J., Choi S.H., Noh S.H. Comparison of functional outcomes of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy and total gastrectomy for upper-third early gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*. 2015; 15 (3): 191–199.
14. Toneev E.A., Firsov A.A., Keshyan E.A., Pikin O.V., Danilova L.A., Martynov A.A., Zhinov A.V. Blizhayshie khirurgicheskie rezul'taty gastrektomiy pri rake zheludka: opyt regional'nogo onkologicheskogo tsentra [Immediate surgical results of gastrectomy for gastric cancer: Experience of a regional oncology center]. *Novosti khirurgii*. 2023; 31 (6): 502–512 (in Russian).
15. Arnon-Sheleg E., Farraj M., Michael S., Mari A., Khoury T., Sbeit W. Modified hepatobiliary scintigraphy for the diagnosis of bile reflux in one-anastomosis gastric bypass surgery: a prospective multicenter study. *Obesity Surgery*. 2023; 33 (7): 1997–2004.
16. Cai Z., Zhou Y., Wang C., Yin Y., Yin Y., Shen C., Yin X., Chen Z., Zhang B. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97 (20): e10823.
17. Gallanis A.F., Bowden C., Sharma D., Rodriguez G.V., Lopez R., Payne C., Joyce S., Broesamle R., Blakely A.M., Hernandez J.M., Korman L., Heller T., Davis J.L. Roux limb revision for recalcitrant bile reflux after total gastrectomy. *Surgery*. 2025; 181: 109214.
18. Collard J.M., Romagnoli R. Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux. *The American Journal of Surgery*. 2000; 179 (4): 298–303.
19. Neutzling C.B., Forgione P., Garcia-Granero E. The science of anastomotic healing. *Colorectal Disease*. 2022; 24 (8): 933–945.
20. Vignali A., Gianotti L., Braga M., Radaelli G., Malvezzi L., Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000; 43 (1): 76–82.

Received December 15, 2025; accepted February 16, 2025.

Information about the authors

Toneev Evgeniy Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Thoracic Surgeon, Surgical Department of Thoracic Oncology, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42, e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Berestov Nikita Andreyevich, Clinical Resident, Department of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy, Teaching Assistant, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: berestov.na@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-1912-0215>.

Prokhorov Danil Dmitrievich, Surgeon, Surgical Department of Thoracic Oncology, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Assistant Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: prokhrow143@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0827-0115>.

Polyakova Elena Valerievna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Radionuclide Diagnostics Department, Radiologist, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; Associate Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics named after O.P. Modnikov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: lina_www2002@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-8089-3058>.

Martynov Aleksandr Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Department of Thoracic Oncology, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: rimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4662-9886>.

Asanov Baymurat Musaevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaf@meil.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4602-1291>.

For citation

Toneev E.A., Berestov N.A., Prokhorov D.D., Polyakova E.V., Martynov A.A., Asanov B.M. Sposob formirovaniya ezofagoeyunoanastomoza posle total'noy gastrektomii: tekhnika i neposredstvennyye rezul'taty [Esophagojejunal anastomosis after total gastrectomy: technique and immediate results]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 1: 73–87. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-73-87 (in Russian).

УДК 618.3: 618.14-006.36-089
DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-88-97

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Р.А. Карамян¹, И.М. Ордянец¹, Д.А. Демура², М.А. Крот²,
К.В. Рыженков³, А.И. Мамыкин²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

Лейомиома матки (ЛМ) характеризуется высокой частотой рецидивирования после органосохраняющих операций (до 70–80 % через 8 лет). Существующие прогностические модели немногочисленны и имеют ограничения.

Цель. Выявить морфологические и молекулярно-генетические факторы, предопределяющие развитие рецидивов ЛМ у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 75 женщин, оперированных по поводу ЛМ: 52 без рецидива и 23 с рецидивом. Рецидивом считалось возникновение ЛМ у женщин, которые уже перенесли миомэктомию на момент включения в исследование, либо обнаружение миоматозных узлов на контрольном осмотре через 1 год после произведенной миомэктомии. С целью определения предикторов рецидивирования ЛМ участки удаленного миометрия и миоматозные узлы после операции были направлены на морфологическое, иммуногистохимическое (VEGF, TGF- β) и молекулярно-генетическое (микроРНК: Let 7, miR-92a, miR-146b) исследование. Для создания базы данных и математической обработки был применен пакет модулей IBM SPSS STATISTICS v.26.0 for Windows (IBM Corporation, Somers, USA), Jasp version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715). Результаты. Установлены ключевые предикторы рецидива ЛМ: макроскопические – размер матки 10–15 нед., диаметр узла 60–80 мм, быстрый рост новообразования; микроскопические – снижение гиалиноза, увеличение фибриноидного некроза, наличие зон роста; иммуногистохимические – гиперэкспрессия VEGF и TGF- β ; молекулярные – дисбаланс микроРНК (повышение Let-7 и miR-92a, снижение miR-146b). Разработана математическая модель прогнозирования риска рецидива с высокой точностью (AUC=0,99, чувствительность 95,5 %, специфичность 97,6 %).

Ключевые слова: лейомиома матки, молекулярно-генетические предикторы рецидивирования.

Введение. Лейомиома матки (ЛМ) является заболеванием, склонным к прогрессированию, росту и рецидивированию. Так, по данным M.P. Radosa et al., после лапароскопической миомэктомии риск рецидива составляет 4,9 % через 24 мес. и 21,4 % через 60 мес. после операции. Возраст женщины 30–40 лет и наличие более чем одного узла ЛМ на мо-

мент первичной лапароскопической миомэктомии были определены как факторы, значительно повышающие риск симптоматического рецидива ЛМ (31,25 % и 38,71 % соответственно, $p < 0,01$) [1]. Y. Kotani et al. показали, что кумулятивная частота рецидивов ЛМ через 8 лет после миомэктомии составляет 70–80 % [2]. Согласно наблюдениям Verena M.C.

Reichert et al. случайное удаление лейомиосаркомы матки влияет на выживаемость без рецидивов, но не оказывает негативного влияния на общую выживаемость [3].

С учетом высокой распространенности ЛМ у женщин репродуктивного возраста и мультифакторности заболевания прогнозирование риска рецидива опухоли в настоящее время является одной из ключевых задач, решение которой смогло бы улучшить не только качество жизни пациенток, но и снизить риск развития осложнений беременности после миомэктомии. Однако в настоящее время подобные прогностические модели представлены лишь в единичных публикациях.

Патентный поиск за последние 7 лет показал, что в отечественной литературе способ прогнозирования рецидива ЛМ представлен лишь в работе М.Г. Николаевой с соавт. [4]. Безусловно, он вызывает заслуженный практический интерес, однако применим лишь в случае использования в качестве метода лечения эмболизации маточных артерий.

Имеющаяся зарубежная прогностическая модель (X. Ming et al.) включает в расчет такой клинический показатель, как наличие эндометриоза. Это либо сужает область применения модели (только для сочетанной патологии), либо требует уточнения, насколько универсальным является этот фактор для всех случаев рецидива ЛМ [5].

Фундаментальные механизмы развития заболевания остаются не до конца ясными и дискуссионными (контраверсионными), что затрудняет поиск мишеней для терапии. Роль микроРНК в механизмах рецидивирования ЛМ изучена недостаточно, хотя их идентификация открывает перспективы для разработки новых методов лечения и профилактики повторного роста узлов. Это особенно актуально для тех пациентов репродуктивного возраста, хирургическое лечение которых может являться малоэффективным. Целенаправленная терапия также может предотвратить рецидивирование миомы матки, а следовательно, повторное хирургическое вмешательство.

Таким образом, радикальное лечение ЛМ (гистерэктомия) неприемлемо для женщин, планирующих беременность, а другие методы

не всегда эффективны и не предотвращают рецидивы.

Цель исследования. Установить морфологические и молекулярно-генетические детерминанты рецидивирующей лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 75 женщин, оперированных по поводу ЛМ: 52 без рецидива и 23 с рецидивом. Рецидивом считалось возникновение ЛМ у женщин, которые уже перенесли миомэктомию на момент включения в исследование, либо обнаружение миоматозных узлов на контрольном осмотре через 1 год после произведенной миомэктомии.

С целью определения предикторов рецидивирования ЛМ участки удаленного миометрия и миоматозные узлы после операции были направлены на морфологическое, иммуногистохимическое (VEGF, TGF- β) и молекулярно-генетическое (микроРНК: Let 7, miR-92a, miR-146b) исследование.

Материал для гистологической и иммуногистохимической оценки фиксировался в 10 % забуференном формалине. Фиксация и гистологическая проводка выполнялись по стандартным протоколам. Затем материал заливался в парафин, из полученных парафиновых блоков изготавливались серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Для гистологического исследования срезы были окрашены гематоксилином и эозином.

Измерение уровней экспрессии микроРНК (Let 7, miR-92a, miR-146b) методом ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США). Данный этап был выполнен в ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН в лаборатории молекулярной генетики отдела структуры и функции хромосом (заведующий лабораторией – доктор биологических наук А.В. Вершинин).

Для создания базы данных и математической обработки был применен пакет модулей IBM SPSS STATISTICS v.26.0 for Windows (IBM Corporation, Somers, USA), Jamovi version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Результаты. Результаты морфологических и молекулярно-генетических исследований позволили установить возможные предикторы рецидивирующей ЛМ. Ключевыми макроскопическими факторами являются увеличение размеров матки до 10–15 нед. (73,9 % пациенток с рецидивом против 46,2 % больных с первичной ЛМ, $p=0,052$), диаметр наибольшего миоматозного узла 60–80 мм (у 65,2 % против 36,5 % женщин соответственно, $p=0,051$), быстрый рост новообразования – до 6 мес. (17,4 % больных против 9,6 % соответственно, $p=0,051$).

Микроскопическими предикторами можно считать снижение гиалиноза (34,8 % пациенток с рецидивом против 65,4 % без такового, $p=0,044$), уменьшение отека стромы (13,0 % женщин против 25,0 % соответственно, $p=0,024$), увеличение фибриноидного некроза в 2 раза (30,4 % больных против 15,4 % соответственно, $p=0,027$), частые зоны роста (69,6 % пациенток против 57,7 % соответственно, $p=0,033$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством узлов и гиалинозом ($r=0,452$, $p=0,001$).

Среди иммуногистохимических предикторов рецидива ЛМ необходимо указать ангиогенные факторы: увеличение концентрации VEGF (88,5 % женщин с рецидивом против 39,1 % с первичной ЛМ) в рецидивирующих узлах и гиперэкспрессия TGF- β (57,1 % против 24,0 % женщин соответственно), способствующая стимуляции фиброза. То есть рост ЛМ после миомэктомии связан с высокой экспрессией факторов роста (TGF- β , VEGF), что приводит не столько к пролиферации ЛМ, сколько к ее гипертрофии.

Таким образом, источниками рецидива ЛМ являются периваскулярные «зачатки» ЛМ в миометрии, микроскопические остаточные узлы и рубцовые изменения после миомэктомии, а критериями агрессивного течения – быстрый рост и множественные узлы (6 тип по FIGO), преобладание фибриноидного некроза над гиалинозом, а также высокая плотность зон роста.

Дисбаланс микроРНК (увеличение экспрессии Let-7 (2,73 против 1,85 отн. ед.), miR-92a

(1,63 против 1,45 отн. ед.) и снижение экспрессии miR-146b (0,59 против 0,73 отн. ед.)) играет ключевую роль в патогенезе рецидивирования ЛМ после органосохраняющих операций.

Таким образом, рецидивирующие лейомиомы – это не случайные новые узлы, а проявление системной биологической предрасположенности миометрия к опухолевой трансформации. Основными факторами, оказывающими влияние на рецидив лейомиомы матки в репродуктивном возрасте после органосохраняющего лечения, являются генетическая предрасположенность и остаточные клетки после миомэктомии. Патогенез рецидива ЛМ после миомэктомии представляет собой последовательный каскад нарушений, начинающийся на молекулярном уровне и завершающийся клиническими проявлениями на органном уровне.

С учетом выбора тактики хирургического лечения пациенток с впервые выявленной ЛМ, а также прогноза риска развития рецидива и вероятности успеха его преодоления была разработана и обоснована персонализированная модель морфологических и молекулярно-генетических предикторов рецидивирования лейомиомы матки в репродуктивном возрасте. В прогностическую модель включены возможные морфологические, молекулярно-генетические детерминанты рецидива ЛМ.

$$P=1/(1+e^{-Z})\times 100\%.$$

$$Z=-15,4+5,13\times X_{\text{микроРНК-let7}}-4,8\times X_{\text{микроРНК-92a}}-33,2\times X_{\text{микроРНК-146b}}+14,8\times X_{\text{VEGF в узле}}+5,6\times X_{\text{TGF-}\beta \text{ в узле}}+3,2\times X_{\text{гиалиноз}}-4,8\times X_{\text{размеры матки}}+1,4\times X_{\text{размер миоматозного узла}}+4,3\times X_{\text{скорость роста узла}},$$

где: P – вероятность рецидива ЛМ (%), e – число Эйлера – математическая константа ($\approx 2,718$), z – score – линейный предиктор всех факторов риска, $X_{\text{разм. матки}}$ – размер матки (нед.); $X_{\text{разм. миом. узла}}$ – размер миоматозного узла (мм); $X_{\text{ск.рост.узла}}$ – скорость роста узла (на 2 см за 12 мес.), $X_{\text{гиалиноз}}$ – замещенная ткань (%), $X_{\text{TGF-}\beta}$ – TGF- β (% позитивных клеток H-score, 0–300), X_{VEGF} – VEGF (% позитивных клеток H-score, 0–300), $X_{\text{микроРНК-146b}}$ – экспрессия микроРНК-146b в миоматозном

узле (отн. ед.), $X_{\text{микроРНК-let7}}$ – экспрессия микроРНК-Let7 в миоматозном узле (отн. ед.), $X_{\text{микроРНК-92a}}$ – экспрессия микроРНК-92a в миоматозном узле (отн. ед.).

ROC-кривая прогнозирования риска рецидива ЛМ, построенная на основе морфологических и молекулярно-генетических предикторов, представлена на рис. 1.

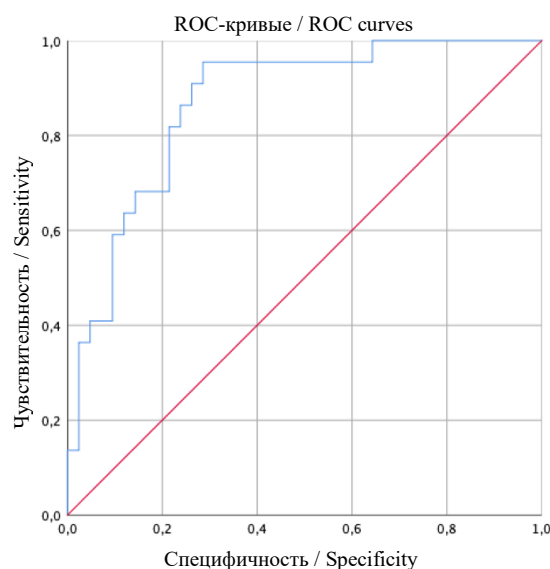


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования риска рецидива ЛМ, построенная на основе морфологических и молекулярно-генетических предикторов

Fig. 1. ROC curve for predicting the risk of LM recurrence based on morphological and molecular genetic predictors

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза рецидива ЛМ и значения логистической регрессионной функции, равнялась $0,99 \pm 0,011$ (95 % ДИ 0,97–1,0). Пороговое значение функции Р в точке cut-off составляло 0,4. Значения, равные или превышающие указанное, соответствовали высокому риску рецидива ЛМ. Чувствительность модели составила 95,5 %, специфичность – 97,6 %.

Обсуждение. Проблема рецидивирования лейомиомы матки после органосохраняющих операций остается одной из наиболее дискуссионной в гинекологии [6]. Наше исследование было направлено на поиск морфологических и молекулярно-генетических предикторов рецидива, что позволило не только выявить группу риска, но и обосновать патогенетические механизмы повторного роста опухоли. Полученные результаты демонстрируют высокую прогностическую значимость разработанной модели, что требует их сопоставления с актуальными научными данными [7–9].

Нами было подтверждено, что агрессивный фенотип ЛМ, склонной к рецидиву, характеризуется определенными макроскопическими чертами: тенденцией к увеличению размеров матки и диаметра доминантного узла, а также быстрым ростом. Эти наблюдения согласуются с выводами крупного ретроспективного исследования [10], в котором диаметр и множественность узлов включены в финальную номограмму для прогнозирования рецидива. Авторы также подчеркивают важную роль семейного анамнеза и наличия резидуальных узлов, что коррелирует с нашей концепцией о роли микроскопических остаточных «зачатков» в миометрии. Однако если в работе Emmanuel N Kontomanolis et al. подслизистая локализация узла рассматривалась как протективный фактор [11], то в нашем исследовании акцент сделан на интерстициальные и субсерозные узлы (включая FIGO 6 тип), что указывает на различную этиологию рецидивов в зависимости от исходного типа роста опухоли.

Гистологическое исследование позволило выявить ключевые микроскопические маркеры неблагоприятного прогноза. Снижение гиалиноза и отека стромы на фоне двукратного увеличения частоты фибриноидного некроза и зон роста указывает на преобладание процессов пролиферации над инволютивными изменениями. Эти данные расширяют классические представления о патоморфозе ЛМ, предлагая рассматривать соотношение некроза и гиалиноза в качестве диагностического критерия агрессивности.

Центральным звеном предложенного нами патогенеза рецидива является дисбаланс факторов роста (гиперэкспрессия VEGF и TGF- β), ведущий не столько к гиперплазии, сколько к гипертрофии гладкомышечных клеток и фиброзу. Так, в обзоре М.И. Ярмолинской и соавт., посвященном опухолям матки, особое внимание уделено сигнальным путям, участвующим в регуляции основных клеточных процессов, возникновении и прогрессировании заболевания. Отмечено, что значимую роль в развитии миомы матки играет активация таких сигнальных путей, как Wnt/ β -катенин, MAPK/ERK, TGF- β /SMAD [12].

Наше исследование вносит существенный вклад в понимание роли микроРНК при ЛМ. Выявленный нами дисбаланс (повышение экспрессии Let-7, miR-92a и снижение miR-146b) является одним из первых описаний специфического рецидивассоциированного профиля микроРНК для доброкачественной патологии. Эти данные перекликаются с выводами Ni et al., которые показали, что повышение уровня онкогенной miR-499a-5p в клетках ЛМ активирует Wnt/ β -катениновый сигнальный путь, способствуя пролиферации и миграции клеток. Важно подчеркнуть, что если в злокачественных опухолях (uLMS) наблюдается супрессия семейств miR-29 и miR-200, то паттерн рецидивирующих лейомиом иной, что подтверждает их доброкачественную, но биологически активную природу [13–15].

Разработанная нами прогностическая модель объединяет все выявленные разноуровневые предикторы. Высокие показатели чувствительности (95,5 %) и специфичности (97,6 %) отличают наш подход от существующих аналогов.

Так, имеющиеся модели [16, 17] базируются преимущественно на клинических и ультразвуковых данных, тогда как наша модель включает молекулярно-генетические маркеры (микроРНК, факторы роста), что позволяет точнее оценить биологический потенциал ткани.

Таким образом, концепция, согласно которой рецидивирующие лейомиомы являются проявлением системной предрасположенности миометрия к опухолевой трансформации, активируемой хирургическим вмешательством, находит подтверждение в свете новейших данных о роли микроРНК и ангиогенных факторов [18–20]. Внедрение данной прогностической модели в клиническую практику позволит перейти к действительно персонализированному ведению пациенток репродуктивного возраста с ЛМ.

Заключение. Патогенетические механизмы рецидивов лейомиомы матки в репродуктивном возрасте после органосохраняющего лечения представляют собой сложный многоуровневый комплекс процессов, обуславливающих предрасположенность миометрия к опухолевой трансформации: на молекулярном уровне отмечается дисбаланс микроРНК (повышение экспрессии Let-7, miR-92a и снижение miR-146b), который, подавляя апоптоз, создает среду для неконтролируемого роста остаточных клеток после миомэктомии; на клеточном – гиперактивация ключевых факторов роста (TGF- β и VEGF); на тканевом – гиалиноз, отек, несоответствие темпов роста и васкуляризации, фибриноидный некроз, что на органном уровне объясняет формирование крупных, быстрорастущих, множественных узлов, значительное увеличение матки, т.е. клинические проявления рецидивов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Карамян Р.А., Ордянец И.М., Демура Т.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Карамян Р.А.,

Крот М.А., Рыженков К.В.

Статистическая обработка данных: Карамян Р.А., Мамыкин А.И.

Анализ и интерпретация данных: Ордянец И.М., Демура Т.А., Мамыкин А.И.

Написание и редактирование текста: Карамян Р.А., Демура Т.А., Ордянец И.М.

Литература

1. *Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A., Weisheit A., Vorwegk J., Asskaryar F.A., Camara O., Bernardi T.S., Runnebaum I.B.* Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 180: 35–39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029.
2. *Yasushi Kotani, Takako Tobiume, Risa Fujishima, Mamoru Shigeta, Hisamitsu Takaya, Hidekatsu Nakai, Ayako Suzuki, Isao Tsuji, Masaki Mandai, Noriomi Matsumura.* Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research.* 2018; 44 (2): 298–302. DOI: 10.1111/jog.13519.
3. *Verena M.C. Reichert, Zaher Alwafai, Marek T. Zygmunt, Marcus Vollmer, and Günter Köhler.* Accidental Morcellation of Uterine Leiomyosarcoma Influences Relapse Free Survival but Does Not Negatively Influence Overall Survival. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 591. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12020591>.
4. *Николаева М.Г., Тимченко М.А., Морозова Т.И., Кузнецова Т.А.* Способ прогнозирования риска рецидива симптомной миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий: патент на изобретение № 2766809 С1 РФ; 2022.
5. *Xiu Ming, Junying Zhou, Jinhai Gou, Na Li, Dan Nie, Luqi Xue, Zhengyu Li.* A prognostic index model for predicting long-term recurrence of uterine leiomyoma after myomectomy. *PLOS ONE.* 2021; 16 (7): e0254142.
6. *Кириленко В.П., Грудницкая (Гончарова) Е.Н., Воскресенский С.Л.* Миома матки: пересмотр радикальных подходов и переход к стратегии органосохраняющих операций. *Медицинские новости.* 2022; 6 (333): 27–32.
7. *Беженарь В.Ф., Линде В.А., Аракелян Б.В., Садыхова Э.Э., Резник М.В., Тарасенкова В.А.* Миома матки и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022; 71 (2): 79–86.
8. *Пономаренко М.С., Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносков М.И.* Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки. *Медицинский совет.* 2025; 19 (4): 21–25. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>.
9. *Chengzhi Song, Zhen Li, Yueling Wu, Jingjing Zou, Xinwei Lin, Bilian Zou, Shibo Zhao, Yijin Xu, Yingying Li, Yanjun Liu, Ziyang Tu, Weiyu Huang, Ying Zhang, Wenle Li.* Development and validation of a nomogram-based predictive model for recurrence risk of uterine leiomyoma after myomectomy. *Sci Rep.* 2025; 15: 30499. DOI: 10.1038/s41598-025-14390-5.
10. *Emmanuel N. Kontomanolis, Ioakeim Sapantzoglou, Konstantinos Nikolettos, Evangelia Kontogeorgi, Vasiliki Lampraki, Dimitrios Papageorgiou, Paraskevas Perros, Zacharias Fasoulakis, Aristotelis-Marios Koulakmanidis, Maria-Anastasia Daskalaki, Vasilios Pergialiotis, Panagiotis Antsaklis, Marianna Theodora, George Daskalakis.* Clinicopathological Predictors of Recurrence in Uterine Sarcomas-A Narrative Review. *J Clin Med.* 2025; 14 (14): 4883. DOI: 10.3390/jcm14144883.
11. *Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В.* Миома матки – роль сигнальных путей в патогенезе заболевания (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020; 69 (5): 113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD695113-124>.
12. *Caroline Diener, Andreas Keller, Eckart Meese.* The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52 (4): 1544–1557. DOI: 10.1093/nar/gkad1142.
13. *Narjes Jafari, Saeid Abediankenari.* Role of microRNAs in immunoregulatory functions of epithelial cells. *BMC Immunol.* 2024; 25: 84. DOI: 10.1186/s12865-024-00675-3.

14. Зыкова Т.А., Шевякова Е.А., Златник Е.Ю., Никитина В.П., Женило О.Е., Вереникина Е.В., Крузе П.А. Локальная экспрессия мРНК генов цитокинов как предиктор развития послеоперационных осложнений у больных миомой матки. Вопросы онкологии. 2022; 68 (3S): 245–246.
15. Michał Ciebiera, Marta Włodarczyk, Stanisław Zgliczyński, Tomasz Łoziński, Klaudia Walczak, Artur Czekierdowski. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids – From Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2020; 21 (8): 3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.
16. Иванов И.И., Гордиенко Ю.В., Попова-Петросян Е.В., Ляшенко Е.Н., Черипко М.В. Белки-регуляторы клеточного цикла в качестве диагностических маркеров миомы матки. Таврический медико-биологический вестник. 2023; 26 (4): 15–20.
17. Зиганшин А.М., Дикке Г.Б., Янбарисова А.Р. Прогнозирование возникновения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с помощью нейронной сети. Акушерство, гинекология и репродукция. 2025; 19 (2): 180–191. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347>.
18. Адамьян Л.В., Акулеко Л.В., Нерсисян Е.А., Кузнецова М.В., Чернышенко Т.А., Ненахов Ф.В., Тоноян Н.М., Михайловская Г.В., Свирицова К.А., Раснер П.И., Трофимов Д.Ю. Гетерогенность молекулярного фенотипа при миоме матки. Сообщение I. Проблемы репродукции. 2024; 30 (4): 121–130. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202430041121>.
19. Kovács P., József Gábor Joó, Tamás V. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases. Physiology International. 2020; 107 (1): 106–119. DOI: 10.1556/2060.2020.00014.
20. Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., Цхай И.И., Михайлова А.В. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6 (3): 64–70.

Поступила в редакцию 31.05.2025; принята 27.12.2025.

Авторский коллектив

Карамян Ромелла Артуровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: romikaramyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>.

Ордянец Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Демуря Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Крот Марина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: masolomahina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>.

Рыженков Константин Валерьевич – заведующий гинекологическим отделением, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы». 129327, Россия, г. Москва, ул. Ленская, 15; e-mail: dr-kostya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5440-3541>.

Мамыкин Александр Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: doktor1985mma@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-4925>.

Образец цитирования

Карамян Р.А., Ордиянц И.М., Демура Д.А., Крот М.А., Рыженков К.В., Мамыкин А.И. Морфологические и молекулярно-генетические предикторы рецидива лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющего лечения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 88–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-88-97.

MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF UTERINE LEIOMYOMA RECURRENCE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT

R.A. Karamyan ¹, I.M. Ordiyants ¹, D.A. Demura ², M.A. Krot ²,
K.V. Ryzhenkov ³, A.I. Mamykin ²

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Uterine leiomyoma (ULM) is characterized by a high recurrence rate after organ-preserving surgery (up to 70–80 % after 8 years). Existing prognostic models are limited in number and have certain constraints. Objective. The aim of the study is to identify morphological and molecular genetic factors that predetermine the development of ULM recurrences in patients of reproductive age.

Materials and Methods. The study involved 75 women who underwent myomectomy: 52 without recurrence and 23 with recurrence. Recurrence was defined as the occurrence of myomatous nodes during a follow-up examination 1 year after myomectomy. To identify predictors of myomectomy recurrence, samples of the excised myometrium and myomatous nodes were subjected to morphological, immunohistochemical (VEGF, TGF- β), and molecular genetic (microRNA: Let 7, miR-92a, miR-146b) analysis. Data management and statistical processing were performed using the IBM SPSS STATISTICS v.26.0 for Windows (IBM Corporation, Somers, USA), Jamovi version 1.2.27, and StatTech v.1.2.0 (registration number 20206157150).

Results. Key predictors of ULM recurrence were identified: macroscopic – uterine size 10–15 weeks, node diameter 60–80 mm, and rapid tumor growth; microscopic – decreased hyalinosi, increased fibrinoid necrosis, development of growth zones; immunohistochemical – hyperexpression of VEGF and TGF- β ; molecular – microRNA imbalance (increased Let-7 and miR-92a, decreased miR-146b). A high-accuracy mathematical model for predicting recurrence risks was developed (AUC=0.99, sensitivity 95.5 %, specificity 97.6 %).

Key words: uterine leiomyoma, molecular genetic predictors of recurrence.

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

Author contributions

Research concept and design: R.A. Karamyan, I.M. Ordiyants, T.A. Demura

Literature Search, participation in the study, and data processing: R.A. Karamyan, M.A. Krot, K.V. Ryzhenkov

Statistical data processing: R.A. Karamyan, A.I. Mamykin

Data analysis and interpretation: I.M. Ordiyants, T.A. Demura, A.I. Mamykin

Text writing and editing: R.A. Karamyan, T.A. Demura, I.M. Ordiyants

References

1. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A., Weisheit A., Vorwergk J., Asskaryar F.A., Camara O., Bernardi T.S., Runnebaum I.B. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 180: 35–39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029.

2. Yasushi Kotani, Takako Tobiume, Risa Fujishima, Mamoru Shigeta, Hisamitsu Takaya, Hidekatsu Nakai, Ayako Suzuki, Isao Tsuji, Masaki Mandai, Noriomi Matsumura. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2018; 44 (2): 298–302. DOI: 10.1111/jog.13519.
3. Verena M.C. Reichert, Zaher Alwafai, Marek T. Zygmunt, Marcus Vollmer, and Günter Köhler. Accidental Morcellation of Uterine Leiomyosarcoma Influences Relapse Free Survival but Does Not Negatively Influence Overall Survival. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 591. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12020591>.
4. Nikolaeva M.G., Timchenko M.A., Morozova T.I., Kuznetsova T.A. *Sposob prognozirovaniya riska retsidiva simptomnoy miomy matki posle provedeniya selektivnoy embolizatsii matochnykh arteriy* [Method for predicting the recurrence risk of symptomatic uterine fibroids after selective uterine artery embolization]: patent na izobreteniyе № 2766809 C1 RF [patent № 2766809 C1 RF]; 2022 (in Russian).
5. Xiu Ming, Junying Zhou, Jinhai Gou, Na Li, Dan Nie, Luqi Xue, Zhengyu Li. A prognostic index model for predicting long-term recurrence of uterine leiomyoma after myomectomy. *PLOS ONE*. 2021; 16 (7): e0254142.
6. Kirilenko V.P., Grudnitskaya (Goncharova) E.N., Voskresenskiy S.L. Mioma matki: peresmotr radikal'nykh podkhodov i perekhod k strategii organosokhranyayushchikh operatsiy [Uterine fibroids: revision of radical approaches and transition to a strategy of organ-preserving operation]. *Meditsinskiye novosti*. 2022; 6 (333): 27–32 (in Russian).
7. Bezhenar' V.F., Linde V.A., Arakelyan B.V., Sadykhova E.E., Reznik M.V., Tarasenkova V.A. Mioma matki i fertil'nost': sovremennyy vzglyad na problemu (obzor literatury) [Uterine fibroids and fertility: a modern view of the problem. A literature review]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2022; 71 (2): 79–86 (in Russian).
8. Ponomarenko M.S., Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Molekulyarno-geneticheskiye faktory formirovaniya miomy matki [Molecular and genetic factors in the formation of uterine fibroids]. *Meditsinskiy sovet*. 2025; 19 (4): 21–25. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-051> (in Russian).
9. Chengzhi Song, Zhen Li, Yueling Wu, Jingjing Zou, Xinwei Lin, Bilian Zou, Shibo Zhao, Yijin Xu, Yingying Li, Yanjun Liu, Ziyang Tu, Weiyu Huang, Ying Zhang, Wenle Li. Development and validation of a nomogram-based predictive model for recurrence risk of uterine leiomyoma after myomectomy. *Sci Rep*. 2025; 15: 30499. DOI: 10.1038/s41598-025-14390-5.
10. Emmanuel N. Kontomanolis, Ioakeim Sapantzoglou, Konstantinos Nikolettos, Evangelia Kontogeorgi, Vasiliki Lampraki, Dimitrios Papageorgiou, Paraskevas Perros, Zacharias Fasoulakis, Aristotelis-Marios Koulakmanidis, Maria-Anastasia Daskalaki, Vasilios Pergialiotis, Panagiotis Antsaklis, Marianna Theodora, George Daskalakis. Clinicopathological Predictors of Recurrence in Uterine Sarcomas-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2025; 14 (14): 4883. DOI: 10.3390/jcm14144883.
11. Yarmolinskaya M.I., Polenov N.I., Kunitsa V.V. Mioma matki – rol' signal'nykh putey v patogeneze zabolovaniya (obzor literatury) [Uterine fibroids: the role of signaling pathways in disease pathogenesis (literature review)]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2020; 69 (5): 113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD695113-124> (in Russian).
12. Caroline Diener, Andreas Keller, Eckart Meese. The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52 (4): 1544–1557. DOI: 10.1093/nar/gkad1142.
13. Narjes Jafari, Saeid Abediankenari. Role of microRNAs in immunoregulatory functions of epithelial cells. *BMC Immunol*. 2024; 25: 84. DOI: 10.1186/s12865-024-00675-3.
14. Zykova T.A., Shevyakova E.A., Zlatnik E.Yu., Nikitina V.P., Zhenilo O.E., Verenikina E.V., Kruze P.A. Lokal'naya ekspressiya mRNK genov tsitokinov kak prediktor razvitiya posleoperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh miomoy matki [Local expression of cytokine gene mRNA as a predictor of postoperative complications in patients with uterine fibroids]. *Voprosy onkologii*. 2022; 68 (3S): 245–246 (in Russian).
15. Michał Ciebiera, Marta Włodarczyk, Stanisław Zgliczyński, Tomasz Łoziński, Klaudia Walczak, Artur Czekierdowski. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids – From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (8): 3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.
16. Ivanov I.I., Gordienko Yu.V., Popova-Petrosyan E.V., Lyashenko E.N., Cheripko M.V. Belki-regulyatory kletochnogo tsikla v kachestve diagnosticheskikh markerov miomy matki [Cell cycle regulatory proteins as diagnostic markers of uterine fibroids]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2023; 26 (4): 15–20 (in Russian).
17. Ziganshin A.M., Dikke G.B., Yanbarisova A.R. Prognozirovaniye vozniknoveniya miomy matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s pomoshch'yu neyronnoy seti [A neural network for predicting

- occurrence of uterine fibroids in women of reproductive age]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2025; 19 (2): 180–191. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347> (in Russian).
18. Adamyan L.V., Akuleko L.V., Nersesyan E.A., Kuznetsova M.V., Chernyshenko T.A., Nenakhov F.V., Tonoyan N.M., Mikhaylovskaya G.V., Svirepova K.A., Rasner P.I., Trofimov D.Yu. Geterogenost' molekulyarnogo fenotipa pri miome matki. Soobshcheniye I [Heterogeneity of the molecular phenotype in uterine myoma. Report I]. *Problemy reproduksii*. 2024; 30 (4): 121–130. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202430041121> (in Russian).
19. Kovács P., József Gábor Joó, Tamás V. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases. *Physiology International*. 2020; 107 (1): 106–119. DOI: 10.1556/2060.2020.00014.
20. Tskhay V.B., Badmaeva S.Zh., Narkevich A.N., Tskhay I.I., Mikhaylova A.V. Prognosticheskaya model' dlya rascheta veroyatnosti vozniknoveniya retsidiva miomy matki posle operativnogo vmeshatel'stva [A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2021; 6 (3): 64–70 (in Russian).

Received May 31, 2025; accepted December 27, 2025.

Information about the authors

Karamyan Romella Arturovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: romikaramyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>.

Ordians Irina Mikhaylovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: ordiyanc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Demura Tat'yana Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2; e-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Krot Marina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2; e-mail: masolomahina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>.

Ryzhenkov Konstantin Valer'yevich, Head of the Gynecology Department, City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow Department of Healthcare. 129327, Russia, Moscow, Lenskaya St., 15; e-mail: dr-kostya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5440-3541>.

Mamykin Aleksandr Igorevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2; e-mail: doktor1985mma@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-4925>.

For citation

Karamyan R.A., Ordians I.M., Demura D.A., Krot M.A., Ryzhenkov K.V., Mamykin A.I. Morfolo-gicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye prediktory retsidiva leyomyomy matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta posle organosokhranyayushchego lecheniya [Morphological and molecular genetic predictors of uterine leiomyoma recurrence in women of reproductive age after organ-preserving treatment]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 1: 88–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-88-97 (in Russian).

УДК 616.26-077.43-053.31-089.844.3
DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-98-108

РАЗРАБОТКА И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (ELNPAT) ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ

М.Е. Зуев, Д.В. Галанова, П.А. Пятышева, В.А. Тищенко

СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22», г. Санкт-Петербург, Россия

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) характеризуется высокой дооперационной летальностью, обусловленной легочной гипертензией и дыхательной недостаточностью, возникающими вследствие механического сдавления легких. Существующие методы предоперационной стабилизации зачастую недостаточно эффективны или являются инвазивными и сопряжены с высоким риском осложнений.

Цель. Разработка и комплексное теоретическое обоснование метода наружной терапии отрицательным давлением низкой интенсивности на переднюю брюшную стенку (External Low-Negative Pressure Abdominal Therapy, ELNPAT) для предоперационной стабилизации новорожденных с ВДГ.

Материалы и методы. На основе анализа патофизиологии ВДГ и принципов биомеханики была разработана концепция устройства, создающего регулируемое отрицательное давление (от -5 до -15 мм рт. ст.) под прозрачным ригидным куполом, герметично фиксируемым на передней брюшной стенке новорожденного. Проведен анализ конструкции, систем безопасности (предохранительный клапан, манометр) и мониторинга (герметичный порт для УЗИ-датчика), а также предложен протокол применения в условиях отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТ).

Результаты. Представлено детальное описание устройства ELNPAT и протокола его использования. Теоретически обоснованы ожидаемые результаты применения метода: репозиция абдоминальных органов из грудной полости, снижение компрессии легких и легочной гипертензии. Показано, что предлагаемые инженерные и протокольные решения позволяют минимизировать риски возникновения ущемления, гемодинамических нарушений, баротравмы.

Выводы. Концепция ELNPAT представляет собой перспективный физико-механический подход к предоперационной стабилизации новорожденных с ВДГ. Разработанный дизайн устройства и протокол его применения требуют дальнейшей экспериментальной и клинической валидации для подтверждения эффективности и безопасности.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, легочная гипертензия, предоперационная подготовка, медицинское устройство, отрицательное давление, новорожденный.

Введение. Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) остается одним из наиболее тяжелых пороков развития, частота которого составляет 1:3000–1:5000 новорожденных [1]. Несмотря на достижения в хирургии и интенсивной терапии дооперационная летальность при этом заболевании продолжает оставаться высокой. Основными причинами смерти являются стойкая легочная гипертензия (ЛГ) и рефрактерная дыхательная недостаточность, развивающиеся вследствие механического

сдавления легочной ткани абдоминальными органами, смещенными в грудную полость [2–4]. При развитии тяжелой ЛГ летальность достигает 62–93 %, в то время как при ее отсутствии не превышает 5–15 % [2, 3], что подчеркивает ключевую роль данного патологического компонента в исходе заболевания.

Современные протоколы предоперационной подготовки, включающие шадящую искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), применение ингаляционного оксида азота (iNO) и

вазопрессорную поддержку, направлены на стабилизацию гемодинамики и оксигенации [5, 6]. Однако эти методы носят симптоматический характер и не устраняют первопричину – механическую компрессию легких. В наиболее тяжелых случаях применяется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), которая, будучи высокоэффективной, сама по себе сопряжена с исключительной инвазивностью, высоким риском развития осложнений и не может считаться физиологичным методом коррекции [7]. Таким образом, сохраняется насущная потребность в разработке новых, патогенетически обоснованных методов, способных радикально уменьшить компрессию легочной ткани в дооперационном периоде.

Одним из перспективных, но высокоинвазивных методов пренатальной коррекции является фетоскопическая окклюзия трахеи (ФЕТО), показанная плодам с крайне неблагоприятным прогнозом [3, 8]. Несмотря на доказанное увеличение выживаемости в этой группе метод сопряжен с высоким риском преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек и требует оказания помощи в перинатальном центре экстраординарного уровня [8, 9].

В постнатальном периоде для борьбы с компартмент-синдромом после операции используются методы отсроченного закрытия передней брюшной стенки [10, 11]. Однако сама необходимость таких вмешательств является маркером тяжелого состояния и ассоциирована с худшим прогнозом [12]. Попытки активного низведения органов в брюшную полость могут требовать таких инвазивных мер, как формирование лапаростомы, что создает дополнительные риски для пациента.

Учитывая вышеизложенное, мы предполагаем, что целенаправленное и контролируемое снижение внутрибрюшного давления за счет создания внешнего отрицательного давления на переднюю брюшную стенку может

стать эффективным физико-механическим способом репозиции абдоминальных органов и снижения компрессии легких.

Цель исследования. Разработка и комплексное теоретическое обоснование метода наружной терапии отрицательным давлением низкой интенсивности (External Low-Negative Pressure Abdominal Therapy, ELNPAT) для предоперационной стабилизации новорожденных с ВДГ.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели была разработана концепция устройства и метода ELNPAT. Работа включала следующие этапы:

1. Аналитическое моделирование. На основе данных литературы проведен анализ патофизиологии ВДГ и биомеханических принципов, лежащих в основе воздействия отрицательного давления на органы брюшной полости и грудной клетки.

2. Инженерно-конструкторская разработка. Разработана трехмерная модель устройства, определены ключевые компоненты, материалы и технические характеристики.

3. Анализ рисков. Проведен проактивный анализ потенциальных рисков применения метода и разработаны инженерные и протокольные меры по их минимизации.

4. Разработка клинического протокола. На основе теоретических данных предложен детальный протокол применения ELNPAT в условиях отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТ).

Результаты. Метод ELNPAT заключается в создании регулируемого отрицательного давления в ограниченном пространстве над передней брюшной стенкой новорожденного. Устройство, реализующее метод, представляет собой прозрачный ригидный купол, форма которого аппроксимирует прямоугольный параллелепипед и обеспечивает полное покрытие области от реберных дуг до лобковой кости (рис. 1, 2).

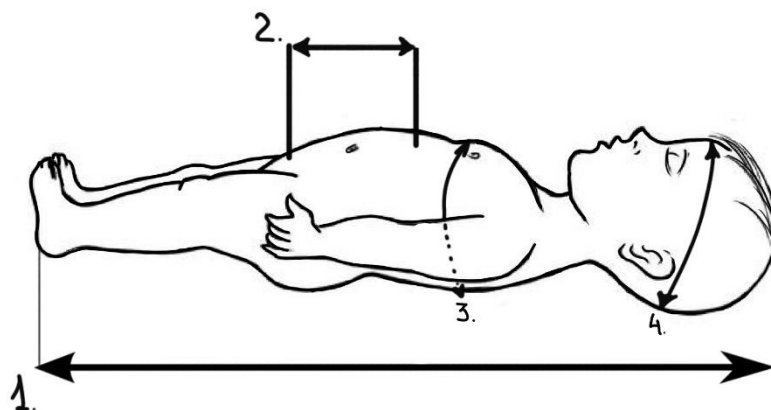


Рис. 1. Новорожденный на 37-й нед. гестации. Антропометрия: 1 – длина; 2 – расстояние от мечевидного отростка до лобковой кости; 3 – окружность грудной клетки; 4 – окружность головы

Fig. 1. Newborn at 37 weeks of gestation. Anthropometric measurements: 1 – length; 2 – xiphoid-to-pubic bone distance; 3 – chest circumference; 4 – head circumference

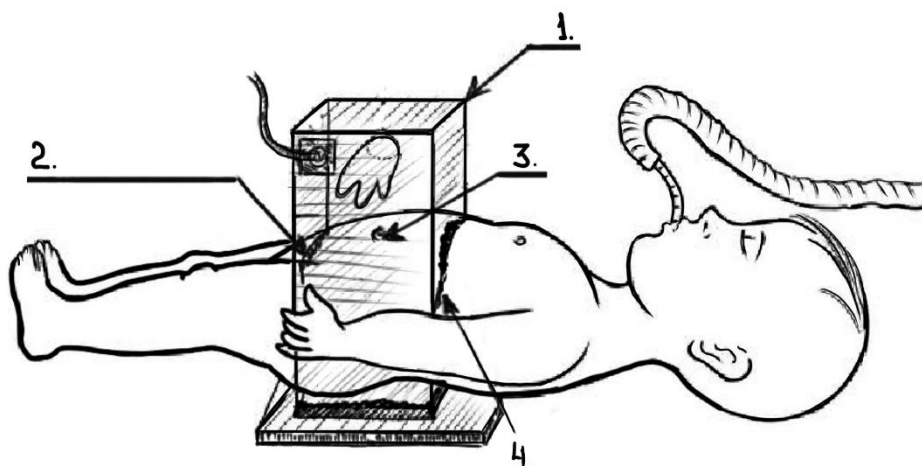


Рис. 2. Новорожденный на 37-й нед. гестации. Интубирован, подключен к аппарату ELNPAT: 1 – прозрачный ригидный купол; 2 – лобковая кость; 3 – пупок; 4 – реберные дуги

Fig. 2. Newborn at 37 weeks of gestation. Intubated and connected to the ELNPAT device: 1 – transparent rigid hood; 2 – pubic bone; 3 – umbilicus; 4 – costal margins

В структуру разработанного устройства входят (рис. 3, 4):

- *купол*: применение медицинского прозрачного поликарбоната для его изготовления обеспечивает рентгеноконтрастность и возможность визуального контроля за состоянием кожных покровов и положением пациента;

- *система фиксации и герметизации*: для обеспечения герметичности по контуру купола установлены широкие манжеты из биосовместимого силиконового эластомера. Для дополнительной герметизации в местах

контакта с кожей может использоваться инцизионная пленка;

- *термостабилизирующая поверхность*: нижняя стенка устройства, на которой располагается пациент, выполнена из термолабильного материала (аналогичного греющим силиконовым коврикам) для поддержания нормотермии и профилактики пролежней;

- *вакуумная система и система безопасности*: сбоку купола расположен штуцер для подключения к вакуумному отсосу и аппарату, регулирующему давление (pressure

regulator unit). В систему интегрирован манометр для визуального контроля и предохранительный клапан, ограничивающий максимальное разрежение. Рабочий диапазон отрицательного давления составляет от -5 до -15 мм рт. ст. (от -68 до -204 мм вод. ст.), что соизмеримо с физиологическим градиентом давления между плевральной и брюшной полостями и минимизирует риски гемодинамических нарушений.

- *система мониторинга*: на боковой стенке купола предусмотрен герметичный порт для проведения УЗИ, снабженный манжетой-перчаткой из прозрачного полиуретана. Конструкция порта позволяет вводить ультразвуковой датчик для осуществления динамического контроля положения органов, оценки кровотока (в портальной системе, нижней полой вене) и состояния диафрагмы без нарушения герметичности и прерывания сеанса терапии.

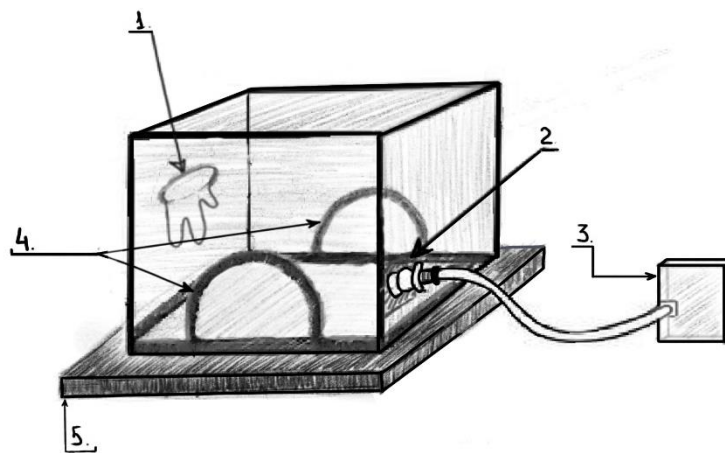


Рис. 3. Схема аппарата ELNPAT: 1 – порт для доступа УЗИ; 2 – штуцер; 3 – аппарат, регулирующий давление; 4 – манжеты герметизации (из биосовместимого эластомера); 5 – термостабилизирующая поверхность

Fig. 3. ELNPAT device diagram: 1 – ultrasound access port; 2 – connector; 3 – pressure control unit; 4 – sealing cuffs (made of biocompatible elastomer); 5 – thermostabilized surface

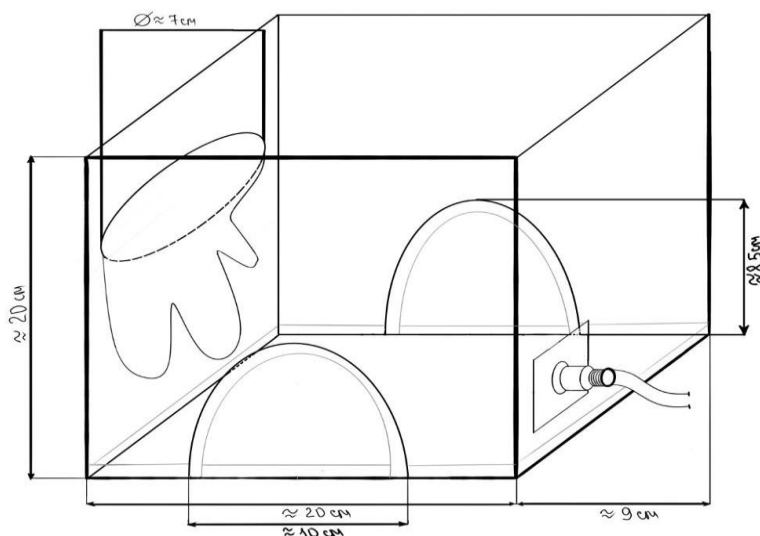


Рис. 4. Чертеж аппарата ELNPAT

Fig. 4. Technical drawing of the ELNPAT device

Кроме того, был разработан протокол применения ELNPAT в условиях ОАРИТ:

1. Показания и начало терапии: устройство устанавливается новорожденному с врожденной диафрагмальной грыжей непосредственно после рождения и выполнения первичных реанимационных мероприятий, интубации трахеи и начала респираторной поддержки.

2. Параметры терапии: сеанс ELNPAT начинается с установки минимального отрицательного давления (-5 мм рт. ст.). В дальнейшем давление может титроваться под контролем показателей гемодинамики и данных ультразвукового исследования, но не должно превышать -15 мм рт. ст.

3. Мониторинг: на протяжении всего сеанса осуществляется непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), сатурации (SpO₂). Не реже одного раза в час проводится

УЗИ-контроль через специализированный порт для оценки эффективности репозиции органов и исключения осложнений.

4. Длительность сеанса: продолжительность непрерывного сеанса терапии определяется индивидуально с учетом состояния пациента. Протоколом предусмотрена возможность прерывания сеанса для осуществления необходимых медицинских манипуляций.

Сравнительный анализ предлагаемого устройства (локальный купол) с альтернативной концепцией (создание отрицательного давления в герметизированном кювезе вокруг всего тела пациента) продемонстрировал существенные преимущества разработанного подхода, включая таргетность воздействия, сохранение полного доступа к пациенту и снижение рисков возникновения генерализованных гемодинамических нарушений (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Сравнительный анализ предлагаемого устройства и альтернативной концепции

Comparative analysis of the proposed device and an alternative concept

Критерий Criterion	Отдельный купол Individual hood	Герметичный кювез Sealed incubator
Техническая реализация Technical implementation	Требуются разработка и производство нового устройства Development and production of a new device is required	Используется имеющаяся инфраструктура (кювезы), требуется лишь доработка системы герметизации и подключения вакуумного насоса The existing infrastructure (incubator) is used; the setup requires only an upgraded sealing mechanism and vacuum pump connectivity
Воздействие Impact	Локальное, направленное строго на переднюю брюшную стенку Local, directed strictly at the anterior abdominal wall	Системное, направленное на все тело ребенка, кроме головы (если кювез не полностью закрыт) Systemic, directed at the infant's entire body except for the head (provided the incubator is not fully enclosed)
Безопасность Safety	Потенциально выше: легче контролировать и ограничивать зону воздействия, минимизируя риски для гемодинамики	Потенциально ниже: воздействие на все тело может сильнее влиять на венозный возврат к сердцу (риск развития коллапса из-за воздействия на нижнюю полую вену),

Критерий Criterion	Отдельный купол Individual hood	Герметичный кювез Sealed incubator
	Potentially higher: it is easier to monitor and restrict the exposure area, thereby minimizing hemodynamic risks	что требует еще более жесткого контроля Potentially lower: systemic exposure may have a greater impact on venous return to the heart (risk of collapse due to pressure on the inferior vena cava), requiring even more stringent monitoring
Уход за пациентом Patient care	Относительно простой: купол можно временно снять для проведения манипуляций, санаций, УЗИ Relatively simple: the hood can be temporarily removed for medical procedures, sanitation, and ultrasound examination	Крайне затруднен: для любого вмешательства (санация трахеи, если закрыта голова, забор крови, осмотр) необходимо разгерметизировать весь кювез, прервав терапию Extremely difficult: any intervention (such as tracheal suctioning if the head is enclosed, blood sampling, or physical examination) requires depressurization of the entire incubator, interrupting therapy
Мониторинг Monitoring	Ребенок доступен для осмотра, легко проводить рентгенографию The infant is accessible for physical examination; X-rays can be easily performed	Ребенок находится внутри замкнутого пространства, что может ухудшать визуализацию и доступ для проведения некоторых видов мониторинга The infant is placed into an enclosed chamber, which may impair visualization and restrict access for certain types of monitoring
Ключевое преимущество Key advantage	Таргетность воздействия Targeted impact	Техническая простота, скорость внедрения Technical simplicity, rapid implementation
Ключевой недостаток Key drawback	Необходимость разработки нового устройства Need for new device development	Грубость и неселективность воздействия, резкое ограничение доступа к пациенту Non-selective, imprecise impact and severely limited patient accessibility

При проведении проактивного анализа выявлен ряд потенциальных рисков применения метода ELNPAT. Для каждого из рисков были разработаны и предложены соответству-

ющие меры по их минимизации, которые были учтены при проектировании устройства и внедрены в клинический протокол (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Анализ потенциальных рисков применения метода ELNPAT и меры по их минимизации
Analysis of potential risks associated with the ELNPAT method and risk mitigation measures

Потенциальный риск Potential risk	Предложенные меры для минимизации риска Proposed risk mitigation measures
Ущемление органов Organ compression	Использование низкого отрицательного давления (-5...-15 мм рт. ст.); применение широких герметизирующих манжет, создающих плавный градиент давления Use of low negative pressure (-5 to -15 mm Hg); application of wide sealing cuffs to create a smooth pressure gradient
Гемодинамические нарушения (влияние на нижнюю полую вену и аорту) Hemodynamic abnormalities (impact on the inferior vena cava and aorta)	Тщательный мониторинг АД, ЧСС, SpO ₂ ; титрование давления от минимального значения; выбор диапазона давления, соизмеримого с физиологическим градиентом Careful monitoring of BP, HR, and SpO ₂ ; pressure titration starting from the minimum value; selection of a pressure range consistent with the physiological gradient
Баротравма кожи и подкожной клетчатки Barotrauma to the skin and subcutaneous tissue	Использование мягких широких манжет; применение инцизионной пленки; регулярный осмотр кожных покровов Use of soft, wide cuffs; application of incise film; regular skin inspection
Нарушение терморегуляции Impaired thermoregulation	Интеграция в конструкцию термостабилизирующей поверхности (греющая панель) Integration of a thermostabilizing surface (heating panel) into the device design
Сложности мониторинга Monitoring challenges	Оснащение устройства прозрачным рентгеноконтрастным куполом и герметичным портом для УЗИ-датчика Equipping the device with a transparent nonopaque hood and a sealed port for an ultrasound transducer
Нарушение терморегуляции Impaired thermoregulation	Интеграция в конструкцию термостабилизирующей поверхности (греющая панель) Integration of a thermostabilizing surface (heating panel) into the device design
Сложности мониторинга Monitoring challenges	Оснащение устройства прозрачным рентгеноконтрастным куполом и герметичным портом для УЗИ-датчика Equipping the device with a transparent nonopaque hood and a sealed port for an ultrasound transducer

Обсуждение. В настоящей работе представлена комплексная разработка и теоретическое обоснование метода наружной терапии отрицательным давлением низкой интенсивности для предоперационной стабилизации новорожденных с ВДГ. Проведенный анализ позволяет рассматривать ELNPAT как потен-

циально революционный подход, направленный на устранение ключевого патофизиологического звена ВДГ – механической компрессии легких.

Основой метода является целенаправленное создание отрицательного давления исключительно на переднюю брюшную стенку, что,

согласно теоретическому обоснованию, позволяет снизить градиент давления между брюшной и грудной полостями. Простая физическая аналогия «шарик в колбе» наглядно иллюстрирует этот принцип: снижение давления снаружи способствует возвращению содержимого (органов брюшной полости) в исходное положение. Ожидается, что это приведет к репозиции абдоминальных органов из грудной клетки, снижению компрессии легочной ткани и, как следствие, к уменьшению легочной гипертензии и улучшению условий для вентиляции. Важнейшим преимуществом ELNPAT перед такими высокоинвазивными методами, как экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [7] или пренатальная фетоскопическая окклюзия трахеи (ФЕТО) [3, 8], является его неинвазивность, физиологичность и таргетность воздействия. В отличие от ЭКМО, ELNPAT не сопряжен с рисками, связанными с канюляцией крупных сосудов и системной антикоагулянтной терапией, а в отличие от ФЕТО, применяется постнатально, что позволяет избежать рисков ятрогенных акушерских осложнений.

Отметим, что, как и любой новый метод, ELNPAT несет в себе потенциальные риски. Однако проведенный анализ показал, что каждый из них может быть нивелирован инженерными и протокольными решениями. Риск ущемления органов минимизирован использованием низкого давления и широких манжет, создающих плавный градиент. Профилактике нарушений гемодинамики способствуют тщательный мониторинг АД, ЧСС, SpO₂ и работа в физиологическом диапазоне давлений. Уникальная особенность устройства – герметичный порт для УЗИ-датчика – позволяет осуществлять динамический контроль за положением органов и кровотоком,

обеспечивая раннее выявление возможных осложнений. Таким образом, безопасность метода является не следствием отсутствия рисков, а результатом их системного анализа и превентивного управления.

Основным ограничением представленной разработки является ее концептуальный характер. Несмотря на теоретическую и инженерную детализацию эффективности и безопасности метода требуют эмпирического подтверждения. Программа дальнейших исследований включает:

1) создание рабочего прототипа устройства ELNPAT;

2) экспериментальные исследования на животных для оценки непосредственной эффективности, определения оптимальных параметров давления и продолжительности сеансов, а также для подтверждения профиля безопасности;

3) пилотные клинические исследования для оценки применимости и эффективности метода в реальных клинических условиях ОАРИТ.

Заключение. Концепция ELNPAT представляет собой новый, патогенетически обоснованный подход к решению ключевой проблемы предоперационного ведения новорожденных с ВДГ – механической компрессии легких. Детально проработанный дизайн устройства, а также предложенный клинический протокол создают прочный фундамент для дальнейшего изучения нового метода. Внедрение его в клиническую практику в перспективе может способствовать снижению дооперационной летальности и улучшению отдаленных результатов у указанной категории пациентов. Для достижения этой цели необходимы последовательные экспериментальные и клинические исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Идея и описание метода, разработка дизайна исследования: Зуев М.Е.

Сбор и анализ данных: Галанова Д.В., Зуев М.Е., Пятышева П.А., Тищенко В.А.

Написание текста: Зуев М.Е., Пятышева П.А., Тищенко В.А.

Создание иллюстраций: Галанова Д.В.

Литература

1. Wagner R., Montalva L., Zani A., Keijzer R. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2020; 44 (1): 151–170.
2. Zani A., Chung W.K., Deprest J., Harting M.T., Jancelewicz T., Kunisaki S.M., Saada J., Rusconi F., Patel N., Shelmerdine S.C. Congenital diaphragmatic hernia. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8 (1): 37.
3. Kovler M.L., Jelin E.B. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2019; 28 (4): 150–818.
4. Kinsella J.P., Ivy D.D., Abman S.H. Pulmonary Vascular Dysfunction in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209 (2): 130–143.
5. Dingeldein M. Congenital Diaphragmatic Hernia: Management & Outcomes. *Adv Pediatr.* 2023; 70 (1): 89–102.
6. Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г., Хан М.А., Смирнов А.Н., Петров В.В., Иванов С.С., Соколов Д.И., Кузнецов П.А., Николаев А.А., Васильев К.Д. Хирургическое лечение врожденной диафрагмальной грыжи у новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 12 (2): 23–35.
7. Пшенисцов К.В., Розинов В.Б., Ильин А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа: современные тенденции в лечении. *Доктор.Ру.* 2022; 21 (5): 31–37.
8. Deprest J.A., Nicolaidis K.H., Benachi A., Gratacos E., Harrison M.R., Wilson R.D. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021; 385 (2): 107–118.
9. Van der Veecken L., Russo F.M., De Catte L., Lewi L., Ryan G., DeCatte L. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: Perinatal management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2023; 43 (3): 311–321.
10. Jones B.M., Kapoor S., Albin M.S., Jensen E.R., Smith T.P., Davis K.F. The role of delayed abdominal closure in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2022; 57 (12): 812–818.
11. Мокрушина О.Г., Разумовский А.Ю., Хан М.А., Семенов А.Ю., Попов В.И., Новиков А.А. Современные возможности временного закрытия раны при операциях у новорожденных и детей. *Детская хирургия.* 2021; 25 (3): 143–149.
12. Lansdale N., Alam S., Losty P.D., Jesudason E.C. Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis. *Hernia.* 2023; 27 (1): 21–30.

Поступила в редакцию 29.09.2025; принята 07.11.2025.

Авторский коллектив

Зуев Максим Евгеньевич – врач – детский хирург детского хирургического отделения, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22». 196657, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Колпино, Заводской пр., 1; e-mail: doctorzuev@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2208-4801>.

Галанова Дарья Валериевна – врач-эндоскопист, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22». 196657, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Колпино, Заводской пр., 1; e-mail: docsurgv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1100-4216>.

Пятьшева Полина Андреевна – врач-ординатор, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22». 196657, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Колпино, Заводской пр., 1; e-mail: polina.pyatysheva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1079-2558>.

Тищенко Владислав Артёмович – врач-ординатор, СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22». 196657, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Колпино, Заводской пр., 1; e-mail: micromolecula00@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3344-0766>.

Образец цитирования

Зуев М.Е., Галанова Д.В., Пятьшева П.А., Тищенко В.А. Разработка и теоретическое обоснование метода наружной терапии отрицательным давлением (ELNPAT) для предоперационной стабилизации новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2026; 1: 98–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-98-108.

DEVELOPMENT AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE EXTERNAL LOW NEGATIVE PRESSURE ASSISTED THERAPY (ELNPAT) METHOD FOR PREOPERATIVE STABILIZATION OF NEWBORNS WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

M.E. Zuev, D.V. Galanova, P.A. Pyatysheva, V.A. Tishchenko

Children's City Hospital No. 22, St. Petersburg, Russia

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is characterized by high preoperative mortality rates due to pulmonary hypertension and respiratory failure resulting from mechanical lung compression. Current preoperative stabilization methods are often ineffective or invasive and are associated with a high risk of complications.

Objective. The aim of the study is to develop and provide a comprehensive theoretical substantiation of the External Low-Negative Pressure Abdominal Therapy (ELNPAT) method for the preoperative stabilization of newborns with CDH.

Materials and Methods. Based on the analysis of CDH pathophysiology and biomechanical principles, a device concept was developed to generate adjustable negative pressure (ranging from -5 to -15 mm Hg) under a transparent rigid hood hermetically attached to the anterior abdominal wall of a newborn. The analysis was conducted regarding the device design, safety systems (relief valve, pressure gauge), and monitoring capabilities (sealed ultrasound transducer port). Furthermore, a clinical application protocol for the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) was proposed.

Results. A detailed description of the ELNPAT device and its application protocol is presented. The expected clinical outcomes of the method were theoretically substantiated, including the repositioning of abdominal organs from the thoracic cavity, and the reduction of lung compression and pulmonary hypertension. It is demonstrated that the proposed engineering and protocol solutions minimize the risks of organ compression, hemodynamic abnormalities, and barotrauma.

Conclusion. The ELNPAT concept represents a promising physical and mechanical approach to the preoperative stabilization of newborns with CDH. The developed device design and application protocol require further experimental and clinical validation to confirm the efficacy and safety.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, pulmonary hypertension, preoperative preparation, medical device, negative pressure, newborn.

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

Author contributions

Conceptualization and methodology, study design development: Zuev M.E.

Data collection and analysis: Galanova D.V., Zuev M.E., Pyatysheva P.A.,

Tishchenko V.A.

Text writing: Zuev M.E., Pyatysheva P.A., Tishchenko V.A.

Illustrations: Galanova D.V.

References

1. Wagner R., Montalva L., Zani A., Keijzer R. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2020; 44 (1): 151–170.
2. Zani A., Chung W.K., Deprest J., Harting M.T., Jancelewicz T., Kunisaki S.M., Saada J., Rusconi F., Patel N., Shelmerdine S.C. Congenital diaphragmatic hernia. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8 (1): 37.
3. Kovler M.L., Jelin E.B. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2019; 28 (4): 150–818.
4. Kinsella J.P., Ivy D.D., Abman S.H. Pulmonary Vascular Dysfunction in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209 (2): 130–143.
5. Dingeldein M. Congenital Diaphragmatic Hernia: Management & Outcomes. *Adv Pediatr.* 2023; 70 (1): 89–102.
6. Razumovskiy A.YU., Mokrushina O.G., Khan M.A., Smirnov A.N., Petrov V.V., Ivanov S.S., Sokolov D.I., Kuznetsov P.A., Nikolaev A.A., Vasil'ev K.D. Khirurgicheskoye lecheniye vrozhdennoy

- diafragmal'noy gryzhi u novorozhdennykh [Surgical treatment of congenital diaphragmatic hernia in newborns]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2022; 12 (2): 23–35 (in Russian).
7. Pshenisnov K.V., Rozinov V.B., Il'in A.A. Vrozhden'naya diafragmal'naya gryzha: sovremennyye tendentsii v lechenii [Congenital diaphragmatic hernia: current trends in treatment]. *Doktor.Ru*. 2022; 21 (5): 31–37 (in Russian).
 8. Deprest J.A., Nicolaidis K.H., Benachi A., Gratacos E., Harrison M.R., Wilson R.D. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med*. 2021; 385 (2): 107–118.
 9. Van der Veeken L., Russo F.M., De Catte L., Lewi L., Ryan G., DeCatte L. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: Perinatal management and outcomes. *Prenat Diagn*. 2023; 43 (3): 311–321.
 10. Jones B.M., Kapoor S., Albin M.S., Jensen E.R., Smith T.P., Davis K.F. The role of delayed abdominal closure in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2022; 57 (12): 812–818.
 11. Mokrushina O.G., Razumovskiy A.Yu., Khan M.A., Semenov A.Yu., Popov V.I., Novikov A.A. Sovremennyye vozmozhnosti vremennogo zakrytiya rany pri operatsiyakh u novorozhdennykh i detey [Modern possibilities of temporary wound closure during operations in newborns and children]. *Detskaya khirurgiya*. 2021; 25 (3): 143–149 (in Russian).
 12. Lansdale N., Alam S., Losty P.D., Jesudason E.C. Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis. *Hernia*. 2023; 27 (1): 21–30.

Received September 29, 2025; accepted November 07, 2025.

Information about the authors

Zuev Maksim Eevgen'evich, Physician, Pediatric Surgeon, Pediatric Surgical Department, Children's City Hospital No. 22. 196657, Russia, St. Petersburg, Kolpino, Zavodskoy Ave., 1; e-mail: doctorzuev@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2208-4801>.

Galanova Dar'ya Valerievna, Endoscopist, Children's City Hospital No. 22. 196657, Russia, St. Petersburg, Kolpino, Zavodskoy Ave., 1; e-mail: docsurgv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1100-4216>.

Pyatysheva Polina Andreevna, Resident Physician, Children's City Hospital No. 22. 196657, Russia, St. Petersburg, Kolpino, Zavodskoy Ave., 1; e-mail: polina.pyatysheva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1079-2558>.

Tishchenko Vladislav Artemovich, Resident Physician, Children's City Hospital No. 22. 196657, Russia, St. Petersburg, Kolpino, Zavodskoy Ave., 1; e-mail: micromolecula00@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3344-0766>.

For citation

Zuev M.E., Galanova D.V., Pyatysheva P.A., Tishchenko V.A. Razrabotka i teoreticheskoye obosnovaniye metoda naruzhnoy terapii otritsatel'nym davleniyem (ELNPAT) dlya predoperatsionnoy stabilizatsii novorozhdennykh s vrozhdennoy diafragmal'noy gryzhey [Development and theoretical substantiation of the External Low Negative Pressure Assisted Therapy (ELNPAT) method for preoperative stabilization of newborns with congenital diaphragmatic hernia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 1: 98–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-98-108 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.2; 616.12

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-109-121

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ГАЗООБМЕНА В МОДЕЛИ ГИПОКСИЧЕСКОГО СТРЕСС-ТЕСТА

Н.В. Балиоз, С.Г. Кривошеков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»,
г. Новосибирск, Россия

Цель исследования - изучить особенности электроэнцефалографической активности при гипоксическом стресс-тесте у спортсменов 2 циклических видов спорта, различающихся по специфике дыхания при физической нагрузке (пловцы и лыжники), и сопоставить данные ЭЭГ с показателями газообмена.

Материалы и методы. Обследовано 43 чел. в возрасте 18–22 лет (14 лыжников, 12 пловцов, 17 чел. из группы контроля). Проводился гипоксический стресс-тест со снижением концентрации O₂ во вдыхаемом воздухе в течение 30 мин с 20,9 % до 10 % с записью показателей газообмена, вентиляции и ЭЭГ.

Результаты. Установлено, что на 25-й мин гипоксического теста наблюдается увеличение мощности низкочастотного тета-ритма во всех группах по сравнению с фоном: у пловцов повышение незначительное, в контрольной группе и у лыжников различия достоверны. Во всех группах при гипоксии наблюдается снижение мощности высокочастотного альфа-ритма, наиболее высокой она сохраняется у пловцов. При равном потреблении кислорода в группах проявляются межгрупповые особенности работы кардиореспираторной системы и газообмена: у пловцов достоверно выше легочная вентиляция, частота дыхания и ниже дыхательный объем по сравнению с лыжниками, у лыжников ниже ЧСС, а эффективность дыхания выше, чем у испытуемых других групп. Уровни сатурации в группах в условиях фона не различаются, а при гипоксии показатели пловцов выше ($p < 0,01$) по сравнению с лыжниками. Изменения ритмов ЭЭГ и индивидуальной частоты α -пика, реакция десинхронизации альфа-ритма, динамика газообмена, АД и индекса Кердо свидетельствуют о том, что пловцы при гипоксической нагрузке лучше сохраняют стабильность мозговой деятельности за счет усиления симпатической активности, газообмена и вентиляции по сравнению с лыжниками, которые, усиливая парасимпатическую активность, снижают электрокортикальную активность и энергозатраты организма.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, гипоксический стресс-тест, газообмен, спортсмены.

Введение. Во всем мире отмечается повышенный интерес специалистов к привлечению новых технологий для совершенствования спортивного мастерства. При этом функционирование головного мозга изучается

наравне с функциональными резервами сердца и мышц. Нейрофизиологические исследования показывают, что адаптация к физическим нагрузкам сопровождается образованием новых нейронных связей за счет адап-

тивной нейропластичности мозга, которая в том числе обеспечивает рост функциональных резервов спортсменов [1]. Кроме того, показано, что регулярные физические упражнения не только вызывают функциональные изменения ЦНС, но и влияют на когнитивные функции [2]. Установлено, что элитные спортсмены, помимо развития моторных навыков, демонстрируют высокую сенсомоторную интеграцию, сопряженность работы кардиореспираторной системы, высокие мотивационные и волевые качества, определяющие эталон спортивной формы [3–5]. Имеющиеся в литературе сведения о работе мозга в различных спортивных ситуациях и специфике его изменений в течение индивидуальной спортивной карьеры [6, 7] указывают на вклад центральных механизмов регуляции функций в улучшение спортивных результатов [8–11]. Использование новых методических подходов с применением электроэнцефалографии [12], функциональной магнитно-резонансной томографии [13], позитронно-эмиссионной томографии [14], однофотонной эмиссионной томографии [15] значительно расширило понимание динамики когнитивных процессов в контексте физической активности и спорта. При этом наиболее доступным методом анализа кортикальной активности мозга остается электроэнцефалография (ЭЭГ).

Для изучения функциональных резервов организма широко используются методы оценки его ответов на фактор гипоксии. Установлены отличительные особенности двух типов гипоксических состояний: гипоксии нагрузки при мышечной деятельности и гипоксической гипоксии в горах. В работе М.М. Филиппова и соавт. отмечено, что причиной возникновения гипоксии нагрузки является не артериальная гипоксемия, являющаяся обязательным условием для развития горной гипоксии, а несоответствие между возможностями систем и органов доставлять кислород клеткам и увеличенным кислородным запросом [16]. Использование нормобарической гипоксии для тестирования спортсменов на гипоксическую устойчивость (гипоксический стресс-тест) позволило получить целый

ряд интересных результатов. Были обнаружены не только физиологические, но и биохимические, а также генетические механизмы формирования устойчивости человека к гипоксии и разработаны подходы для ее прогнозирования. Применение гипоксических тестов без физической нагрузки позволяет оценивать индивидуальную гипоксическую устойчивость организма, на которую, как предполагается, оказывает влияние спортивная деятельность [11, 17–19].

Одним из продуктивных подходов в оценке функционального состояния ЦНС признано изучение ЭЭГ и мозговой активности в условиях гипоксии [19]. Головной мозг является наиболее чувствительным к гипоксии органом, поэтому характер изменений его биоэлектрической активности в гипоксическом тесте служит одним из критериев выраженности гипоксии нагрузки. Так, показано, что под влиянием нормобарической гипоксии происходит изменение центрального контроля функции кардиореспираторной системы [20, 21]. С другой стороны, получены сведения, что разные виды физической нагрузки (циклическая либо силовая) оказывают неодинаковое влияние на церебральную гемодинамику, кровенаполнение и тонус сосудов [22], а также на когнитивные функции и биоэлектрическую активность головного мозга у спортсменов [23].

Таким образом, можно предполагать, что регулярные физические нагрузки способствуют развитию специфической нейропластичности, которая обеспечивает защиту мозга при возникновении гипоксического состояния. По-видимому, занятия спортом содействуют совершенствованию центральных механизмов регуляции функций кровообращения и дыхания, позволяющих поддерживать адекватное кровоснабжение мозга в условиях гипоксии нагрузки. Не исключено, что специфика тренировочного процесса находит отражение в характере изменений ритмов ЭЭГ в ответ на гипоксический стимул.

Цель исследования. Изучить особенности электроэнцефалографической активности головного мозга при гипоксическом воздействии у спортсменов 2 циклических видов

спорта, различающихся по специфике дыхания при физической нагрузке (пловцы и лыжники), и сопоставить полученные данные ЭЭГ с показателями газообмена.

Рабочая гипотеза предполагала, что спортсмены, тренирующиеся в режимах свободного дыхания (лыжники) и дыхания с повышенным сопротивлением (пловцы), при выполнении теста с острым гипоксическим воздействием могут демонстрировать различия по показателям электроэнцефалографии, связанные с кардиореспираторными характеристиками.

Материалы и методы. Оценивались изменения показателей биоэлектрической активности мозга (ритмы ЭЭГ) и показатели газообмена в фоне (дыхание атмосферным воздухом 20,9 % O₂ через маску) и во время 30-минутного гипоксического стресс-теста (дыхание гипоксической смесью).

Обследовано 43 чел. в возрасте 18–22 лет, сопоставимых по возрастным и весо-ростовым характеристикам: 17 чел. – контроль (не спортсмены) и 26 чел. – спортсмены (первого спортивного разряда и кандидаты в мастера спорта: 14 лыжников и 12 пловцов).

В качестве тестирующего воздействия использовался единообразный острый гипоксический стресс-тест с плавным снижением концентрации O₂ во вдыхаемом воздухе в течение 30 мин с 20,9 % до 10 % и записью показателей газообмена, вентиляции и ЭЭГ. Гипоксическую газовую смесь готовили с помощью кислородного концентратора NewLife компании AirStep (США).

Регистрация показателей электроэнцефалографии проводилась при выполнении функциональной пробы с открыванием глаз (1 мин при закрытых глазах и 30 с – при открытых) в фоне и на 25-й мин гипоксической нагрузки на программно-аппаратном комплексе БИ-012-2 (Новосибирск, Россия).

Был применен монополярный монтаж электродов с помещением активного электрода в отведение Pz, а референтного – на мочку правого уха. Заземляющий электрод также располагался на мочке правого уха. Точка Pz была выбрана в связи с тем, что в

теменно-затылочной области характеристики альфа-активности наиболее устойчивы и наименее переменны при повторных измерениях, а выраженная тета- и дельта-активность как признак нарастающей гипоксии мозга появляется позже, чем в лобных зонах.

Частота максимального альфа-пика и глубина десинхронизации оценивались при сравнении спектров ЭЭГ при закрытых и открытых глазах.

Для анализа использовались последние чистые (без артефактов) 30-секундные записи ЭЭГ: 4 эпохи по 5 с перед открыванием глаз и 4 эпохи по 5 с после открывания глаз. Свободный от артефактов сигнал ЭЭГ отфильтровывался (для основных ритмов θ , α , β) и подвергался быстрому преобразованию Фурье в полосе 0,3–30,0 Гц.

Выходные данные анализировались с помощью специализированной программы Win EEG («Мицар», Санкт-Петербург), составленной в соответствии с принятыми стандартами анализа сигнала, и представлены в виде таблицы спектральной мощности ЭЭГ с шагом 1 Гц.

Спектры мощности оценивали в диапазонах θ -ритма (4–7 Гц), α -ритма (8–13 Гц), β -ритма (14–30 Гц). Для контроля артефактов записывалась миограмма мышц лба.

Выраженность реакции α -десинхронизации (индивидуальная глубина снижения мощности альфа-ритма, ИГСМА) оценивалась по снижению мощности альфа-ритма в реакции на открывание глаз по формуле

$$\text{ИГСМА (\%)} = (\text{M}_{\text{ог}}/\text{M}_{\text{зг}}) \times 100.$$

Этот показатель отражает процентное снижение мощности альфа-ритма при открывании глаз по сравнению с показателями при закрытых глазах.

Также оценивалась индивидуальная частота мощности альфа-пика (ИЧМПА) как индивидуальное значение максимальной мощности альфа-волн в ЭЭГ-сигнале мозга, которое находится в стандартном альфа-диапазоне.

Показатели газообмена и вентиляции регистрировались на газоанализаторе Охусон Pro® («ЭрихЭгер»). Измеряли легочную вентиляцию (VE, л/мин), частоту дыхания (BF, вдох./мин), дыхательный объем (VT, л), скорость потребления кислорода (VO₂, л/мин), вентиляционный эквивалент для O₂ (EqO₂, л/л), частоту пульса (HR, уд./мин). Полученные данные автоматически приводились к системе ВTPS.

Оценка сатурации (SaO₂, %) проводилась с помощью прибора «Оксиметр ВСІ 3304 Autocorr» (США).

Регистрация артериального давления и проба Кердо осуществлялись в фоне и в конце гипоксического теста.

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрены этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (протокол № 2 от 21.04.2022).

Результаты и обсуждение. Результаты анализа мощности основных ритмов ЭЭГ в фоне и на 25-й мин гипоксического воздействия представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Показатели мощности основных ритмов ЭЭГ (мкВ²) и ИГСМА (%) в фоне и конце гипоксического теста, M±m
Power spectral density of major EEG rhythms (μV²) and individual depth of alpha power reduction (%) at baseline and at the end of the hypoxic test, M±m

Показатель Parameter	Группа Group			Значимость различий Significance of differences		
	Контроль, n=17 Control, n=17	Пловцы, n=12 Swimmers, n=12	Лыжники, n=14 Skiers, n=14	1-2	2-3	1-3
	1	2	3			
Исходное состояние (фон) Baseline						
θ	9,11±2,61	8,20±2,70	8,66±1,30			
α	26,82±5,2	36,46±8,99	27,09±6,83			
β	3,59±0,91	3,16±0,72	3,34±0,60			
ИГСМА IDAPR	80	92	76		#	
25-я мин гипоксии Hypoxia, 25 min						
θ	22,08±1,62*	9,8±2,81	20,94±1,31*	#	#	
α	18,72±6,14	24,25±7,4*	19,55±4,8			
β	4,21±1,3	3,04±0,63	3,94±0,74			
ИГСМА IDAPR	72	85	74			

Примечание. * – достоверные различия в сравнении с фоном; # – достоверные различия между группами (p≤0,05).

Note. * – the differences are significant compared with baseline; # – significant differences between groups (p≤0.05); IDAPR – individual depth of alpha power reduction.

Оценка данных показывает, что в фоне по всем показателям основных ритмов ЭЭГ межгрупповые отличия отсутствуют. Вместе с тем мощность альфа-ритма при открывании глаз по сравнению с показателями при закрытых глазах (ИГСМА, %) в группе пловцов сохраняется на более высоком уровне (92 %), чем в других группах, при этом при сопоставлении с лыжниками различия достоверны ($p \leq 0.05$).

На 25-й мин гипоксического теста наблюдается явное увеличение мощности низкочастотного тета-ритма во всех группах, но при этом в группе пловцов повышение незначительно, тогда как в контрольной группе и у лыжников оно достоверно. Снижение мощности альфа-ритма отмечено также у всех испытуемых. В литературе усиление низкочастотных ритмов (тета) и снижение мощности высокочастотных ритмов (альфа) при гипоксии расцениваются как признаки возникновения гипоксии мозга, а выраженность их изменений используется для оценки гипоксической устойчивости испытуемого [17].

Также следует отметить, что у пловцов показатели мощности тета-ритма имеют наименьшие значения по сравнению с другими обследуемыми как в фоне, так и при ги-

поксии, что, вероятно, может служить признаком более высокой адаптивной гипоксической устойчивости у спортсменов этой группы. Можно предполагать, что мозг пловцов по сравнению с контролем и лыжниками испытывает менее выраженное состояние гипоксемии, что может быть связано с более ранним включением компенсаторных реакций со стороны кардиореспираторной системы при возникновении гипоксической гипоксемии. Показатели бета-ритма в гипоксическом тесте не показали достоверных различий по сравнению с фоном во всех группах (табл. 1).

Анализ изменений индивидуальной частоты альфа-пика (ИЧМПА) на 25-й мин гипоксического теста (табл. 2) показал снижение показателей (т.е. смещение пика α -ритма в низкочастотную зону) у всех испытуемых, но достоверным оно было только в контрольной группе. Причины подобных различий между спортсменами и контролем требуют дальнейшего изучения, но, вероятно, они связаны с повышенной защитой мозговых структур от гипоксии у спортсменов по сравнению с нетренированными людьми.

Результаты анализа газообмена и работы кардиореспираторной системы представлены в табл. 3.

Таблица 2
Table 2

Показатели ИЧМПА (Гц) в фоне и конце гипоксического теста, $M \pm m$

Individual alpha peak frequency (Hz) at baseline and at the end of the hypoxic test, $M \pm m$

ИЧМПА IAPF	Контроль, n=17 Control, n=17	Пловцы, n=12 Swimmers, n=12	Лыжники, n=14 Skiers, n=14
Фон Baseline	10,2±0,3	10,4±0,4	10,3±0,2
Гипоксия Hypoxia	8,9±0,7*	10,0±0,5	9,6±0,8

Примечание. * – достоверные различия между фоном и гипоксией ($p \leq 0,05$).

Note. * – significant differences between baseline and hypoxia ($p \leq 0.05$).

Таблица 3
Table 3Показатели газообмена и кардиореспираторной системы у испытуемых
в фоне и конце гипоксического теста, $M \pm m$ Gas exchange and cardiorespiratory parameters at baseline
and at the end of the hypoxic test, $M \pm m$

Показатель Parameter	Группа Group			Значимость различий Significance of differences		
	Контроль (n=17) Control (n=17)	Пловцы (n=12) Swimmers(n=12)	Лыжники (n=14) Skiers (n=14)	1-2	2-3	1-3
	1	2	3			
Исходное состояние (фон) Baseline						
VO ₂ , л/мин VO ₂ , L/min)	0,28±0,02	0,31±0,02	0,30±0,02			
HR, уд./мин HR, beats/min	76,4±6,31	74,3±8,54	65,6±4,12			**
VE, л/мин VE, L/min	11,4±2,5	12,7±3,5	10,2±3,6			
VT, л VT, L	0,79±0,4	0,75±0,6	0,84±0,5			
BF, вдых./мин BF, breaths/min	12,6±2,8	13,4±3,6	12,3±3,2			
EqO ₂ , л/л EqO ₂ , L/L	36,8±6,11	36,9±2,90	30,7±3,02		*	*
SaO ₂ , %	98,2±2,3	98,3±1,4	98,1±3,4			
25-я мин гипоксии Hypoxia, 25 min						
VO ₂ , л/мин VO ₂ , L/min	0,29±0,03	0,32±0,01	0,30±0,02			
HR, уд./мин HR, beats/min	96,6±8,11	91,0±3,93	81,1±5,52		*	**
VE, л/мин VE, L/min	12,8±3,97	14,2±2,35	11,3±1,37		*	
VT, л VT, L	0,96±0,52	0,78±0,21	1,07±0,17		*	
BF, вдых./мин BF, breaths/min	14,3±4,2	17,5±5,51	11,6±3,67		*	
EqO ₂ , л/л EqO ₂ , L/L	45,6±3,70	42,8±2,39	36,3±2,18		*	**
SaO ₂ , %	78,9±6,30	81,7±2,31	76,6±3,32		**	

Примечание. 1) VE – легочная вентиляция, BF – частота дыхания, VT – дыхательный объем, VO₂ – скорость потребления кислорода, EqO₂ – вентиляторный эквивалент для O₂, HR – частота пульса, SaO₂ – сатурация гемоглобина крови кислородом; 2) достоверность отличий между группами: * – p<0,05, ** – p<0,01.

Note. 1) VE – pulmonary ventilation, BF – breathing frequency, VT – tidal volume, VO₂ – oxygen consumption rate, EqO₂ – ventilation equivalent for O₂, HR – heart rate, SaO₂ – oxygen saturation of hemoglobin; * – significant differences between groups, p<0,05, ** – significant differences between groups, p<0,01.

В исходном состоянии межгрупповые различия показателей газообмена (VO₂, VE, VT) невелики и отражают особенности, касающиеся

экономичности работы дыхания и сердечной деятельности. Так, HR у лыжников ниже, а EqO₂ выше, чем у испытуемых других групп.

В условиях гипоксии при равном потреблении кислорода (VO_2) у всех участников исследования проявляются межгрупповые особенности работы кардиореспираторной системы и газообмена, связанные, вероятно, со спецификой тренировок: у пловцов достоверно выше VE , V_f и ниже VT по сравнению с лыжниками. При межгрупповом сравнении по EqO_2 , который отражает объем воздуха, прокаченного через легкие для получения 1 л кислорода, достоверно самые низкие значения обнаружены у лыжников, что говорит о наиболее высокой эффективности работы системы дыхания. Также обращает на себя внимание, что HR у лиц, регулярно занимающихся бегом на лыжах, ниже на 16 % по сравнению с пловцами и нетренированными лицами. Уровни SpO_2 в условиях фона в группах не различаются, а при гипоксии у пловцов достоверно ($p < 0,01$) выше

по сравнению с лыжниками. Этот факт мы рассматриваем как проявление адаптивного механизма, который вырабатывается в результате тренировок пловцов и необходим для поддержания мышечной работы при ограниченном доступе кислорода в водной среде.

Межгрупповой анализ баланса активности отделов вегетативной нервной системы (ВНС) по индексу Кердо (ИК) в условиях фона (табл. 4) показал, что в контрольной группе наблюдается баланс отделов симпатической и парасимпатической системы (ИК = $-4,08 \pm 3,73$). У пловцов преобладает симпатическая активность (ИК = $2,70 \pm 2,31$), оказывающая активизирующее влияние на функции кардиореспираторной системы, а у лыжников активность отделов ВНС отчетливо смещена в парасимпатическую сторону: ИК = $-20,28 \pm 7,92$ ($p < 0,01$).

Таблица 4
Table 4

Индекс Кердо, систолическое и диастолическое артериальное давление в фоне периоде и конце гипоксического теста, $M \pm m$
Kerdo Index, systolic and diastolic blood pressure at baseline and at the end of the hypoxic test, $M \pm m$

Показатель Parameter	Контроль (n=17) Control (n=17)	Пловцы (n=12) Swimmers (n=12)	Лыжники (n=14) Skiers (n=14)
Исходное состояние (фон) Baseline			
Индекс Кердо Kerdo index	$-4,08 \pm 3,73$	$2,70 \pm 2,31$	$-20,28 \pm 7,92^{*\wedge}$
Систолическое артериальное давление Systolic blood pressure	$123,08 \pm 2,77$	$125,27 \pm 4,48$	$121,50 \pm 4,01$
Диастолическое артериальное давление Diastolic blood pressure	$74,75 \pm 2,16$	$75,82 \pm 3,89$	$72,93 \pm 2,63$
25-я мин гипоксии Hypoxia, 25 min			
Индекс Кердо Kerdo index	$13,23 \pm 5,9$	$15,44 \pm 8,1$	$3,53 \pm 3,6$
Систолическое артериальное давление Systolic blood pressure	$135,8 \pm 4,6$	$138,6 \pm 4,8$	$136,1 \pm 3,9$
Диастолическое артериальное давление Diastolic blood pressure	$84,2 \pm 2,9$	$87,2 \pm 2,8$	$78,4 \pm 2,5$

Примечание. * – достоверные отличия от контрольной группы ($p \leq 0,01$); \wedge – достоверные отличия между лыжниками и пловцами ($p \leq 0,01$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p \leq 0.01$); \wedge – significant differences between skiers and swimmers ($p \leq 0.01$).

В условиях фона достоверные межгрупповые отличия в показателях артериального давления отсутствуют, хотя в группе пловцов значения систолического артериального давления самые высокие (табл. 4).

Анализ функционального состояния ВНС по показателям индекса Кердо в гипоксическом тесте показал повышение симпатической активности во всех группах, но при этом наиболее высокие значения отмечены у пловцов ($15,44 \pm 8,1$), а наиболее низкие – у лыжников ($3,53 \pm 3,6$). Кроме того, обращает на себя внимание незначительное повышение диастолического давления у лыжников (табл. 4).

Таким образом, несмотря на общность физиологических изменений кислород-транспортных функций при циклических мышечных нагрузках, характер мышечных тренировок, по-видимому, влияет на гипоксическую устойчивость спортсменов. У лыжников тренировки проходят в нормоксических условиях, дыхание совершается в свободном режиме, тело находится в вертикальном положении, на него не действуют никакие дополнительные факторы. Тренировка при плавании определяется факторами, связанными с движением в воде, горизонтальным положением тела и большой теплоемкостью воды, а также давлением воды на грудную клетку, затрудняющим дыхательные экскурсии и поступление воздуха в дыхательные пути [24]. Кроме того, дыхание во время плавания синхронизируется с плавательными (гребковыми) циклами: длительность фазы вдоха уменьшается, а выдох удлиняется (по типу рефлекса Геринга – Брейера [25]) и обычно производится под водой (за исключением брасса и плавания на спине), т.е. осуществляется с большим сопротивлением, чем в воздушной среде [26]. Вероятно, у пловцов в процессе длительных тренировок сформирован механизм поддержания высокого уровня насыщения крови кислородом за счет повышенной активности дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Сравнение электроэнцефалографических маркеров функционального состояния ЦНС при гипоксическом стресс-тесте и функционального состояния кардиореспираторной си-

стемы у спортсменов разных циклических видов спорта показало следующее. Мозг пловцов сохраняет более высокую активность в условиях гипоксии, хотя экономичность работы кардиореспираторной системы ниже, чем у лыжников. Из этого следует, что долговременные адаптивные механизмы при занятиях спортивным плаванием настроены на дыхание в среде с повышенным сопротивлением дыхания и предполагают быстрое включение симпатической активации при возникновении гипоксии, в связи с чем они более энергозатратны. Тогда как у лыжников долговременные адаптивные механизмы основаны на усилении парасимпатической регуляции, нацелены на высокий уровень экономичности и снижение энергозатрат, в связи с чем мозг лыжников демонстрирует большее снижение активности в условиях неизбежной гипоксии. При тренировках на выносливость потребность организма в кислороде высокая, в связи с чем специфический характер нагрузок сформировал различные механизмы компенсации.

Выводы:

1. Исследования биоэлектрической активности мозга у здоровых молодых мужчин (спортсменов и неспортсменов) показали, что в ответ на гипоксическую нагрузку происходят однонаправленные изменения ритмов ЭЭГ, что проявляется в снижении мощности высокочастотных альфа-ритмов и повышении мощности низкочастотных тета-ритмов.

2. При межгрупповом анализе установлено, что в условиях гипоксического стресс-теста наименее выраженные изменения диапазонов альфа- и тета-ритмов наблюдаются у пловцов, что говорит о выработке у них механизмов компенсации в силу специфики тренировочного процесса. В отличие от пловцов, мозг лыжников при неизбежной гипоксии испытывает большую гипоксическую нагрузку, которая проявляется большим снижением мозговой активности. При этом как у лыжников, так и у пловцов прослеживается определенная связь биоэлектрической активности мозга со спецификой ответа газообмена и кардиореспираторной системы на гипоксическое воздействие.

3. Динамика изменения ритмов ЭЭГ, индивидуальной частоты альфа-пика и реакция десинхронизации альфа-ритма свидетельствуют о том, что пловцы по сравнению с лыжниками имеют более совершенные антигипоксические компенсаторные механизмы, которые в условиях появления гипоксического сигнала лучше поддерживают стабильность мозговой активности в условиях гипоксического стресс-теста.

4. Долговременные адаптивные механизмы при занятиях спортивным плаванием более энергозатратны, настроены на дыхание в среде с повышенным сопротивлением дыхания и предполагают быстрое включение симпатической активации при возникновении гипоксии, тогда как у лыжников они нацелены на снижение энергозатрат и основаны на усилении парасимпатической регуляции.

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета, выделенных на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 126020216352-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г.

Написание и редактирование текста: Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г.

Литература

1. *Yarrow K., Brown P., Krakauer J.W.* Inside the brain of an elite athlete: the neural processes that support high achievement in sports. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (8): 585–596. DOI: 10.1038/nrn2672.
2. *Dalen T., Sandmae S., Stevens T.G., Hjelde G.H., Kjosnes T.N., Wisløff U.* Differences in acceleration and high-intensity activities between small-sided games and peak periods of official matches in elite soccer players. *J. Strength Cond. Res.* 2021; 35 (7): 2018–2024. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003081.
3. *Chang Y., Lee J.J., Seo J.H., Song H.J., Kim Y.T., Lee H.J.* Neural correlates of motor imagery for elite archers. *NMR Biomed.* 2011; 24: 366–372. DOI: 10.1002/nbm.1600.
4. *Жуина Д.В., Майдокина Л.Г.* Психологические особенности спортсменов-победителей. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1519–1522. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22878836> (дата обращения: 20.02.2023).
5. *Zhang L., Qiu F., Zhu H., Xiang M., Zhou L.* Neural Efficiency and Acquired Motor Skills: An fMRI Study of Expert Athletes. *Front Psychol.* 2019; 6 (10): 27–38. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02752.
6. *Cabeza R., Albert M., Belleville S., Craik F.I., Duarte A., Grady C.L., Lindenberger U., Nyberg L, Park D.C., Reuter-Lorenz P.A., Rugg M.D., Steffener J., Rajah M.N.* Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19: 701–710. DOI: 10.1038/s41583-018-0068-2.
7. *Dumoulin S.O., Fracasso A., Van der Zwaag W., Siero J.C., Petridou N.* Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018; 168: 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.028.
8. *Fink A., Rominger C., Benedek M., Perchtold C.M., Papousek I., Weiss E. M., Seidel A., Memmert D.* EEG alpha activity during imagining creative moves in soccer decision-making situations. *Neuropsychologia.* 2018; 114: 118–124. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.025.
9. *Costanzo M.E., VanMeter J.W., Janelle C.M., Braun A., Miller M.W., Oldham J., Bartlett A H Russell, Bradley D Hatfieldet.* Neural efficiency in expert cognitive-motor performers during affective challenge. *J. Mot. Behav.* 2016; 48: 573–588. DOI: 10.1080/00222895.2016.1161591.
10. *Dumoulin S.O., Fracasso A., Van der Zwaag W., Siero J.C., Petridou N.* Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018; 168: 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.028.

11. Uryumtsev D.Yu., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Baranov V.I., Melnikov V.N., Balioz N.V., Krivoschekov S.G. Effect of acute hypoxia on cardiorespiratory coherence in male runners. *Front. Physiol.* 2020; 11: 630. DOI: 10.3389/fphys.2020.00630.
12. Cheron G., Petit G., Cheron J., Leroy A., Cebolla A., Cevallos C., Mathieu P., Thomas H., David Z., Anne-Marie C., Bernard Dan. Brain oscillations in sport: toward EEG biomarkers of performance. *Front. Psychol.* 2016; 7: 246–271. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00246.
13. Fontes E.B., Okano A.H., De Guio F., Schabert E.J., Min L.L., Basset F.A. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br. J. Sport Med.* 2015; 49: 556–560. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091924.
14. Boecker H., Drzezga A. A perspective on the future role of brain pet imaging in exercise science. *Neuroimage.* 2016; 131: 73–80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.021.
15. Shih C.H., Moore K., Browner N., Miriam S., Eran D. Physical activity mediates the association between striatal dopamine transporter availability and cognition in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 62: 68–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.027.
16. Филиппов М.М., Балькин М.В., Ильин В.Н., Портниченко В.И., Евтушенко А.Л. Сравнительная характеристика гипоксии, развивающейся при мышечной деятельности, и гипоксической гипоксии в горах. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 4: 86–95.
17. Ширяева А.И., Фатеев И.В., Кузьмин А.А., Ветряков О.В., Шкарупа А.В. Современные методические подходы к оценке устойчивости к гипоксии и прогнозу физической работоспособности человека в условиях горной местности (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2022; 4: 104–127. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-4-11.
18. Диверт В.Э., Вергунов Е.Г., Балиоз Н.В., Кушнир К.Ю., Куликов В.Ю., Кривошеков С.Г. Вегетативный баланс организма и хемореактивные свойства кардиореспираторной системы у альпинистов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017; 37 (3): 72–78.
19. Сороко С.И., Бекиаев С.С., Рожков В.П. ЭЭГ-маркеры нарушений системной деятельности мозга при гипоксии. *Физиология человека.* 2007; 33 (5): 39–53.
20. Леутин В.П., Платонов Я.Г., Диверт Г.М., Кривошеков С.Г. Изменение центрального контроля функции внешнего дыхания после однократного сеанса прерывистой нормобарической гипоксии. *Физиология человека.* 2003; 29 (1): 13–15.
21. Melnikov V.N., Krivoschekov S.G., Divert V.E., Komlyagina T.G. Baseline values of cardiovascular and respiratory parameters predict response to acute hypoxia in young health men. *J Physiological research.* 2017; 66 (3): 467–479.
22. Kapilevich L.V., Yezhova G.S., Zakharova A.N., Kabachkova A.V., Krivoschekov S.G. Brain Bioelectrical Activity and Cerebral Hemodynamics in Athletes under Combined Cognitive and Physical Loading. *Human Physiology.* 2019; 45 (2): 164–173. DOI: 10.1134/S0362119719010080.
23. Овчинникова Н.А., Медведева Е.В., Ежова Г.С., Кривошеков С.Г., Капилевич Л.В. Влияние физических нагрузок на когнитивные функции и биоэлектрическую активность головного мозга у спортсменов различных специализаций. *Физиология человека.* 2023; 49 (5): 61–73.
24. Pendergast D., Zamparo P., Di Prampero P., Capelli C., Cerretelli P., Termin A., Craig A.Jr., Bushnell D., Paschke D., Mollendorf J. Energy balance of human locomotion in water. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003; 90 (3-4): 377–386.
25. Feldman J.L. Neurophysiology of breathing in mammals. In: Bloom F.E. (ed.). *Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System.* 1986; 4: 463–524.
26. Maglischo E.W. *Swimming Fastest.* Human Kinetics. Champaign, IL, USA; 2003. 791.

Поступила в редакцию 18.08.2025; принята 07.10.2025.

Авторский коллектив

Балиоз Наталья Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630017, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: balioznv@neuronm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5482-5986>.

Кривошеков Сергей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». 630017, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: krivoschokovsg@neuronm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2306-829X>.

Образец цитирования

Балиоз Н.В., Кривошеков С.Г. Прогнозирование функциональных резервов организма спортсменов на основании комплексного анализа электроэнцефалографических маркеров и газообмена в модели гипоксического стресс-теста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 109–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-109-121.

PREDICTING FUNCTIONAL RESERVES IN ATHLETES BASED ON A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MARKERS AND GAS EXCHANGE IN A HYPOXIC STRESS TEST MODEL

N.V. Balioz, S.G. Krivoshchekov

Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

The study aims to investigate the features of electroencephalographic activity during a hypoxic stress test in athletes of two cyclic sports (swimmers and skiers) with different breathing patterns during exercise and to correlate EEG data with gas exchange parameters.

Materials and Methods. A total of 43 subjects aged 18–22 years were examined (14 skiers, 12 swimmers, and 17 controls). A 30-minute hypoxic stress test was performed, during which the inspiratory oxygen concentration was reduced from 20.9 % to 10 %. Gas exchange, ventilation, and EEG parameters were continuously recorded throughout the test.

Results. It was found that at minute 25 of the hypoxic test, low-frequency theta power increased in all groups compared to baseline; the increase was non-significant in swimmers, whereas significant differences were observed in the control group and skiers. All groups showed a decrease in high-frequency alpha power during hypoxia, with swimmers maintaining the highest levels. Despite equal oxygen consumption across the groups, intergroup differences in cardiorespiratory and gas exchange functions were observed: swimmers exhibited significantly higher pulmonary ventilation and breathing frequency, but lower tidal volume compared to skiers. Skiers demonstrated lower heart rate and higher breathing efficiency than subjects in other groups. Blood oxygen saturation levels did not differ between groups at baseline; however, during hypoxia, swimmers showed higher values compared to skiers ($p < 0.01$). Changes in EEG rhythms and individual alpha peak frequency, alpha desynchronization response, dynamics of gas exchange, blood pressure, and the Kerdo Index, indicate that swimmers maintain higher stability of brain activity under hypoxic stress due to enhanced sympathetic activity, gas exchange, and ventilation. In contrast, skiers appear to increase parasympathetic activity, leading to reduced electrocortical activity and lower energy expenditure.

Key words: electroencephalogram, hypoxic stress test, gas exchange, athletes.

The study was supported by the federal budget as part of fundamental scientific research (Project No. 126020216352-2).

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

Author contributions

Research concept and design: Balioz N.V., Krivoshchekov S.G.

Literature search, participation in the study, and data processing: Balioz N.V., Krivoshchekov S.G.

Text writing and editing: Balioz N.V., Krivoshchekov S.G.

References

1. Yarrow K., Brown P., Krakauer J.W. Inside the brain of an elite athlete: the neural processes that support high achievement in sports. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (8): 585–596. DOI: 10.1038/nrn2672.
2. Dalen T., Sandmae S., Stevens T.G., Hjelde G.H., Kjøsnes T.N., Wisløff U. Differences in acceleration and high-intensity activities between small-sided games and peak periods of official matches in elite soccer players. *J. Strength Cond. Res.* 2021; 35 (7): 2018–2024. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003081.
3. Chang Y., Lee J.J., Seo J.H., Song H.J., Kim Y.T., Lee H.J. Neural correlates of motor imagery for elite archers. *NMR Biomed.* 2011; 24: 366–372. DOI: 10.1002/nbm.1600.
4. Zhuina D.V., Maydokina L.G. Psikhologicheskiye osobennosti sportsmenov-pobediteley [Psychological characteristics of successful athletes]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 6: 1519–1522. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22878836> (accessed: February 20, 2023) (in Russian).
5. Zhang L., Qiu F., Zhu H., Xiang M., Zhou L. Neural Efficiency and Acquired Motor Skills: An fMRI Study of Expert Athletes. *Front Psychol.* 2019; 6 (10): 27–38. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02752.
6. Cabeza R., Albert M., Belleville S., Craik F.I., Duarte A., Grady C.L., Lindenberger U., Nyberg L, Park D.C., Reuter-Lorenz P.A., Rugg M.D., Steffener J., Rajah M.N. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19: 701–710. DOI: 10.1038/s41583-018-0068-2.
7. Dumoulin S.O., Fracasso A., Van der Zwaag, W., Siero J.C., Petridou N. Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018; 168: 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.028.
8. Fink A., Rominger C., Benedek M., Perchtold C.M., Papousek I., Weiss E. M., Seidel A., Memmert D. EEG alpha activity during imagining creative moves in soccer decision-making situations. *Neuropsychologia.* 2018; 114: 118–124. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.025.
9. Costanzo M.E., VanMeter J.W., Janelle C.M., Braun A., Miller M.W., Oldham J., Bartlett A H Russell, Bradley D Hatfieldet. Neural efficiency in expert cognitive-motor performers during affective challenge. *J. Mot. Behav.* 2016; 48: 573–588. DOI: 10.1080/00222895.2016.1161591.
10. Dumoulin S.O., Fracasso A., Van der Zwaag W., Siero J.C., Petridou N. Ultra-high field MRI: advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage.* 2018; 168: 345–357. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.028.
11. Uryumtsev D.Yu., Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Baranov V.I., Melnikov V.N., Balioz N.V., Krivoschekov S.G. Effect of acute hypoxia on cardiorespiratory coherence in male runners. *Front. Physiol.* 2020; 11: 630. DOI: 10.3389/fphys.2020.00630.
12. Cheron G., Petit G., Cheron J., Leroy A., Cebolla A., Cevallos C., Mathieu P., Thomas H., David Z., Anne-Marie C., Bernard Dan. Brain oscillations in sport: toward EEG biomarkers of performance. *Front. Psychol.* 2016; 7: 246–271. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00246.
13. Fontes E.B., Okano A.H., De Guio F., Schabort E.J., Min L.L., Basset F.A. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br. J. Sport Med.* 2015; 49: 556–560. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091924.
14. Boecker H., Drzezga A. A perspective on the future role of brain pet imaging in exercise science. *Neuroimage.* 2016; 131: 73–80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.021.
15. Shih C.H., Moore K., Browner N., Miriam S., Eran D. Physical activity mediates the association between striatal dopamine transporter availability and cognition in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 62: 68–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.027.
16. Filippov M.M., Balykin M.V., Il’in V.N., Portnichenko V.I., Evtushenko A.L. Sravnitel’naya kharakteristika gipoksii, razvivayushcheysya pri myshechnoy deyatelnosti, i gipoksicheskoy gipoksii v gorakh [Comparative analysis of exercise-induced hypoxia and hypoxic hypoxia in mountain environments]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2014; 4: 86–95 (in Russian).
17. Shirayeva A.I., Fateyev I.V., Kuz’min A.A., Vetryakov O.V., Shkarupa A.V. Sovremennyye metodicheskiye podkhody k otsenke ustoychivosti k gipoksii i prognozu fizicheskoy rabotosposobnosti cheloveka v usloviyakh gornoy mestnosti (obzor literatury) [Modern methodological approaches to the assessment of hypoxic tolerance and physical working capacity prediction in the mountains (literature review)]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki.* 2022; 4: 104–127. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-4-11 (in Russian).

18. Divert V.E., Vergunov E.G., Balioz N.V., Kushnir K.Yu., Kulikov V.Yu., Krivoshchekov S.G. Vegetativnyy balans organizma i khemoreaktivnyye svoystva kardiorespiratornoy sistemy u al'pinistov [Autonomic balance and chemoreactive properties of the cardiorespiratory system in climbers]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 37 (3): 72–78 (in Russian).
19. Soroko S.I., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P. EEG-markery narusheniy sistemnoy deyatelnosti mozga pri gipoksii [EEG markers of systemic brain dysfunction during hypoxia]. *Fiziologiya cheloveka*. 2007; 33 (5): 39–53 (in Russian).
20. Leutin V.P., Platonov Ya.G., Divert G.M., Krivoshchekov S.G. Izmeneniye tsentral'nogo kontrolya funktsii vneshnego dykhaniya posle odnokratnogo seansa preryvistoy normobaricheskoy gipoksii [Changes in central control of respiratory function after a single session of intermittent normobaric hypoxia]. *Fiziologiya cheloveka*. 2003; 29 (1): 13–15 (in Russian).
21. Melnikov V.N., Krivoshchekov S.G., Divert V.E., Komlyagina T.G. Baseline values of cardiovascular and respiratory parameters predict response to acute hypoxia in young health men. *J Physiological research*. 2017; 66 (3): 467–479.
22. Kapilevich L.V., Yezhova G.S., Zakharova A.N., Kabachkova A.V., Krivoshchekov S.G. Brain Bioelectrical Activity and Cerebral Hemodynamics in Athletes under Combined Cognitive and Physical Loading. *Human Physiology*. 2019; 45 (2): 164–173. DOI: 10.1134/S0362119719010080.
23. Ovchinnikova N.A., Medvedeva E.V., Yezhova G.S., Krivoshchekov S.G., Kapilevich L.V. Vliyaniye fizicheskikh nagruzok na kognitivnyye funktsii i bioelektricheskuyu aktivnost' golovnoy mozga u sportsmenov razlichnykh spetsializatsiy [Influence of physical loads on cognitive functions and bioelectrical activity of the brain in athletes of various specializations]. *Fiziologiya cheloveka*. 2023; 49 (5): 61–73 (in Russian).
24. Pendergast D., Zamparo P., Di Prampero P., Capelli C., Cerretelli P., Termin A., Craig A.Jr., Bushnell D., Paschke D., Mollendorf J. Energy balance of human locomotion in water. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2003; 90 (3–4): 377–386.
25. Feldman J.L. Neurophysiology of breathing in mammals. In: Bloom F.E. (ed.). *Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System*. 1986; 4: 463–524.
26. Maglischo E.W. *Swimming Fastest. Human Kinetics*. Champaign, IL, USA; 2003. 791.

Received August 18, 2025; accepted October 07, 2025.

Information about the authors

Balioz Natal'ya Vladimirovna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine. 630017, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: balioznv@neuronm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5482-5986>.

Krivoshchekov Sergey Georgievich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Laboratory, Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine. 630017, Russia, Novosibirsk, Timakov St., 4; e-mail: krivoschokovsg@neuronm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2306-829X>.

For citation

Balioz N.V., Krivoshchekov S.G. Prognozirovaniye funktsional'nykh rezervov organizma sportsmenov na osnovanii kompleksnogo analiza elektroentsefalograficheskikh markerov i gazoobmena v modeli gipoksicheskogo stress-testa [Predicting functional reserves in athletes based on a comprehensive analysis of electroencephalographic markers and gas exchange in a hypoxic stress test model]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 1: 109–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-109-121 (in Russian).

УДК 616-006.81:615.849.19

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-122-133

ФОТОДИНАМИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 450 НМ В КОМБИНАЦИИ С РИБОФЛАВИН-МОНОНУКЛЕОТИДОМ НА ИОННЫЙ ГОМЕОСТАЗ И КЛЕТОЧНУЮ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ B16F10 IN VITRO

А.К. Гильмутдинова, Е.В. Юрова, А.В. Хохлова, Д.Е. Сугак, Ю.В. Саенко

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

Меланома кожи относится к числу наиболее агрессивных злокачественных новообразований, характеризующихся высоким метастатическим потенциалом и устойчивостью к химио- и радиотерапии. Фотодинамическая терапия (ФДТ) считается эффективным локальным методом лечения поверхностных форм меланомы благодаря ее способности индуцировать селективную клеточную гибель с минимальным повреждением окружающих тканей. В качестве потенциального фотосенсибилизатора для ФДТ в последнее время все чаще рассматривается рибофлавин, отличающийся природным происхождением и низкой токсичностью.

Цель – оценить влияние лазерного излучения с длиной волны 450 нм и рибофлавина, а также их сочетанного применения на внутриклеточную концентрацию ионов натрия, калия и кальция, а также на клеточную гибель в культуре клеток меланомы B16F10.

Материалы и методы. Клетки меланомы B16F10 инкубировали с рибофлавином и подвергали воздействию лазерного излучения (450 нм, 4,2 Дж/см²). Оценку внутриклеточной концентрации ионов натрия, калия и кальция, а также уровней апоптоза и некроза проводили с использованием флуоресцентной микроскопии с применением ион-селективных красителей, красителей Yo-PRO и пропидия йодида. Количественный анализ выполняли на основе скорректированной интегральной флуоресценции клеток.

Результаты. Лазерное излучение и рибофлавин по отдельности вызывали умеренные изменения ионного гомеостаза и показателей клеточной гибели. Комбинированное фотодинамическое воздействие приводило к выраженному нарушению ионного баланса, характеризующемуся повышением внутриклеточной концентрации Na⁺ и Ca²⁺ и снижением уровня K⁺, а также к достоверному увеличению числа флуоресцентных маркеров апоптоза и некроза, особенно через 3 ч после воздействия.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, меланома, лазерное излучение, апоптоз, некроз, активные формы кислорода, ионный гомеостаз, калий, натрий, кальций.

Введение. Меланома кожи – это одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей, характеризующаяся значительной скоростью роста, высоким метастатическим потенциалом и выраженной лекарственной устойчивостью [1]. Несмотря на значительные успехи традиционной терапии лечение поверхностных форм меланомы остается актуальной клинической задачей, особенно на ранних стадиях, когда предпочтение отдают локализованным и малоинвазивным методам.

Одним из них является фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на активации фотосенсибилизатора светом определенной длины волны с последующим образованием

активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительное повреждение и гибель опухолевых клеток [2, 3]. Преимуществами ФДТ являются высокая селективность, низкая системная токсичность и возможность локального контроля опухолевого процесса, что делает ее особенно перспективной для лечения поверхностных кожных новообразований, включая меланому [3]. Особое внимание привлекают природные фотосенсибилизаторы, обладающие хорошей биосовместимостью и высокой безопасностью.

К их числу относится рибофлавин (витамин В₂) – водорастворимое соединение, активно участвующее в митохондриальном дыхании в

составе коферментов – флавиномононуклеотида (FMN) и флавинадениндинуклеотида (FAD). Под воздействием синего света (~450 нм) рибофлавин эффективно генерирует АФК, включая супероксид и синглетный кислород, что приводит к развитию фототоксического эффекта [4, 5]. Более того, исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют селективное накопление рибофлавина в клетках меланомы по сравнению с нормальными клетками кожи [6]. Также показано, что лазерное излучение синего диапазона (450–470 нм) самостоятельно влияет на метаболизм клеток меланомы В16F10, вызывая подавление пролиферации, митохондриальную дисфункцию и активацию апоптоза за счет генерации АФК даже без участия фотосенсибилизатора [7, 8].

В последние годы растет интерес к изучению ионного гомеостаза как одного из ключевых регуляторов клеточной гибели. Нарушение баланса ионов калия, натрия и кальция способствует запуску апоптотических и некротических сигнальных путей: потеря калия активирует каспазный каскад, а увеличение цитозольного кальция связано с открытием пор митохондриальной проницаемости [9–11].

Несмотря на наличие данных о фототоксическом действии синего лазерного излучения и рибофлавина остается недостаточно изученным вклад ионного дисбаланса в механизмы клеточной гибели при фотодинамическом воздействии, а также временная динамика изменений концентрации Na^+ , K^+ и Ca^{2+} в клетках меланомы.

Таким образом, исследование механизмов ионного дисбаланса, возникающего в ответ на лазерное и фотодинамическое воздействие, является актуальным и может способствовать поиску новых подходов к повышению эффективности ФДТ.

Цель исследования. Оценить влияние лазерного излучения с длиной волны 450 нм и рибофлавина, а также их сочетанного применения на внутриклеточную концентрацию ионов натрия, калия и кальция, а также на клеточную гибель в культуре клеток меланомы В16F10.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на культуре клеток мышинной меланомы В16F10. Клетки содержались в инкубаторе Sanyo MCO-18A1C (Япония) при влажности 100 %, температуре 37 °С и концентрации

CO_2 5 % в культуральной среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (Biosera, Франция) и гентамицина в концентрации 80 мг/л («ПанЭко», Россия).

В исследовании использовали следующие экспериментальные группы:

- 1) контроль (без обработки);
- 2) лазерное излучение с длиной волны 450 нм;
- 3) рибофлавин-мононуклеотид (50 мкМ) без облучения;
- 4) фотодинамическое воздействие (рибофлавин + лазерное излучение).

За 24 ч до эксперимента клетки сеяли в 8-луночные слайд-флаконы (SPL Lifesciences, Южная Корея) в концентрации 50 000 клеток на ячейку. Через 24 ч среду меняли на свежую, содержащую 50 мкМ фотосенсибилизатора, в качестве которого применяли рибофлавин в форме флавиномононуклеотида («Фармстандарт-УфаВИТА», Россия), и инкубировали в полной темноте в течение 90 мин. Затем среду удаляли, клетки дважды промывали фосфатно-солевым буфером (PBS, pH 7,4).

Клетки подвергали воздействию синего лазерного излучения. Использовали лазерный диод 450 нм (MDL-111-450-1000 mw, Changchun New Industries Optoelectronics Tech, Китай) со следующими параметрами: мощность излучения – 4 мВт, время облучения – 15 мин, площадь пятна – 0,857 см², плотность энергии – 4,2 Дж/см². Плотность энергии (E, Дж/см²) лазерного излучения рассчитывается по формуле $E = Pt/S$, где P – средняя выходная мощность, Вт; t – время облучения, с; S – площадь облучения, см². Облучение проводили в камере настольного инкубатора UNO H501-T (Okolab, Италия) в идентичных условиях культивирования. При воздействии на опытную ячейку контрольная закрывалась металлической фольгой для защиты. Эксперименты проводились не менее чем в 3 повторах.

В ходе эксперимента с помощью флуоресцентной микроскопии определяли концентрацию ионов кальция, натрия и калия, а также оценивали клеточную гибель сразу, через 3 ч и 24 ч после облучения. Для этого использовали красители Rhod 2 AM (кальций), ION NatriumGreen 2

AM (натрий), ION PotassiumGreen 2 AM (калий), Yo PRO 1 и йодид пропидия (PI). Конечная концентрация всех красителей составляла 1 мкМ.

Yo PRO 1 проникает в клетки с умеренно повышенной проницаемостью мембраны, характерной для ранних стадий программируемой клеточной гибели. PI проникает только в клетки с выраженным нарушением целостности мембраны, что характерно для поздних стадий клеточной гибели, включая некроз или поздний апоптоз [12]. Окрашенные Yo PRO клетки рассматривались как клетки с ранними признаками апоптотической гибели, а окрашенные PI клетки – как клетки с признаками некроза (или позднего апоптоза).

Результат окрашивания оценивали с использованием инвертированного микроскопа NikonTi-S, обработку изображений проводили в компьютерной программе ImageJ. Скорректированную интегральную флуоресценцию

клетки (СИФК) рассчитывали по формуле СИФК = интегральная плотность – (площадь выделенной клетки × фоновое значение флуоресценции).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли, используя параметрический t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты. Клеточная гибель. Воздействие лазерного излучения с длиной волны 450 нм и плотностью энергии 4,2 Дж/см² на клетки, сенсibilизированные рибофлавином, сразу приводит к активации процессов клеточной гибели. Лазерное излучение и рибофлавин по отдельности вызывают снижение клеточной гибели, что отражает относительно высокую жизнеспособность клеток (рис. 1).

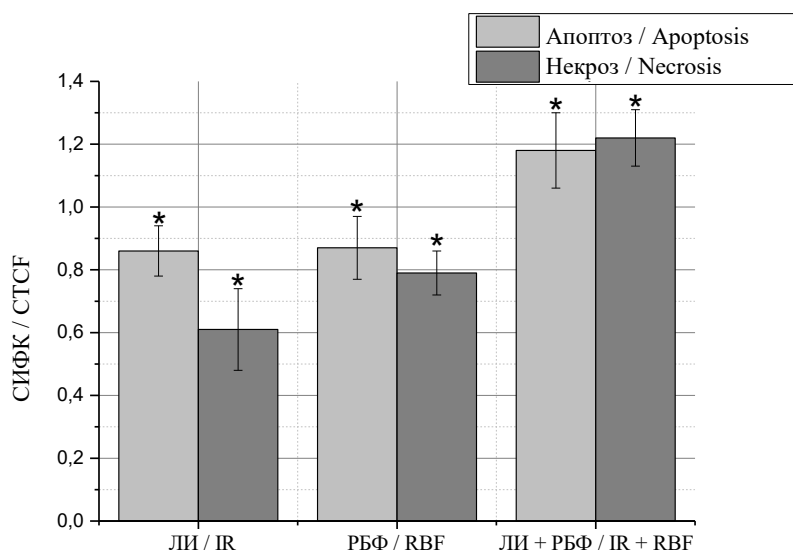


Рис. 1. Уровень апоптоза и некроза в клетках меланомы B16F10 сразу после воздействия (Ранние признаки апоптотической гибели обозначены как «апоптоз», поздние стадии клеточной гибели, включая некроз, – как «некроз»; данные представлены как отношение СИФК к контролю;

* – статистически достоверное отличие между экспериментом и контролем, $p < 0,05$; ЛИ – лазерное излучение, РБФ – рибофлавин, ЛИ+РБФ – лазерное излучение+ рибофлавин. Далее обозначения те же)

Fig. 1. Levels of apoptosis and necrosis in B16F10 melanoma cells immediately after exposure to laser irradiation (Early signs of apoptotic death are designated as “apoptosis”, late stages of cell death, including necrosis, are designated as “necrosis”; data are presented as the ratio of corrected total cell fluorescence (CTCF) to the control; * – the differences between the experimental and control groups are statistically significant ($p < 0.05$); LI – laser radiation, RBF – riboflavin, LI+RBF – laser radiation + riboflavin.

Hereinafter designations are the same)

Максимальная клеточная гибель наблюдается через 3 ч после воздействия (рис. 2). Лазерное излучение вызывает достоверное усиление процессов ранней апоптотической гибели в 1,49 раза, при этом изменений на поздних стадиях, включающих некроз, не выявлено. Обра-

ботка рибофлавином усиливает как ранние, так и поздние проявления клеточной гибели. Наиболее выраженный апоптотический эффект наблюдается при облучении клеток, сенсibilизированных рибофлавином: уровень раннего апоптоза увеличивается более чем в 2,24 раза.

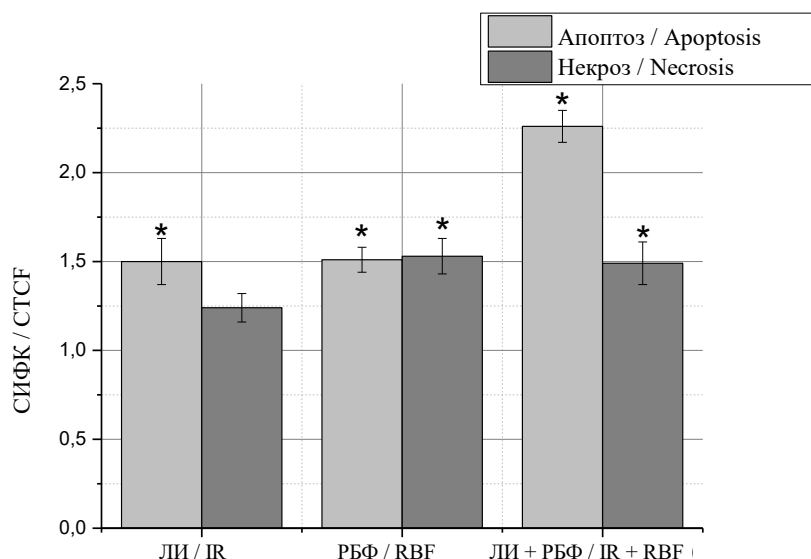


Рис. 2. Уровень апоптоза и некроза в клетках меланомы B16F10 через 3 ч после воздействия

Fig. 2. Levels of apoptosis and necrosis in B16F10 melanoma cells 3 hours after exposure to laser irradiation

Через 24 ч при воздействии только лазерного излучения не наблюдалось достоверных изменений уровня раннего апоптоза или позднего апоптоза/некроза. В то же время в группах, обработанных рибофлавином или под-

вергнутых комбинированному воздействию лазера и рибофлавина, уровень раннего апоптоза оставался повышенным – в 1,39 и 1,59 раза соответственно по сравнению с контролем (рис. 3).

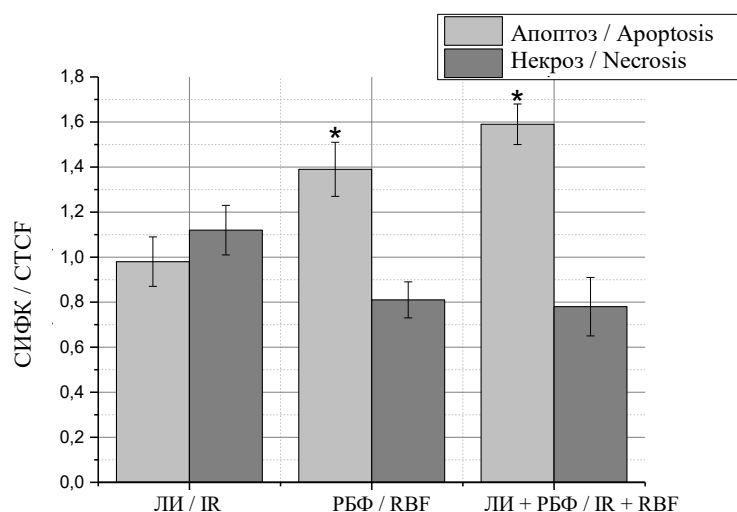


Рис. 3. Уровень апоптоза и некроза в клетках меланомы B16F10 через 24 ч после воздействия

Fig. 3. Levels of apoptosis and necrosis in B16F10 melanoma cells 24 hours after exposure to laser irradiation

Определение концентрации ионов. Фотодинамическое воздействие существенно влияет на ионный баланс в клетках меланомы В16F10.

Воздействие лазерным излучением с длиной волны 450 нм сразу вызывало повышение уровня ионов натрия в 1,75 раза по сравнению с контролем (рис. 4). Через 3 ч концентрация снижалась до 1,3-кратного значения, но оставалась выше контрольных показателей даже спустя 24 ч (в 1,2 раза). Обработка клеток рибо-

флавином в концентрации 50 мкМ также приводила к увеличению содержания ионов натрия в 1,3 раза сразу после воздействия. Максимум концентрации фиксировался через 3 ч (в 2,9 раза выше контроля) с последующим восстановлением до исходного уровня к 24 ч. Комбинированное воздействие рибофлавина и лазерного излучения вызывало повышение концентрации ионов натрия в 2 раза спустя 3 ч после обработки.

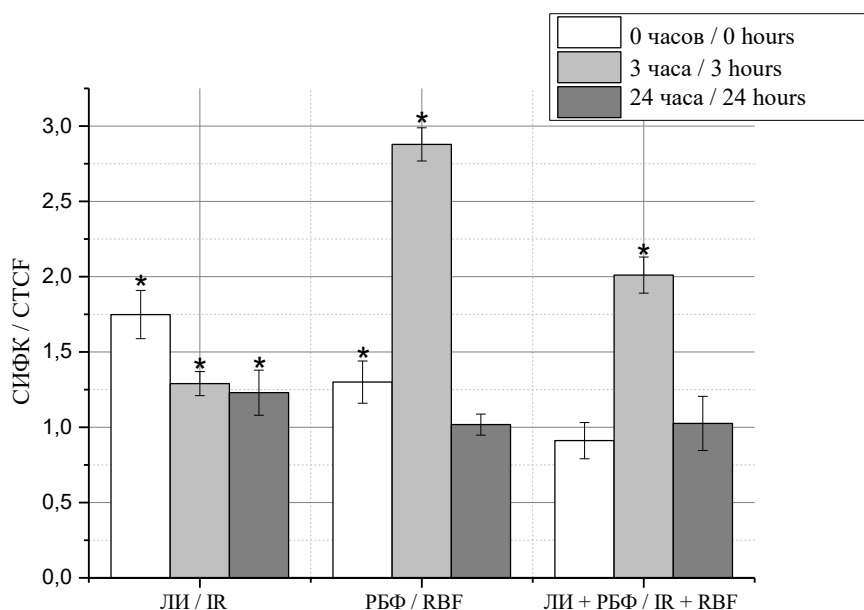


Рис. 4. Внутриклеточная концентрация ионов натрия в клетках мышиной меланомы В16F10 сразу, через 3 ч и 24 ч после воздействия

Fig. 4. Intracellular sodium ion concentration in B16F10 murine melanoma cells immediately, 3 hours and 24 hours after exposure to laser irradiation

На рис. 5 показано, что облучение синим лазером с длиной волны 450 нм сначала увеличивает концентрацию калия в 1,3 раза, затем вызывает ее значительное снижение – в 2 раза через 24 ч. При воздействии рибофлавина в качестве сенситизатора отмечено незначительное повышение уровня калия (в 1,2 раза сразу после добавления). Фотодинамическое воздействие лазера и рибофлавина вызывает резкие колебания калиевого баланса: быстрое повышение в 1,4 раза, значительное снижение через 3 ч и последующее повышение через 24 ч.

Концентрация кальция в клетках мышиной меланомы при воздействии лазерного излучения снижается (рис. 6). При добавлении к клеткам рибофлавина уровень кальция значительно возрастает (в 1,4 раза) с достижением максимальных показателей (в 2,2 раза) через 3 ч и снижением к 24 ч, но остается высоким относительно контрольных значений на протяжении всего времени. В фотодинамической модели комплексного воздействия лазера и рибофлавина статистически достоверное повышение концентрации кальция в 2 раза зафиксировано через 3 ч.

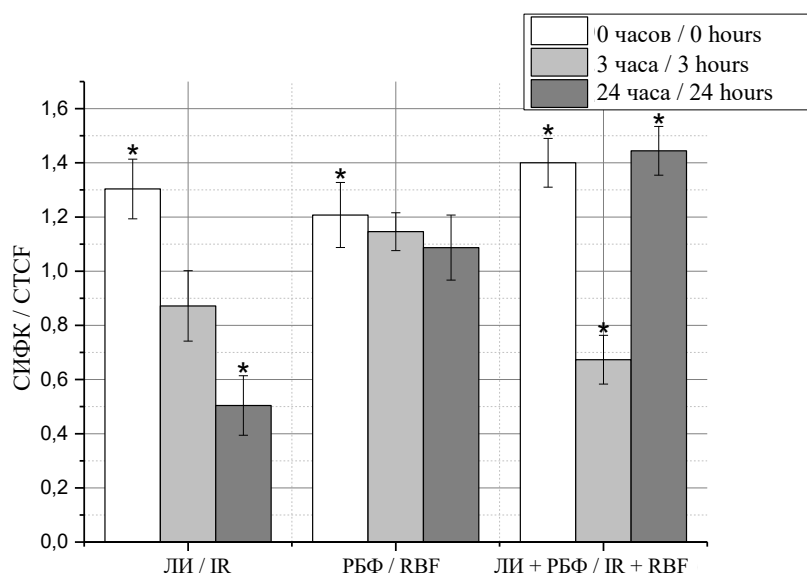


Рис. 5. Внутриклеточная концентрация ионов калия в клетках мышиной меланомы B16F10 сразу, через 3 ч и 24 ч после воздействия

Fig. 5. Intracellular potassium ion concentration in B16F10 murine melanoma cells immediately, 3 hours, and 24 hours after exposure to laser irradiation

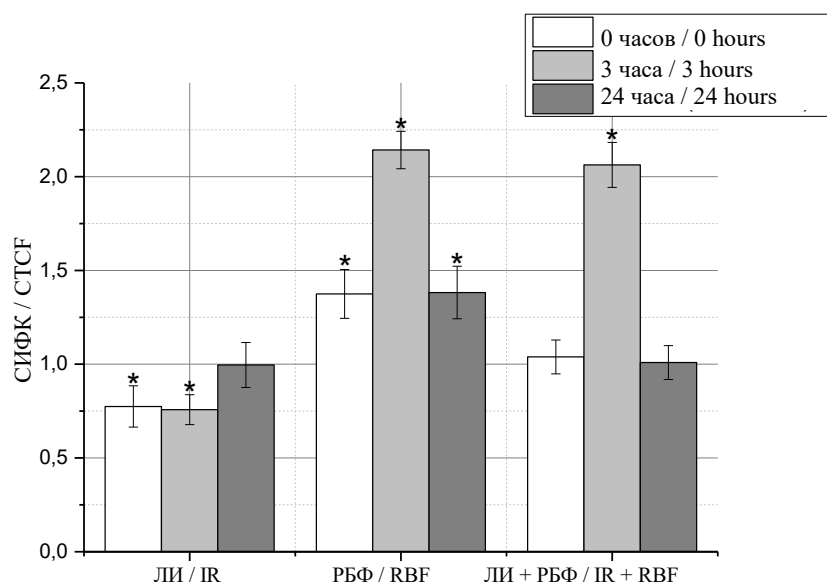


Рис. 6. Внутриклеточная концентрация ионов кальция в клетках мышиной меланомы B16F10 сразу, через 3 ч и 24 ч после воздействия

Fig. 6. Intracellular calcium ion concentration in B16F10 murine melanoma cells immediately, 3 hours, and 24 hours after exposure to laser irradiation

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что низкоинтенсивное лазерное излучение синего спектра (450 нм) и рибофлавин-моноклеотид как по отдельности, так и в комбинации оказывают влияние на ионный гомеостаз и жизнеспособность клеток

меланомы B16F10 *in vitro*. Ранее было показано, что излучение синего спектра обладает выраженным фототоксическим эффектом в отношении клеток меланомы B16F10 даже без применения фотосенсибилизатора [13]. Наши данные подтверждают эти наблюдения и демонстрируют

дополнительное усиление эффекта при использовании рибофлавина.

Известно, что облучение клеток светом синего диапазона индуцирует образование АФК за счет возбуждения эндогенных флавинов (FMN и FAD), входящих в состав митохондриальных дыхательных комплексов. Флавиносодержащие оксидазы являются одними из основных внутриклеточных хромофоров, способных поглощать излучение в синей области спектра, что приводит к восстановлению молекулярного кислорода с образованием супероксида и пероксида водорода [14–17].

Генерация АФК приводит к окислительному повреждению мембранных структур, нарушению митохондриального мембранного потенциала и активации сигнальных путей клеточной гибели [18, 19].

В настоящем исследовании воздействие лазерного излучения с длиной волны 450 нм сопровождалось умеренным ростом апоптотической гибели, что согласуется с ранее описанными данными о проапоптотическом действии синего света при низких энергетических дозах [21, 22].

Одним из ключевых наблюдений настоящей работы является изменение внутриклеточных концентраций ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} в ответ на лазерное и фотодинамическое воздействие.

Изменение кальциевого гомеостаза играет важную роль в реализации фотодинамического эффекта. В данном исследовании повышение концентрации ионов кальция, особенно при комбинированном воздействии лазерного излучения и рибофлавина, наблюдалось через 3 ч после обработки, что совпадало с пиком апоптотической гибели. Известно, что увеличение цитозольного кальция может быть связано с выходом Ca^{2+} из митохондрий и эндоплазматического ретикулума, а также с открытием пор митохондриальной проницаемости, приводящим к активации кальций-зависимых сигнальных путей клеточной гибели [10, 23, 24]. Таким образом, выявленные кальциевые сдвиги могут рассматриваться как

один из ключевых медиаторов фотодинамически индуцированного повреждения клеток меланомы.

Повышение уровня натрия, зафиксированное после облучения лазером, может указывать на деполяризацию плазматической мембраны и нарушение активности Na^+/K^+ -АТФазы. Такие изменения характерны для ранних стадий окислительного стресса и предшествуют развитию программируемой клеточной гибели. Снижение концентрации калия, особенно выраженное через 3 ч после фотодинамического воздействия, совпадает по времени с максимальным увеличением уровня апоптотических маркеров, что позволяет предположить участие потери внутриклеточного K^+ в активации каспазного каскада [25].

При этом повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при фотодинамическом воздействии может выступать не только в роли сигнального события, но и в качестве триггера активации Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов. Известно, что ROS-чувствительные кальциевые каналы, включая TRPM2, при окислительном стрессе обеспечивают вход Ca^{2+} , что в свою очередь приводит к выходу K^+ из клетки и снятию ингибирующего влияния калия на каспазный каскад [9, 26].

Применение рибофлавина в качестве фотосенсибилизатора представляется перспективным направлением для повышения эффективности ФДТ, особенно с учетом его избирательного накопления в меланомных клетках [6]. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что рибофлавин способен снижать жизнеспособность клеток даже без фотоактивации, что может указывать на его цитотоксическое действие [26, 27]. Инкубация клеток с рибофлавином сопровождалась значительным повышением концентрации всех исследуемых ионов, особенно ионов натрия и кальция. С учетом роли рибофлавинового мононуклеотида как кофактора в дыхательном комплексе митохондрий можно предположить, что его избыточное накопление способно модифицировать митохондриальный потенциал, нарушать работу Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -зави-

симых транспортных систем, опосредуя активацию апоптотических сигналов [19].

Комбинированное фотодинамическое воздействие лазерного излучения и рибофлавина вызывало наиболее выраженные ионные сдвиги, особенно в отношении ионов калия и кальция, а также статистически значимое увеличение уровня маркеров апоптоза и некроза. Это позволяет предположить, что накопление АФК при фотоактивации рибофлавина усиливает повреждение мембран и митохондриальных структур, что приводит к выраженному ионному дисбалансу и активации различных форм клеточной гибели. Частичное восстановление ионных градиентов в более поздние сроки наблюдения, вероятно, связано с компенсаторной активностью выживших клеток и репаративными процессами.

Заключение. В настоящем исследовании показано, что фотодинамическое воздействие лазерного излучения синего спектра (450 нм) в комбинации с рибофлавин-моноклеоти-

дом приводит к выраженным изменениям внутриклеточного ионного гомеостаза и сопровождается активацией апоптотических и некротических механизмов клеточной гибели в культуре клеток меланомы B16F10 *in vitro*.

Комбинированное воздействие вызывало наиболее выраженные ионные сдвиги, характеризующиеся повышением концентрации ионов натрия и кальция и снижением уровня калия, что согласуется с представлениями о роли ионного дисбаланса в реализации путей клеточной гибели. Полученные результаты указывают на участие ионных каналов в механизмах фотодинамического повреждения клеток.

Эти данные открывают возможности для целенаправленной модуляции ионных потоков, включая применение специфических блокаторов ионных каналов, с целью усиления чувствительности опухолевых клеток к фотодинамической терапии, что может быть использовано для оптимизации протоколов ФДТ в меланоме.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEUF-2025-0001 (125041105147-5)).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саенко Ю.В., Гильмутдинова А.К.

Участие в исследовании, обработка материала: Гильмутдинова А.К., Юрова Е.В.,

Хохлова А.В., Сугак Д.Е.

Статистическая обработка данных: Гильмутдинова А.К., Юрова Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Гильмутдинова А.К.

Написание и редактирование текста: Гильмутдинова А.К., Саенко Ю.В.

Литература

1. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., Griewank K.G., Gutzmer R., Hauschild A., Stang A., Roesch A., Ugurel S. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 971–984.
2. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (5): 380–387.
3. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61 (4): 250–281.
4. Insińska-Rak M., Sikorski M., Wolnicka-Glubisz A. Riboflavin and its derivatives as potential photosensitizers. *Cells*. 2023; 12 (18): 2304.
5. Abdelwahab S.F., Hassan M.A. Riboflavin-mediated phototoxicity in melanoma: Mechanisms and applications. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015; 12 (2): 239–245.
6. Akasov R.A., Sholina N.V., Khochenkov D.A., Alova A.V., Gorelkin P.V., Erofeev A.S., Generalova A.N., Khaydukov E.V. Photodynamic therapy of melanoma by blue-light photoactivation of flavin mononucleotide. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 9679.

7. *Becker A., Sauer M., Hagen R., Ernst H.* Blue light inhibits proliferation of melanoma cells. *Proc. SPIE 9695. Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy and Photobiomodulation XXV.* 2016; 9695: 96950.
8. *Nishio T., Kishi R., Sato K., Sato K.* Blue light exposure enhances oxidative stress, causes DNA damage, and induces apoptosis signaling in B16F1 melanoma cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2022; 883-884: 503562.
9. *Bortner C.D., Cidlowski J.A.* Ion channels and apoptosis in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843 (10): 2496–2506.
10. *Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P.* Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4 (7): 552–565.
11. *Szewczyk A.* Mitochondrial ion channels and cancer cell death. *J Bioenerg Biomembr.* 2010; 42 (2): 165–172.
12. *Vanden Berghe T., Vanlangenakker N., Parthoens E., Deckers W., Devos M., Festjens N., Guerin C.J., Brunk U.T., Declercq W., Vandenabeele P.* Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death Differ.* 2010; 17 (6): 922–930.
13. *Sparsa A., Faucher K., Sol V., Durox H., Boulinguez S., Doffoel-Hantz V., Calliste C.A., Cook-Moreau J., Krausz P., Sturtz F.G., Bedane C., Jauberteau-Marchan M.O., Ratinaud M.H., Bonnetblanc J.M.* Blue light is phototoxic for B16F10 murine melanoma and bovine endothelial cell lines by direct cytotoxic effect. *Anticancer Res.* 2010; 30 (1): 143–147.
14. *Insińska-Rak M., Sikorski M., Wolnicka-Glubisz A.* Riboflavin and its derivatives as potential photosensitizers. *Cells.* 2023; 12 (18): 2304.
15. *Sato K., Minai Y., Watanabe H.* Effect of monochromatic visible light on intracellular superoxide anion production and mitochondrial membrane potential of B16F1 and B16F10 murine melanoma cells. *Cell Biol Int.* 2013; 37 (6): 633–637.
16. *Hockberger P.E., Skimina T.A., Centonze V.E., Lavin C., Chu S., Dadras S., Reddy J.K., White J.G.* Activation of flavin-containing oxidases underlies light-induced production of H₂O₂ in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96 (11): 6255–6260.
17. *Purbhoo-Makan M., Houeild N.N., Enwemeka C.S.* The Effects of Blue Light on Human Fibroblasts and Diabetic Wound Healing. *Life (Basel).* 2022; 12 (9): 1431.
18. *Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P.* Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4 (7): 552–565.
19. *Stark G.* Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membr Biol.* 2005; 205 (1): 1–16.
20. *Oh P.S., Na K.S., Hwang H., Jeong H.S., Lim S., Sohn M.H., Jeong H.J.* Effect of blue light emitting diodes on melanoma cells: involvement of apoptotic signaling. *J Photochem Photobiol B.* 2015; 142: 197–203.
21. *Chen Z., Li W., Hu X., Liu M.* Irradiance plays a significant role in photobiomodulation of B16F10 melanoma cells by increasing reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial function. *Biomed Opt Express.* 2019; 11 (1): 27–39.
22. *Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O., Zweier J.L., Sollott S.J.* Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med.* 2000; 192 (7): 1001–1014.
23. *Orrenius S., Nicotera P.* The calcium ion and cell death. *J Neural Transm Suppl.* 1994; 43: 1–11.
24. *Burg E.D., Remillard C.V., Yuan J.X.* K⁺ channels in apoptosis. *J Membr Biol.* 2006; 209 (1): 3–20.
25. *Ferrera L., Barbieri R., Picco C., Zuccolini P., Remigante A., Bertelli S., Fumagalli M.R., Zifarelli G., La Porta C.A.M., Gavazzo P., Pusch M.* TRPM2 Oxidation Activates Two Distinct Potassium Channels in Melanoma Cells through Intracellular Calcium Increase. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 8359.
26. *Wolnicka-Glubisz A., Pawlak A., Insińska-Rak M., Zadło A.* Analysis of photoreactivity and phototoxicity of riboflavin's analogue 3MeTARF. *J Photochem Photobiol B.* 2020; 205: 111820.
27. *Kacar S., Hacıoğlu C., Kar F.* Irradiated riboflavin over nonirradiated one: Potent antimigratory, antiproliferative and cytotoxic effects on glioblastoma cells. *J Cell Mol Med.* 2024; 28 (8): e18288.

Поступила в редакцию 21.07.2025; принята 29.01.2026.

Авторский коллектив

Гильмутдинова Айгуль Камиловна – стажер-исследователь лаборатории НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gilmutdinovaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

Юрова Елена Валерьевна – младший научный сотрудник НИТИ им. 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>.

Хохлова Анна Вячеславовна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной биологии НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – младший научный сотрудник НИТИ им. 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>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenko@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Гильмутдинова А.К., Юрова Е.В., Хохлова А.В., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В. Фотодинамическое воздействие лазерного излучения с длиной волны 450 нм в комбинации с рибофлавин-мононуклеотидом на ионный гомеостаз и клеточную гибель клеток меланомы B16F10 in vitro. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 122–133. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-122-133.

PHOTODYNAMIC EFFECT OF 450 NM LASER RADIATION COMBINED WITH RIBOFLAVIN MONONUCLEOTIDE ON ION HOMEOSTASIS AND CELL DEATH OF B16F10 MELANOMA CELLS IN VITRO

A.K. Gil'mutdinova, E.V. Yurova, A.V. Khokhlova, D.E. Sugak, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Cutaneous melanoma is one of the most aggressive malignant neoplasms, characterized by high metastatic potential and resistance to chemotherapy and radiotherapy. Photodynamic therapy (PDT) is considered an effective local treatment for superficial melanoma due to its ability to induce selective cell death with minimal damage to surrounding tissue. Recently, riboflavin has been increasingly considered as a potential photosensitizer for PDT, due to its natural origin and low toxicity.

The aim of the study is to evaluate the effect of 450 nm laser radiation, riboflavin, and their concomitant use on the intracellular concentration of sodium, potassium, and calcium ions, as well as on cell death in the B16F10 melanoma cell culture.

Materials and Methods. B16F10 melanoma cells were incubated with riboflavin and exposed to laser radiation (450 nm, 4.2 J/cm²). Intracellular concentrations of sodium, potassium, and calcium ions, as well as apoptosis and necrosis levels, were assessed using fluorescence microscopy with ion-selective dyes, YO-PRO, and propidium iodide. Quantitative analysis was performed based on corrected total cell fluorescence.

Results. Laser radiation and riboflavin, when administered independently, induced moderate changes in ion homeostasis and cell death markers. Combined photodynamic therapy resulted in a pronounced disruption of ionic balance, characterized by increased intracellular Na⁺ and Ca²⁺ concentrations and a decrease in K⁺ levels. Furthermore, a significant increase in fluorescent markers for apoptosis and necrosis was observed, especially 3 hours after exposure.

Key words: photodynamic therapy, melanoma, laser radiation, apoptosis, necrosis, reactive oxygen species, ion homeostasis, potassium, sodium, calcium.

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. FEUF-2025-0001 (125041105147-5)).

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

Author contributions

Research concept and design: Saenko Yu.V., Gil'mutdinova A.K.

Participation in the study, data processing: Gil'mutdinova A.K., Yurova E.V., Khokhlova A.V., Sugak D.E.

Statistical data processing: Gil'mutdinova A.K., Yurova E.V.

Data analysis and interpretation: Gil'mutdinova A.K.

Text writing and editing: Gil'mutdinova A.K., Saenko Yu.V.

References

- Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., Griewank K.G., Gutzmer R., Hauschild A., Stang A., Roesch A., Ugurel S. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 971–984.
- Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (5): 380–387.
- Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61 (4): 250–281.
- Insińska-Rak M., Sikorski M., Wolnicka-Glubisz A. Riboflavin and its derivatives as potential photosensitizers. *Cells*. 2023; 12 (18): 2304.
- Abdelwahab S.F., Hassan M.A. Riboflavin-mediated phototoxicity in melanoma: Mechanisms and applications. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015; 12 (2): 239–245.
- Akasov R.A., Sholina N.V., Khochenkov D.A., Alova A.V., Gorelkin P.V., Erofeev A.S., Generalova A.N., Khaydukov E.V. Photodynamic therapy of melanoma by blue-light photoactivation of flavin mononucleotide. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 9679.
- Becker A., Sauer M., Hagen R., Ernst H. Blue light inhibits proliferation of melanoma cells. *Proc. SPIE 9695. Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy and Photobiomodulation XXV*. 2016; 9695: 96950.
- Nishio T., Kishi R., Sato K., Sato K. Blue light exposure enhances oxidative stress, causes DNA damage, and induces apoptosis signaling in B16F1 melanoma cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022; 883-884: 503562.
- Bortner C.D., Cidlowski J.A. Ion channels and apoptosis in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1843 (10): 2496–2506.
- Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4 (7): 552–565.
- Szewczyk A. Mitochondrial ion channels and cancer cell death. *J Bioenerg Biomembr*. 2010; 42 (2): 165–172.
- Vanden Berghe T., Vanlangenakker N., Parthoens E., Deckers W., Devos M., Festjens N., Guerin C.J., Brunk U.T., Declercq W., Vandenaabeele P. Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death Differ*. 2010; 17 (6): 922–930.
- Sparsa A., Faucher K., Sol V., Durox H., Boulinguez S., Doffoel-Hantz V., Calliste C.A., Cook-Moreau J., Krausz P., Sturtz F.G., Bedane C., Jauberteau-Marchan M.O., Ratinaud M.H., Bonnetblanc J.M. Blue light is phototoxic for B16F10 murine melanoma and bovine endothelial cell lines by direct cytotoxic effect. *Anticancer Res*. 2010; 30 (1): 143–147.
- Insińska-Rak M., Sikorski M., Wolnicka-Glubisz A. Riboflavin and its derivatives as potential photosensitizers. *Cells*. 2023; 12 (18): 2304.
- Sato K., Minai Y., Watanabe H. Effect of monochromatic visible light on intracellular superoxide anion production and mitochondrial membrane potential of B16F1 and B16F10 murine melanoma cells. *Cell Biol Int*. 2013; 37 (6): 633–637.

16. Hockberger P.E., Skimina T.A., Centonze V.E., Lavin C., Chu S., Dadras S., Reddy J.K., White J.G. Activation of flavin-containing oxidases underlies light-induced production of H₂O₂ in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96 (11): 6255–6260.
17. Purbhoo-Makan M., Houreld N.N., Enwemeka C.S. The Effects of Blue Light on Human Fibroblasts and Diabetic Wound Healing. *Life (Basel)*. 2022; 12 (9): 1431.
18. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4 (7): 552–565.
19. Stark G. Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membr Biol*. 2005; 205 (1): 1–16.
20. Oh P.S., Na K.S., Hwang H., Jeong H.S., Lim S., Sohn M.H., Jeong HJ. Effect of blue light emitting diodes on melanoma cells: involvement of apoptotic signaling. *J Photochem Photobiol B*. 2015; 142: 197–203.
21. Chen Z., Li W., Hu X., Liu M. Irradiance plays a significant role in photobiomodulation of B16F10 melanoma cells by increasing reactive oxygen species and inhibiting mitochondrial function. *Biomed Opt Express*. 2019; 11 (1): 27–39.
22. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O., Zweier J.L., Sollott S.J. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med*. 2000; 192 (7): 1001–1014.
23. Orrenius S., Nicotera P. The calcium ion and cell death. *J Neural Transm Suppl*. 1994; 43: 1–11.
24. Burg E.D., Remillard C.V., Yuan J.X. K⁺ channels in apoptosis. *J Membr Biol*. 2006; 209 (1): 3–20.
25. Ferrera L., Barbieri R., Picco C., Zuccolini P., Remigante A., Bertelli S., Fumagalli M.R., Zifarelli G., La Porta C.A.M., Gavazzo P., Pusch M. TRPM2 Oxidation Activates Two Distinct Potassium Channels in Melanoma Cells through Intracellular Calcium Increase. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (16): 8359.
26. Wolnicka-Glubisz A., Pawlak A., Insinska-Rak M., Zadło A. Analysis of photoreactivity and phototoxicity of riboflavin's analogue 3MeTARF. *J Photochem Photobiol B*. 2020; 205: 111820.
27. Kacar S., Hacıoğlu C., Kar F. Irradiated riboflavin over nonirradiated one: Potent antimigratory, antiproliferative and cytotoxic effects on glioblastoma cells. *J Cell Mol Med*. 2024; 28 (8): e18288.

Received July 21, 2025; accepted January 29, 2026.

Information about the authors

Gil'mutdinova Aigul' Kamilovna, Research Assistant, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gilmutdinovaaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

Yurova Elena Valerievna, 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>.

Khokhlova Anna Vyacheslavovna, Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

Sugak Dmitriy Evgenievich, 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>.

Saenko Yuriy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), 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: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

For citation

Gil'mutdinova A.K., Yurova E.V., Khokhlova A.V., Sugak D.E., Saenko Yu.V. Fotodinamicheskoe vozdeystvie lazernogo izlucheniya s dlinoy volny 450 nm v kombinatsii s riboflavin-mononukleotidom na ionnyy gomeostaz i kletochnyu gibel' kletok melanomy B16F10 in vitro [Photodynamic effect of 450 nm laser radiation combined with riboflavin mononucleotide on ion homeostasis and cell death of B16F10 melanoma cells in vitro]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 1: 122–133. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-122-133.

УДК 581.526,33:551.794(470.42)

DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-134-150

АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АЛЛЕРГЕННЫХ РАСТЕНИЙ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Д.А. Улендеева, Н.В. Благовещенская

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

Цель. Проведение всестороннего анализа биологических и экологических свойств аллергенных растений Ульяновской области в целях совершенствования профилактики поллинозов.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась флора Ульяновской области (1760 видов сосудистых растений). Используются маршрутные, рекогносцировочные; флористические, фитоценологические, фенологические методы. Для каждого вида оценена степень его аллергической опасности по трехбалльной шкале: 3 балла – опасный (высокоаллергенный), 2 балла – среднеопасный (среднеаллергенный), 1 балл – слабоопасный (слабоаллергенный).

Результаты. Выявлено 147 видов аллергенных растений, относящихся к 2 отделам, 3 классам, 28 семействам, 76 родам. Наибольшее их число (93 вида) приходится на 5 семейств: сложноцветные, розоцветные, маревые, ивовые. Самыми многочисленными являются фанерофиты (48 видов) и гемикриптофиты (45). Многочисленная группа терофитов (40 видов) представлена рудеральными сорняками. Преобладают травы (96 видов), деревьев и кустарников меньше (49 видов). В гигроморфах доминирует мезофитный комплекс (81 вид), менее представлен ксерофитный (42 вида), в трофоморфах преобладают мезотрофы (76 видов), в гелиоморфах – гелиофиты (105 видов), в термоморфах – мезотермы (106 видов), в ценоморфах – сиванты (52 вида). Анализ способов опыления аллергенной флоры выявил ряд неожиданных закономерностей: анемофилия и энтомофилия представлены практически поровну, однако среди анемофильных растений большинство видов высокоаллергенные (47 видов), а среди энтомофильных – слабоаллергенные (58). По характеру диссеминации, вопреки сложившемуся мнению, что аллергенные виды, как правило, распространяются антропохорным способом, первое место занимают анемохоры (47). В аллергенной флоре много хозяйственно значимых видов, которые распределены по 19 группам. Большинство растений относится к лекарственным (68 видов), декоративным (64), кормовым (63), сорным (50), из них 3 вида – карантинные, 21 вид – интродуценты, которых могло бы и не быть при высокой культуре озеленения города.

Выводы. Биологические и экологические свойства аллергенных растений необходимо учитывать при планировании профилактических мер и лечении поллинозов, проведении рекреационных мероприятий и озеленении города.

Ключевые слова: поллиноз, биоэкологический анализ, флора Ульяновской области.

Введение. По данным ВОЗ, ежегодно количество людей, страдающих аллергическими заболеваниями, связанными с аллергенными растениями, возрастает и составляет в разных регионах от 10 до 30 % населения. В связи с этим возникает острая необходимость разработки научно обоснованного представления об аллергенных растениях, их биологии и экологии для проведения профилактических работ и лечения больных поллинозом. В Ульяновской области соответствующие исследования начали проводиться лишь недавно [1–4]. До сих пор отсутствуют специальные работы по эколого-биологическим аспектам поллиноза, нет полных сведений об аллергенной флоре, недостаточны данные о харак-

тере распространения и экологии наиболее часто встречающихся аллергенных растений региона. Более того, большинство аллергенных растений, особенно в городах и крупных поселениях, используется в рекреационных целях. Все это затрудняет организацию специфической диагностики, иммунотерапии больных поллинозом и проведение лечебно-профилактической работы в регионе.

Кроме того, к сожалению, нет возможности сравнить полученные нами данные биоэкологического и биоморфологического анализов аллергенной флоры с результатами исследований, проведенных на сопредельных территориях, в виду их отсутствия. Некоторые биоэкологические све-

дения для отдельных аллергоносов содержатся во флористических сводках по Ульяновской области [5–7].

Все вышеизложенное определило актуальность данной проблемы.

Цель исследования. Проведение всестороннего анализа биологических и экологических свойств аллергенных растений Ульяновской области в целях совершенствования профилактики поллинозов.

Материалы и методы. Использован комплекс сопряженных методов: маршрутные рекогносцировочные, детальные флористические и геоботанические, стационарные фитоценологические и фенологические наблюдения. При этом для каждого вида оценена степень его аллергической опасности по трехбалльной шкале: 3 балла – опасный (высокоаллергенный), 2 балла – среднеопасный (среднеаллергенный), 1 балл – слабоопасный (слабоаллергенный) [8–14].

Результаты и обсуждение. Для рациональной и достоверной оценки устойчивого существования определенного вида в составе аллергенной флоры необходимо представ-

лять, насколько его биологические и экологические свойства соответствуют условиям местообитания. При этом для успешной реализации жизненной стратегии каждого вида крайне важно, чтобы условия местообитания способствовали опылению и развитию семян и плодов [15], так как от этого зависит скорость расселения вида и степень его участия в сложении флоры той или иной территории.

Систематический (таксономический) состав аллергенной флоры. В настоящее время флора Ульяновской области включает 133 семейства, 656 родов и 1760 видов сосудистых растений [7]. В результате флористических исследований выявлено 147 аллергенных видов, что составляет 8,4 % флоры области и около 11,6 % общего фиторазнообразия городской среды [5]. Они относятся к 76 родам, 28 семействам, 3 классам и 2 отделам. Большая доля приходится на покрытосеменные, в составе которых наибольшее число видов принадлежит двудольным растениям. Однодольные растения при этом значительно уступают двудольным по числу семейств, родов и видов (рис. 1).

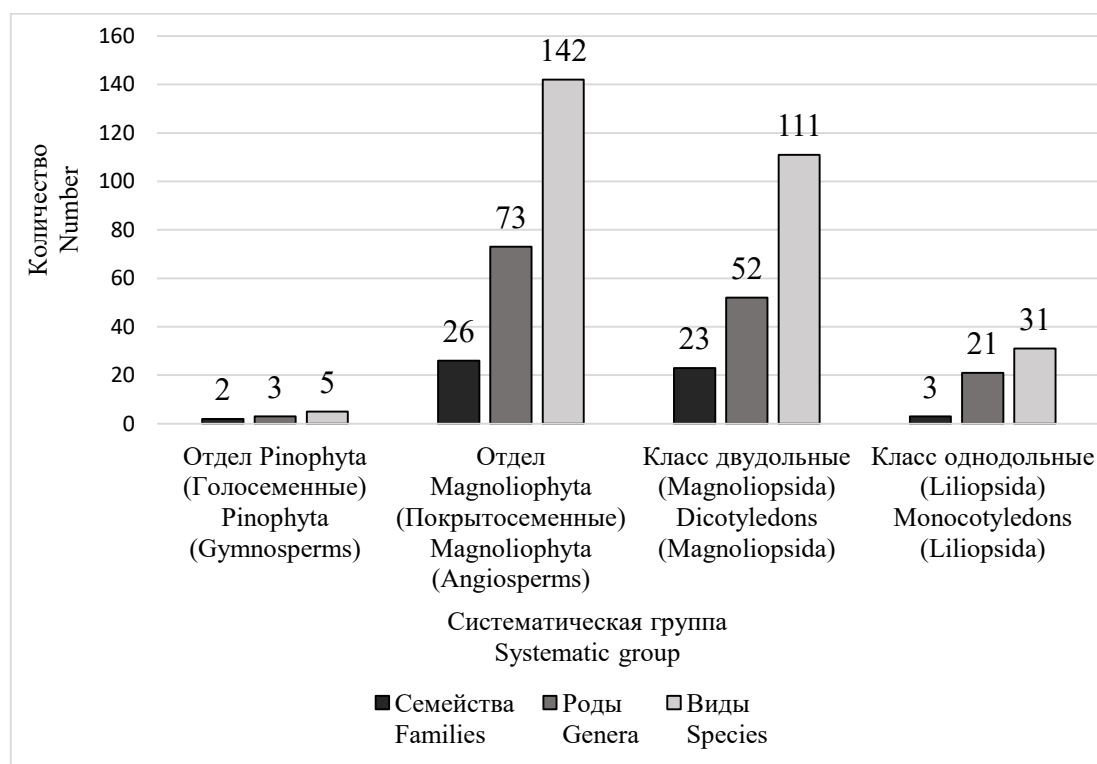


Рис. 1. Таксономический состав аллергенной флоры

Fig. 1. Taxonomic composition of allergenic flora

Анализ данных табл. 1 позволяет сделать вывод, что наибольшее число аллергенных видов принадлежит 5 семействам (Asteraceae, Poaceae, Rosaceae, Chenopodiaceae, Salicaceae). На

их долю приходится 93 вида, что составляет 63 %. Однако семейства, представленные небольшим количеством родов и видов (54 вида (36 %)), также играют немалую роль.

Таблица 1
Table 1

Количество таксонов аллергенной флоры
Number of allergenic flora taxa

Семейство Family	Количество родов Number of genera	%	Количество видов Number of species	%
Aceraceae	1	1	3	2
Amaranthaceae	1	1	3	2
Asteraceae	16	21	30	20
Betulaceae	2	3	3	2
Brassicaceae	2	3	3	2
Cannabaceae	2	3	3	2
Chenopodiaceae	3	4	10	7
Cupressaceae	1	1	3	2
Cyperaceae	1	1	1	<1
Elaeagnaceae	1	1	1	<1
Fabaceae	4	5	5	3
Fagaceae	1	1	1	<1
Grossulariaceae	1	1	4	3
Liliaceae	2	3	3	2
Malvaceae	2	3	2	1
Oleaceae	1	1	3	2
Pinaceae	2	3	2	1
Plantaginaceae	1	1	3	2
Poaceae	18	24	28	19
Polygonaceae	2	3	2	1
Ranunculaceae	1	1	1	<1
Rosaceae	8	10	16	11
Rubiaceae	1	1	2	1
Salicaceae	2	3	9	6
Sambucaceae	1	1	1	<1
Tiliaceae	1	1	2	1
Ulmaceae	1	1	2	1
Urticaceae	1	1	1	<1
Всего Total	76	100	147	100

Примечание. Систематическая принадлежность и латинские названия даны по С.К Черепанову [16].

Note. Taxonomic affiliation and Latin nomenclature follow S.K. Cherepanov classification [16].

Биоморфологический анализ аллергенной флоры. Среди биологических свойств аллергенных видов растений наибольшее значение для прогностических целей аллергопатологии имеют такие показатели, как способность выживания, способы опыления, диссеминация, способность к вегетативному размножению и продолжительность вегетации, пыления, от которых зависит скорость расселения вида и участие в сложении растительного сообщества, их аллергоопасность.

Известно, что комплекс морфологических и физиологических признаков каждого вида,

помогающий адаптироваться к различным факторам окружающей среды (в т.ч. неблагоприятным), наследственно закреплён и выражается в жизненной форме растения. Аллергенная флора исследуемой территории проанализирована с учетом классификаций жизненных форм К. Раункиера [17] и биоморфологических групп И.Г. Серебрякова [18].

Как видно из табл. 2, наиболее многочисленными жизненными формами аллергенных растений являются фанерофиты и гемикриптофиты.

Таблица 2
Table 2

Структура аллергенной флоры по жизненным формам
Structure of allergenic flora by life forms

Жизненные формы Life form	Количество видов Number of species	%
Фанерофиты Phanerophytes	48	32
в т.ч. / including:		
мезофанерофиты / mesophanerophytes	28	19
микрофанерофиты / microphanerophytes	10	7
нанофанерофиты / nanophanerophytes	10	7
Гемикриптофиты Hemicryptophytes	45	32
Терофиты Therophytes	35	24
Терофиты или гемикриптофиты Therophytes or Hemicryptophytes	6	4
Хамефиты Chamephytes	5	3
Криптофиты Cryptophytes	8	5
в т.ч. / including:		
геофиты / geophytes	7	4
гелофиты / helophytes	1	1
Всего Total	147	100

В группе фанерофитов большинство растений мезофанерофиты (например, *Acer* spp., *Tilia* spp., *Populus* spp., *Betula* spp., *Salix* spp., *Quercus robur* L., *Fraxynus* spp., *Larix sibirica* Ledeb., *Picea abies* (L.) Karst.)). Микрофанерофиты и нанофанерофиты представлены в равных соотношениях (по 10 видов). Среди них – низкие и высокие кустарники и полукустар-

ники *Sambucus* spp., *Rosa* spp., *Ribes* spp., *Juni-perus* spp., *Crataegus* spp. и др. Эти данные необходимо учитывать при неоправданно широком использовании деревьев и кустарников в озеленении городских поселений.

К гемикриптофитам относится большинство травянистых многолетних аллергенных растений области.

Далее по численности находятся терофиты – 35 видов, а с учетом тех, которые выступают либо как терофит, либо как гемикриптофит, – около 40. Несомненно, это связано с многочисленными заносами видов в результате значительного антропогенного влияния. Данная многочисленная группа представлена рудеральными сорняками, занимающими нарушенные местообитания (свалки, мусорные места, пустыри и т.п): *Amaranthus* spp., *Ambrosia* spp., *Coniza Canadensis* (L.) Crong. *Cyclachaena*

xanthiifolia (Nutt.) Fresen., *Xanthium strumarium* L., *Sinapis* spp., *Atriplex* spp., *Urtica dioica* L. и др.), что свидетельствует о низкой культуре благоустройства городских и пригородных территорий и бездумном использовании интродуцентов в озеленении.

Анализ флоры с учетом биоморфологических особенностей растений позволил выявить приспособления к среде обитания отдельных групп и видов аллергенных растений (рис. 2).

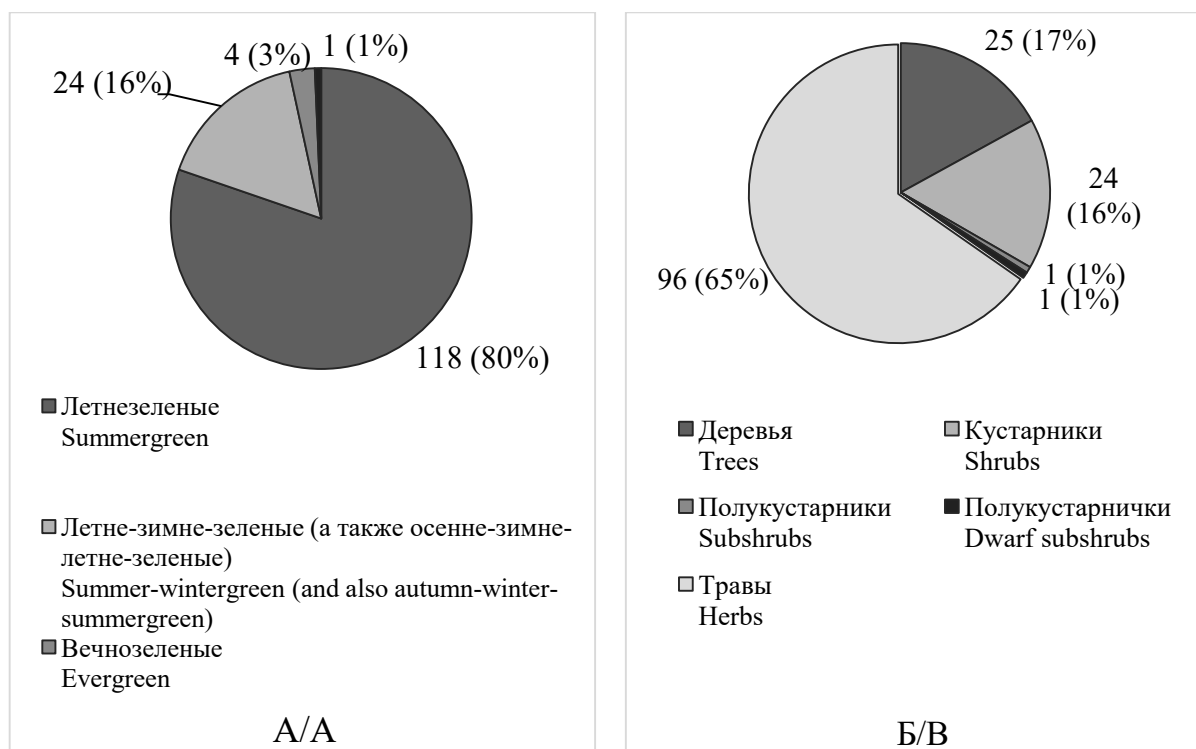


Рис. 2. Структура аллергенной флоры: а) по сезону вегетации; б) по биоморфе

Fig. 2. Structure of the allergenic flora: a) by vegetation season; b) by biomorph

Биоморфологический анализ показал, что большинство аллергенных растений летнезеленые (80%), меньше всех представлены весенние (*Tulipa hybrida* Hort.). Вечнозеленые относятся к семейству сосновых (*Picea abies* и *Larix sibirica*) и кипарисовых (*Juniperus communis* L.). Полученные данные необходимо учитывать при планировании борьбы с сорными видами (прополка, подстрижка, скашивание) именно в летний период.

В биотипическом спектре преобладают травы (96 видов), меньше древесных растений – деревьев и кустарников (49 видов), но их аллергенная опасность на бытовом уровне

часто недооценивается. Как показывают исследования, среди них имеется значительное число видов с большой пыльцевой продуктивностью и высокой аллергенностью, способные вызывать ранневесенние поллинозы: ель, лиственница, виды тополя, ивы, березы, орешник и др. [2]. Полудревесные представлены лишь 1 видом полукустарников (*Artemisia abrotanum*) и 1 видом полукустарничков (*Kochia prostrate* (L.) Schrad.), однако они также являются высокоаллергенными.

Среди травянистых растений наблюдается преобладание поликарпических трав

(49 видов), в основном стержнекорневых многолетников (13), короткокорневищных (10) и длиннокорневищных (10). Таким образом, обычное скашивание, проводимое в первой половине лета, практически бесполезно.

Монокарпические травы представлены 47 видами. Большинство из которых однолетники (31 вид) и двулетники (5). Практически все монокарпики – рудеральные и пасквальные сорняки (*Avena fatua* L., *Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv.) (L.) Roth., *Secale cereal* L., *Setaria pumila* (Poir.) Schult., *S. viridis* (L.) Beauv., *Triticum aestivum* L., *Fagopyrum tataricum* (L.) Gaertn., *Galium spurium*(L.) Scop., *Amaranthus albus* L., *A. blitum* L., *A. retroflexus*L., *Ambrosia artemisiifolia* L., *A. trifrida* L., *Coniza canadensis*, *Cyclachaena xanthiifolia* (Nutt.) Fresen., *Xanthium strumarium* L., *X. ripicola* Holub. и др.).

Столь широкое представительство мало-летников объясняется антропогенной трансформацией флоры, приводящей к возрастанию роли сорных видов с широкой экологической амплитудой. Полученные данные необходимо использовать при организации борьбы с сорными видами, в частности, необходимо проводить их скашивание или прополку до обсеменения.

Экологический анализ аллергенной флоры. Экологический анализ взаимоотношений с абиотической и биотической средами (водного, теплового, светового режимов, богатства питания) крайне важен для понимания и оценки постоянства и устойчивого существования каждого аллергенного вида в составе растительных сообществ. Спектры экоморф аллергенной флоры Ульяновской области представлены в табл. 3.

Таблица 3
Table 3

Спектры экоморф аллергенной флоры
Ecomorph spectra of allergenic flora

Экологическая группа и комплекс (экоморф) Ecological group and complex (Ecomorph)	Количество видов Number of species	% от общего числа видов % of total species
<i>Гигроморфы</i> <i>Hygromorphs</i>		
Мезофитный комплекс: Mesophytic complex:	81	55
ксеромезофиты / xeromesophytes	31	21
мезофиты / mesophytes	49	33
гигромезофиты / hygromesophytes	1	<1
Ксерофитный комплекс: Xerophytic complex:	42	28
ксерофиты / xerophytes	12	8
мезоксерофиты / mesoxerophytes	30	20
Гигрофитный комплекс: Hygrophytic complex	24	16
мезогигрофиты / mesohygrophytes	17	11
гигрофиты / hygrophytes	6	4
ультрагигрофиты / ultrahygrophytes	1	<1
Всего Total	147	100
<i>Трофоморфы</i> <i>Trophomorphs</i>		
Мезотрофы Mesotrophs	76	52
Олиготрофы Oligotrophs	14	10

Мегатрофы Megatrophs	53	36
Галомегатрофы Halomegatrophs	4	2
Всего Total	147	100
<i>Гелиоморфы Heliomorphs</i>		
Гелиофиты Heliophytes	105	72
Сциофиты Sciophytes	1	<1
Гелиосциофиты Heliosciophytes	8	5
Сциогелиофиты Scioheliophytes	33	22
Всего Total	147	100
<i>Термоморфы Thermomorphs</i>		
Олиготермы Oligotherms	28	19
Мезотермы Mesotherms	106	72
Мегатермы Megatherm	13	9
Всего Total	147	100
<i>Ценоморфы Cenomorphs</i>		
Рудерант Ruderant	46	31
Степант Stepant	7	5
Степант-рудерант Stepanthus Ruderant	13	9
Сильвант Silvant	52	36
Сильвант-рудерант Sylvant-Ruderant	1	<1
Пратант Pratant	22	15
Пратант-рудерант Pratant-Ruderant	5	3
Палюдант Paludant	1	<1
Всего: Total	147	100

Данные согласуются с результатами анализа всей флоры Ульяновской области и Чувашской Республики [5–7, 15].

Как показали исследования, в классификации видов по водному режиму (гигроморфы) доминирует мезофитный комплекс, большая часть которого представлена типичными мезофитами. В эту группу преимущественно входят аллергенные растения лесов, лесопарков, влажных лугов рек (Волги, Свияги, Суры, Барыша, Инзы и др). Кроме того, некоторые виды культивируются в садах, цветниках, на клумбах, что, конечно, не допустимо.

Группа ксеромезофитов по численности видов занимает второе место. В городской среде, как правило, такие растения встречаются в уличных посадках, скверах, на мусорных местах, пустырях, неухоженных газонах, вдоль трамвайных и железнодорожных путей, на волжском косогоре, суховатых лугах в поймах рек, у жилья, среди садово-парковых культур.

Гигромезофиты представлены крапивой двудомной, которая повсеместно встречается на пустырях, в пойменных и пригородных лесах, лесопарках и парках, на газонах. Большим с аллергопатологиями следует помнить об этом при планировании посещения подобных мест в фазу пыления растений.

Ксерофитный комплекс включает 42 вида (28 %), которые в условиях города встречаются на пустырях, железнодорожных насыпях, песчаных отмелях Куйбышевского водохранилища, газонах, придомовых территориях и мусорных местах с песчаными почвами. Повсеместно по области их можно встретить на полях, сухих пустырях, остепненных склонах и сухих полянах (особенно в заволжских лесах). Все они – злостные сорные аллергенные виды: *Amaranthus* spp, *Ambrosia* spp., *Artemisia scoparia* Waldst. et. Kit., *A. siversiana* Wild., *Carduus* spp., *Coniza canadensis*, *Sinapis arvensis*, *S. alba*, *Atriplex patula*, *Chenopodium* spp., *Kochia scoparia* Schrab. и др.

Необходимо указать, что борьба с сорняками в указанных местообитаниях не ведется, т.е. большее внимание следует уделить просветительской работе, чтобы исключить или ограничить их посещение больными с аллергией во время цветения.

Гигрофитный комплекс (24 вида) представлен в основном мезогигрофитами. Это растения влажных местообитаний, часто используемые как декоративные в скверах и парках, а также как плодовые в садах. Среди них – преимущественно деревья, кустарники и только 1 вид травянистых растений: *Poa trivialis* L., *Betula pendula* Roth., *B. pubescens* Ehrh., *Fraxynus lanceolata* Borkh., *F. pennsylvanica* Marsh., *Populus* spp.

Типичные гигрофиты и ультрагигрофиты представлены мало – 7 видами. Это растения сырых местообитаний (сырые лесные поляны, луга, поймы рек, берега водоемов): *Padus avium* Mill., *P. virginiana* Mill., *Salix triandra* L., *Agrostis canina* L., *Phragmites australis* (Cav.) Trinex Steud. К сожалению, эти виды редко воспринимаются как аллергенные и ускользают из поля внимания аллергологов при разработке профилактических рекомендаций.

По требовательности растений к богатству минерального питания (трофоморфы) более половины видов аллергенной флоры исследуемой территории относится к мезотрофам. Они предпочитают широко распространенные в области суглинистые и глинистые плодородные почвы. Этим и объясняется их доминирующее положение.

Напротив, олиготрофы, произрастающие на бедных почвах, встречаются редко: чаще всего это надпойменные террасы Волги (так называемые волжские косогоры), песчаные отмели Свияги, железнодорожные насыпи. Многие виды являются интродуцентами и широко выращиваются в садах, скверах, парках, уличных посадках: *Populus suaveolens*, *Larix sibirica*, *Sambucus racemosa*, *Juniperus* spp.

Среди галомегатрофов (4 вида), обитающих, как правило, на мусорных местах, пустырях, улицах, железнодорожных насыпях, вдоль дорог, следует указать *Acer tataricum*, *Atriplex tatarica*, *Chenopodium urbicum* L., *Kochia prostrata*.

По отношению к световому режиму (гелиоморфы) подавляющее число аллергенных растений является гелиофитами (105 видов), произрастающими на открытых городских пространствах, полянах лесопарков и лесов. Это представители всех жизненных форм. Среди них большинство закономерно представлено деревьями

и кустарниками, травы встречаются реже: *Acer* spp., *Quercus robur*, *Picea abies*, *Tilia* spp., *Sorbus aucuparia*, *Populus* spp., *Humulus lupulus*, *Lilia* spp., *Tulipa hybrida*.

По тепловому режиму (термоморфы) наибольшее число аллергенных растений принадлежит к мезотермам, что вполне закономерно, поскольку зона лесостепи, в которой находится исследуемая территория, характеризуется суббореальным климатом с умеренными температурами воздуха.

В ценоотическом аспекте большинство видов – это растения лесов (сильванты) и антропогенно нарушенных местообитаний (рудеранты), намного меньше представителей лугов (пратанты) и степей (степанты). Данный факт необходимо учитывать при планировании посещения мест для прогулок.

Анализ флоры по способам опыления выявил ряд интересных и неожиданных закономерностей (рис. 3).

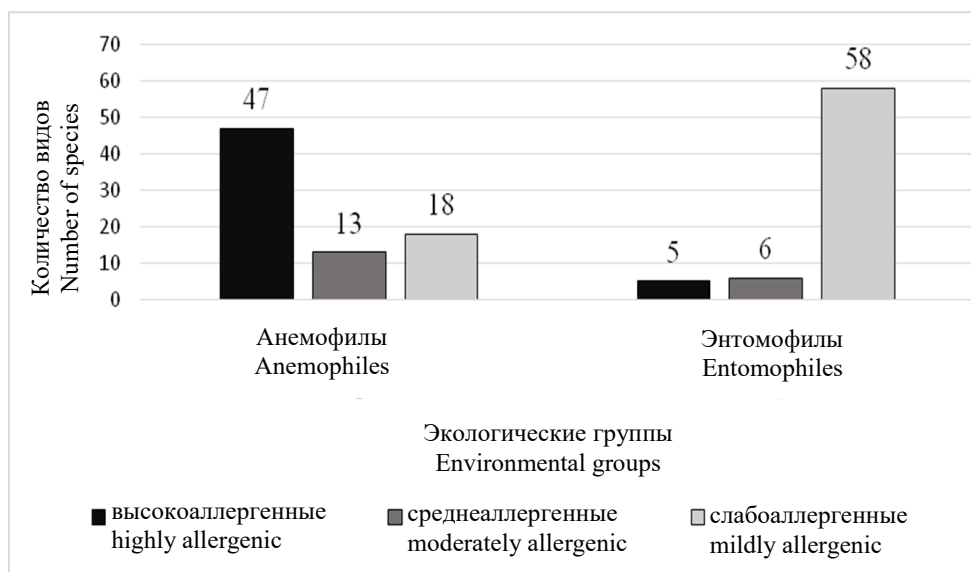


Рис. 3. Экологическая структура аллергенной флоры по способам опыления

Fig. 3. Ecological structure of allergenic flora by pollination modes

Как видно из представленных данных, анемофилия и энтомофилия среди аллергенных растений исследуемой территории представлены практически поровну. Хотя на бытовом уровне и в медицинской практике принято считать, что угрозу для развития аллергии в основном представляют ветроопыляемые растения, поскольку их пыльца обладает всеми необходимыми специфическими свойствами (хорошая летучесть, большая продуктивность, небольшие размеры (не более 0,04 мм), наличие антигенных свойств и принадлежность к видам растений, широко представленным в данной местности), исследованиями последних лет установлена высокая аллергенность пыльцы многих энтомофильных растений, которые до недавнего времени считались нейтральными в отношении поллиноза [8, 13,

19, 20]. Аллергические реакции на пыльцу многих энтомофилов обусловлены также их перекрестной реактивностью с пыльцой высокоаллергенных анемофилов [21–23].

Кроме того, исследования показали, что на аллергенность пыльцы растений часто влияет загрязнение окружающей среды, поскольку пыльца (особенно с выраженной скульптурой, как у энтомофилов) обладает способностью сорбировать на своей поверхности различные вещества, изменяющие ее химический состав [9, 12, 24, 25].

Необходимо отметить, что среди анемофильных растений большинство видов высокоаллергенные, а среди энтомофильных – слабоаллергенные; общий индекс аллергенности у анемофилов более чем в 2 раза выше (185 против 85). Однако недооценивать степень

опасности энтомофильных видов для развития аллергопатологий нельзя.

Высокоаллергенными энтомофилами являются лишь 5 видов (*Salix caprea* L., *S. triandra* L., *Plantago lanceolata* L., *P. major* L., *P. media*), среднеаллергенными – 6 (*Rosa* spp.). Все остальные представители обладают слабой аллергенностью. Среди них встречаются деревья (*Acer* spp, *Quercus robur*, *Fraxynus* spp, *Tilia cordata*), кустарники (*Hippophaë rhamnoides*, *Amygdalus nana*, *Crataegus* spp, *Sambucus racemosa*), травы (*Aster* spp, *Carduus* spp, *Coniza canadensis*, *Solidago canadensis*, *Taraxacum officinale* и др.).

В составе анемофилов, напротив, большая доля (32 %) принадлежит высокоаллергенным видам (большинство видов сем. *Rosaceae*, *Chenopodiaceae*, *Amaranthaceae*, р. *Artemisia*, р. *Ambrosia*). Намного меньше представлены слабоаллергенные (12 %): *Ulmus laevis* Pall., *U. pumila* L. *Juniperus* spp. *Avena fatua*, *Calamagrostis* spp, *Echinochloa crusgalli*, *Phragmite saustralis*, *Secale cereale* и др.).

Анализ способов распространения плодов и семян аллергенными растениями очень важен для понимания процесса образования новых популяций, поскольку от

этого напрямую зависит и скорость расселения каждого вида, и сама реализация возможностей этого расселения, а значит, и меры борьбы с ними.

Необходимо отметить, что некоторые растения выступают одновременно представителями нескольких групп, т. е. являются диплохорами: анемохор и антропохор, антропохор и баллист, барохор и зоохор, барохор и анемохор, барохор и антропохор (наиболее часто встречающееся сочетание); зоохор и антропохор.

Как показывает анализ данных рис. 4, вопреки сложившемуся мнению, что аллергенные виды, как правило, распространяются антропохорным способом, первое место занимают анемохоры, что вполне закономерно, поскольку анемохория является самым эффективным способом диссеминации у сорных, инвазионных растений (которых в структуре аллергенной флоры большинство). Среди анемохоров присутствуют растения всех жизненных форм: большинство деревьев (*Acer* spp, *Betula* spp, *Fraxynus* spp *Larix sibirica*, *Picea abies*, *Populus* spp.), многочисленные травы (*Amaranthus* spp., *Carduus* spp., *Echinops* spp., *Taraxacum officinale* и др.).

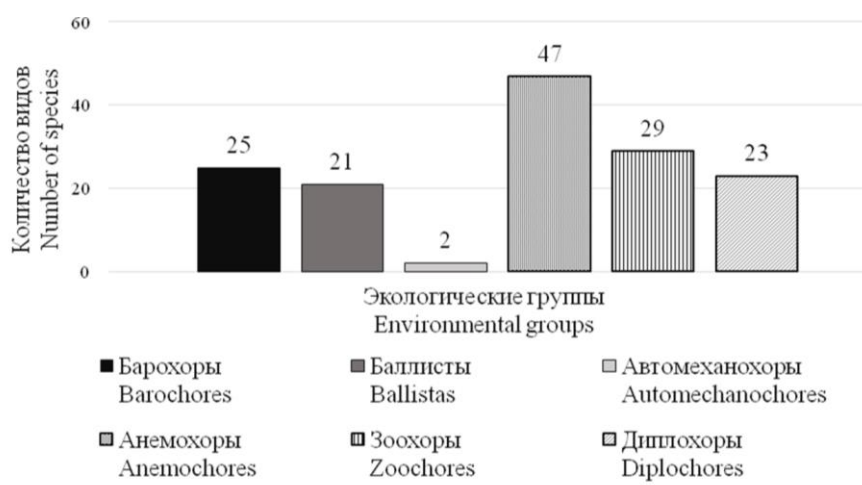


Рис. 4. Экологическая структура аллергенной флоры по способам диссеминации

Fig. 4. Ecological structure of allergenic flora by methods of dissemination

Хозяйственная оценка аллергенной флоры. Среди аллергенных растений много хозяйственно значимых видов. Это необхо-

димо учитывать при использовании их большими с аллергопатологиями. Нами было выделено 19 групп растений. Поскольку один и тот

же вид, как правило, входит в несколько хозяйственных групп, долю от общего числа видов каждой группы рассчитать невозможно, а сумма видов всех групп не может равняться общему числу видов.

Растения распределились следующим образом.

1. Лекарственные – 68 видов (*Betula* spp., *Quercus robur*, *Tilia* spp., *Crataegus* spp., *Padus* spp., *Melilotus* spp., *Plantago* spp., *Rumex acetosa*, *Rosa* spp., *Taraxacum officinale*, *Urtica dioica* и др.).

2. Декоративные – 64 вида (*Larix sibirica*, *Picea abies*, *Fraxynus* spp., *Sorbus aucuparia*, *Sambucus racemosa*, *Armeniaca mandshurica*, *Crataegus* spp., *Amygdalus nana*, *Ribes* spp., *Lilia* spp., *Alcea rosea*, *Rosa* spp., *Tulipa hybrida* и др.). Использование их для озеленения должно быть очень осторожным, а порой и недопустимым, особенно на территориях образовательных, медицинских и оздоровительных учреждений.

3. Кормовые – 63 вида (*Quercus robur*, *Atriplex* spp., *Amaranthus* spp., *Taraxacum officinale*, *Medicago falcata*, все виды *Poaceae* и др.). Необходимо учитывать большое представительство аллергенных растений, особенно при заготовках сена, которая ведется, как правило, во время их цветения.

4. Сорные – 50 видов (*Acer negundo*, *Ambrosia* spp., большинство видов *Artemisia*, *Carduus* spp., *Cyclachaena xanthiifolia*, *Echinops* spp., *Xanthium* spp., *Brassica campestris*, *Sinapis* spp., *Cannabis* spp., *Atriplex* spp., *Chenopodium* spp., *Galium spurium*, *Urtica dioica* и др.).

5. Пищевые – 46 видов (*Armeniaca mandshurica*, *Padus* spp., *Corylus avellana*, *Hippophaë rhamnoides*, *Ribes* spp., *Amaranthus retroflexus*, *Artemisia dracunculus*, *Helianthus annuus*, *H. tuberosus*, *Humulus lupulus*, *Triticum aestivum*, *Secale cereale* и др.).

6. Медоносные – 43 вида (*Tilia* spp., *Ribes* spp., *Crataegus* spp., *Rosa* spp., *Padus* spp., *Sorbus aucuparia* и др.). Необходимо отметить, что пыльца аллергенных растений обуславливает и аллергенные свойства меда и других продуктов пчеловодства.

7. Красильные – 38 видов (*Padus* spp., *Rosa* spp., *Sambucus racemosa*, *Artemisia campestris*, *A. vulgaris*, *Chenopodium album*, *C. glaucum*, *C. opulifolium*, *Galium verum*, *Lotus corniculatus*, *Potentilla argentea* и др.).

8. Технические (в т.ч. древесинные, поделочные, волокнистые, текстильные) – 30 видов (*Quercus robur*, *Fraxynus* spp., *Padus* spp., *Populus* spp., *Salix* spp., *Tilia* spp., *Ulmus* spp. и др.).

9. Дубильные – 30 видов (*Betula* spp., *Quercus robur*, *Fraxynus* spp., *Larix sibirica*, *Populus* spp., *Salix* spp., *Crataegus* spp., *Rosa* spp., *Rumex acetosa* и др.).

10. Интродуценты – 21 вид (*Acer negundo*, *Populus balsamifera*, *P. deltoids*, *P. laurifolia*, *P. suaveolens*, *Tilia platyphyllos*, *Fraxynus lanceolata*, *F. pennsylvanica*, *U. pumila*, *Armeniaca mandshurica*, *Crataegus maximowiczii* Schneid., *C. monogyna* Jacq., *C. nigra* Waldst. et Kit., *Juniperus virginiana* L., *J. Sabina* L., *Hippophaë rhamnoides*, *Ribes aureum* Pursh., *R. nigrum* L., *R. odoratum* Wendl., *R. rubrum* L.)

11. Заносные – 15 видов (*Amaranthus albus*, *A. blitum*, *A. retroflexus*, *Ambrosia artemisiifolia*, *A. trifrida*, *Artemisia siversiana*, *Coniza canadensis*, *Cyclachaena xanthiifolia*, *Helianthus subcanescens* (A. Gray) E.E. Wats., *H. tuberosus* L., *Xanthium strumarium*, *X. ripicola*, *Sinapis alba*, *Cannabis ruderalis* Janisch., *Fagopyrum tataricum*). Необходимо отметить, что в данной группе находятся 3 карантинных высокоаллергенных вида (2 вида амброзии и циклахена), которые в настоящее время широко распространяются по территории Ульяновской области.

12. Масличные – 15 видов (*Corylus avellana*, *Amaranthus* spp., *Helianthus* spp., *Xanthium* spp., *Sinapis* spp. и др.).

13. Эфиромасличные – 15 видов (*Padus* spp., *Juniperus* spp., *Amygdalus nana*, *Artemisia* spp., *Humulus lupulus*, *Tanacetum vulgare* и др.).

14. Витаминные – 15 видов (*Sorbus aucuparia*, *Padus* spp., *Rosa* spp., *Ribes* spp., *Urtica dioica*, *Rumex acetosa*).

15. Пряные – 12 видов (*Ribes* spp., *Artemisia dracunculus*, *A. scoparia*, *A. vulgaris*, *Taraxacum officinale*, *Melilotus officinalis* и др.).

16. Ядовитые – 5 видов (*Cyclachaena xanthiifolia*, *Echinops ruthenicus*, *Chenopodium hybridum*, *Ranunculus sceleratus*, *Amygdalus nana*).

17. Закрепители песков, склонов, лесомелиоративные – 5 (*Populus nigra*, *Salix triandra*, *Sambucus racemosa*, *Artemisia abrotanum*, *Calamagrostis epigeios* L.).

18. Инсектицидные – 4 (*Artemisia abrotanum*, *A. absinthium*, *A. vulgaris*, *Tanacetum vulgare*).

19. Газонные (газонообразующие) – 3 (*Agrostis canina*, *Festuca pratensis*, *Poa annua*).

Как свидетельствуют приведенные данные, среди аллергенных растений значительная доля принадлежит полезным (медоносным, кормовым, пищевым, витаминным, пряным, масличным). На первом месте стоят лекарственные свойства многих видов. Несколько меньше (64 вида) представлены декоративные, что не может не вызывать определенные беспокойства. Растения данной группы, как правило, широко используются в местах отдыха, досуга населения, в образовательных и лечебных учреждениях. Несмотря на то что большинство из них – слабоаллергенные виды, за счет большого числа и наличия кумулятивного эффекта они определенно представляют угрозу для больных с аллергией.

Настораживает тот факт, что практически треть всей аллергенной флоры – это сорные растения, которых могло бы и не быть при высокой культуре озеленения города. Среди них подавляющее большинство является высокоаллергенными видами. Несомненно, необходимо разработать меры борьбы с ними.

То же относится и к политике интродукции в озеленении города. Совершенно не оправдано использование в газонах высокоаллергенных видов – полевицы собачьей, овсяницы луговой и мятлика однолетнего. По нашим данным, в городе используется 21 вид интродуцированных аллергенных растений. Подобные опасения вызывает и большое число заносных видов. Все они высокоаллергенные.

Полученные результаты исследований по биоэкологическому анализу необходимо учи-

тывать при проведении рекреационных мероприятий, озеленении города, планировании профилактических мер борьбы с распространением аллергенных растений и лечении поллинозов.

Для улучшения экологической обстановки в регионе, снижения риска аллергии у населения необходима разработка комплексной программы, учитывающей биоэкологический портрет каждого выявленного аллергенного вида растений. То есть, всего того, от чего зависит выбор соответствующих методов борьбы с ними и профилактика поллинозов.

На наш взгляд, необходимо:

– Прекратить или существенно снизить неоправданно широкое использование аллергенных видов деревьев и кустарников в озеленении городских поселений.

– Осторожно использовать в озеленении многочисленные заносные, интродуцированные, культивируемые виды, большинство из которых являются высокоаллергенными.

– Учитывать биоэкологические особенности видов при планировании мер борьбы с сорными растениями. Так, например, преобладание стержнекорневых, короткокорневищных и длиннокорневищных многолетников среди аллергенных видов делает прополку, подстрижку, скашивание в первой половине лета практически бесполезными.

– Проводить скашивание или прополку сорных однолетников и малолетников до их обсеменения.

– Принимать во внимание взаимоотношения аллергенных растений с абиотической и биотической средами (водный, тепловой, световой режимы, богатство питания). Например, растения доминирующего мезофитного комплекса (черемуха, ива, тростник, полевица и т.д.), произрастающие на лесных полянах, лугах, поймах рек, по берегам водоемов, никогда или крайне редко воспринимаются как аллергенные и ускользают из поля зрения аллергологов при разработке профилактических рекомендаций. Кроме того, они всегда культивируются в садах, на клумбах, в цветниках, что, конечно, недопустимо.

– Наладить борьбу с сорняками пустырей, заброшенных территорий, железнодорожных и трамвайных путей.

– Больше внимание уделить просветительской работе, чтобы исключить или ограничить посещение больными мест произрастания не только высокоаллергенных растений, но и средне-, а также слабоаллергенных видов во время их цветения.

– Пересмотреть концепцию борьбы с поллинозами, включив в список аллергенных видов не только ветроопыляемые, но и многие энтомофильные.

– Принять, что главенствующим способом распространения плодов и семян является анемохорный, и проводить мероприятия по уничтожению сорных видов до плодоношения и рассеивания плодов и семян. Это позволит максимально сократить процесс образования новых популяций.

– При проведении просветительской работы среди больных с аллергопатологиями и для профилактики поллинозов учитывать, что среди аллергенных растений много хозяйственно значимых видов, широко используемых населением (лекарственные, медоносные, декоративные).

– Повысить культуру благоустройства и озеленения городских и пригородных территорий.

– Исключить неоправданное использование на газонах, клумбах, рабатках высокоаллергенных видов – полевицы собачьей, овсяницы луговой и мятлика однолетнего, особенно на территориях образовательных, медицинских и оздоровительных учреждений.

– Для проведения профилактической работы и просвещения населения необходимо разработать, издать и широко популяризировать «Календарь цветения аллергенных растений Ульяновской области».

Заключение. В настоящее время на территории Ульяновской области выявлено 147 видов аллергенных растений, относящихся к 28 семействам. Наибольшее число видов приходится на семейства сложноцветных, розовых, маревых, ивовых. Впервые составлен их эколого-биологический портрет. Большинство аллергенных растений фанерофиты и гемикриптофиты. Настораживает многочисленная группа терофитов, представленная рудеральными сорняками. Преобладающие травы – мезофиты, мезотрофы, гелиофиты, мезотермы, силванты, что необходимо учитывать при разработке мер профилактики аллергенных заболеваний и борьбы с аллергенными видами, которые должны включать прекращение или существенное сокращение использования в озеленении городских поселений (особенно на территориях образовательных, медицинских и оздоровительных учреждений) инвазивных, интродуцированных, культивируемых видов, большинство из которых являются высокоаллергенными. При планировании борьбы с сорными видами важно учитывать их биоэкологические особенности и проводить прополку, подстрижку, скашивание не только в весенний и раннелетний периоды. Уничтожение однолетников необходимо осуществлять до их обсеменения. Кроме того, рекомендуется наладить борьбу с сорняками пустырей, заброшенных территорий, железнодорожных и трамвайных путей, уделять внимание не только ветроопыляемым аллергенным видам, но и многочисленным энтомофильным. Для проведения профилактической работы и просвещения населения требуется разработать, издать и популяризировать «Календарь цветения аллергенных растений Ульяновской области».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В.

Статистическая обработка данных: Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В.

Анализ и интерпретация данных: Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В.

Написание и редактирование текста: Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В.

Литература

1. *Голоднова Д.А.* Основные периоды поллинииции массовых аллергенных растений г. Ульяновска. Природа Симбирского Поволжья: сборник научных трудов XXII межрегиональной научно-практической конференции. Ульяновск: Корпорация технологий продвижения; 2020: 55–57.
2. *Голоднова Д.А., Благовещенская Н.В., Маркевич М.П.* Аэропаллинологические исследования аллергенных растений в целях прогнозирования и профилактики поллинозов в г. Ульяновск. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 143–156.
3. *Улендеева Д.А.* Биоэкологический анализ аллергенной флоры г. Ульяновска. Сохранение экосистем и биоразнообразия: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Владимир: ВлГУ; 2022: 62–68.
4. *Улендеева Д.А.* Практическая значимость изучения аллергенных растений г. Ульяновска и его окрестностей. Система знаний: структурные преобразования и перспективные направления развития научной мысли: сборник научных трудов. Казань: ООО «СитИвент»; 2022: 206–210.
5. *Раков Н.С.* Флора города Ульяновска и его окрестностей. Ульяновск: Корпорация технологии продвижения; 2003. 216.
6. *Саксонов С.В., Сенатор С.А., Раков Н.С.* Ботаническая библиография Ульяновской области. Тольятти: Кассандра; 2013. 186.
7. *Раков Н.С., Саксонов С.В., Сенатор С.А., Васюков В.М.* Сосудистые растения Ульяновской области. Флора Волжского бассейна. Тольятти: Кассандра; 2014. 295.
8. *Бэгзийн Сангидорж.* Аллергенные растения Монголии: флористический состав, география, экология и медико-биологическое значение: дис. ... д-ра биол. наук. Улан-Батор; 2004. 350.
9. *Дикарева Т.В., Румянцев В.Ю.* Картографический анализ распространения растений-аллергенов в России. Вестник Московского Университета. География. 2015; 5: 34–40.
10. *Giorato M., Lorenzoni F., Bordin A., Giuseppe De Biasi, Gemignani C.* Airborne allergenic pollens in Padua: 1991–1996. *Aerobiologia*. 2000; 16 (3-4): 453–454.
11. *Boral D., Chatterjee S., Bhattacharya K.* The occurrence and allergising potential of airborne pollen in West Bengal, India. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2004; 11: 45–52.
12. *Chuine I., Belmonte J.* Improving prophylaxis for pollen allergies: predicting the time course of the pollen load of the atmosphere of major allergenic plants in France and Spain. *Grana*. 2004; 43: 65–80.
13. *D'Amato G., Cecchi L., Bonini S., Nunes C., Annesi-Maesano I., Behrendt H., Liccardi G., Popov T., Cauwenberge van P.* Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007; 62: 976–990.
14. *Peternel R., Srncic L., Hrga I., Hercog P., Čulig J.* Airborne pollen of *Betula*, *Corylus* and *Alnus* in Zagreb, Croatia. *Athree-yearrecord*. *Grana*. 2005; 44 (3): 187–191.
15. *Гафурова М.М.* Сосудистые растения Чувашской Республики. Тольятти: Кассандра; 2014. 333.
16. *Черепанов С.К.* Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). СПб.: Мир и семья; 1995. 990.
17. *Raunkiaer C.C.* The life forms of plants and statical plant geography. Being the collected papers of C. Raunkiaer. Oxford; 1934. 632.
18. *Серебряков И.Г.* Экологическая морфология растений. М.: Высшая школа; 1962. 378.
19. *Литовкина А.О., Смольников Е.В., Елисютина О.Г., Феденко Е.С.* Аллергия к пыльце злаковых трав: модифицирующая болезнь сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия препаратом на основе SQ экстракта аллергенов пыльцы тимофеевки. Российский аллергологический журнал. 2020; 17 (1): 85–92.
20. *Мигачева Н.Б.* Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 1 (68): 4–15.
21. *Рудая Н.А.* Палинологический анализ. Новосибирск: Россия; 2010. 48.
22. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А.* Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2021 году: статистические материалы. Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России. 2022; 151.
23. *Frei T., Ruth L.* A change from grass pollen induced allergy to tree pollen induced allergy: 30 years of pollen observation in Switzerland. *Aerobiologia*. 2000; 16 (3-4): 407–416.
24. *Хайтов Р.М., Ильина Н.И., ред.* Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 650.

25. *Kleine-Tebbe J., Zuberbier T., Werfel T.* Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group. *Allergy*. 2020; 75 (6): 1327–1336.

Поступила в редакцию 16.06.2025; принята 30.09.2025.

Авторский коллектив

Улендеева Дарья Анатольевна – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dashik_73@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1382-3332>.

Благовещенская Нина Васильевна – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биологической химии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: blago173@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5117>.

Образец цитирования

Улендеева Д.А., Благовещенская Н.В. Анализ биологических и экологических свойств аллергенных растений Ульяновской области. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2026; 1: 134–150. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-134-150.

BIO-ECOLOGICAL CHARACTERIZATION OF ALLERGENIC FLORA IN THE ULYANOVSK REGION

D.A. Ulendeeva, N.V. Blagoveshchenskaya

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. The aim of the study is to conduct a comprehensive analysis of the biological and ecological properties of allergenic plants in the Ulyanovsk region to improve the pollinosis prevention.

Materials and Methods. The study focused on the flora of the Ulyanovsk Region, comprising 1,760 vascular plant species. Route-based and reconnaissance surveys, floristic, phytocenotic, and phenological methods were used during the study. The allergenic risk of each species was assessed using a three-point scale: 3 points for high risk (highly allergenic), 2 points for moderate risk (moderately allergenic), and 1 point for low risk (mildly allergenic).

Results. A total of 147 allergenic plant species were identified, belonging to 2 divisions, 3 classes, 28 families, and 76 genera. The majority of them (93 species) belong to five families: Asteraceae, Rosaceae, Chenopodiaceae, and Salicaceae. The most numerous life forms are phanerophytes (48 species) and hemicryptophytes (45 species). A large group of therophytes (40 species) is represented by ruderal weeds. Herbaceous plants predominate (96 species), while trees and shrubs are less numerous (49 species). In hygromorphs, the mesophytic complex dominates (81 species), while the xerophytic complex is less represented (42 species). In trophomorphs, mesotrophs prevail (76 species). In heliomorphs, heliophytes are most common (105 species). In thermomorphs, mesotherms predominate (106 species); and in cenomorphs, sylvantes are the leading group (52 species). Analysis of pollination modes within the allergenic flora revealed several unexpected patterns: anemophily and entomophily are represented almost equally. However, among anemophilous plants, the majority are highly allergenic (47 species), whereas most entomophilous species are classified as mildly allergenic (58 species). Contrary to the conventional view that allergenic species are usually spread anthropochorically, anemochores rank first in terms of dissemination (47 species). The allergenic flora includes many economically significant species, divided into 19 groups. Most plants are categorized as medicinal (68 species), ornamental (64), fodder (63), or weeds (50). Among them, 3 species are classified as quarantine pests and 21 species are introduced (non-native) plants, which could have been avoided in case of high-standard urban landscaping.

Conclusion. The biological and ecological properties of allergenic plants must be considered when planning preventive measures and treatment for pollinosis, as well as organizing recreational activities and urban landscaping.

Key words: pollinosis, bioecological analysis, flora of the Ulyanovsk region.

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

Author contributions

Research concept and design: Ulendeeva D.A., Blagoveshchenskaya N.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Ulendeeva D.A.,

Blagoveshchenskaya N.V.

Statistical data processing: Ulendeeva D.A., Blagoveshchenskaya N.V.

Data analysis and interpretation: Ulendeeva D.A., Blagoveshchenskaya N.V.

Text writing and editing: Ulendeeva D.A., Blagoveshchenskaya N.V.

References

1. Golodnova D.A. Osnovnye periody pollinatsii massovykh allergennykh rasteniy g. Ul'yanovska [Main pollination periods for mass allergenic plants in Ulyanovsk]. *Priroda Simbirskogo Povolzh'ya: sbornik nauchnykh trudov XXII mezhtsevol'nogo nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Nature of the Simbirsk Volga region: Proceedings of scientific papers of the 22nd interregional science-to-practice conference]. Ul'yanovsk: Korporatsiya tekhnologii prodvizheniya; 2020: 55–57 (in Russian).
2. Golodnova D.A., Blagoveshchenskaya N.V., Markevich M.P. Aeropalinologicheskie issledovaniya allergennykh rasteniy v tselyakh prognozirovaniya i profilaktiki pollinozov v g. Ul'yanovsk [Aeropalynological studies of allergenic plants: pollinosis prediction and prevention in Ulyanovsk]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 143–156. (in Russian).
3. Ulendeeva D.A. Bioekologicheskii analiz allergennoy flory g. Ul'yanovska [Bioecological analysis of allergenic flora in Ulyanovsk]. *Sokhraneniye ekosistem i bioraznoobraziya: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem* [Conservation of ecosystems and biodiversity: Proceedings of the All-Russian science-to-practice conference with international participation]. Vladimir: VLGU; 2022: 62–68 (in Russian).
4. Ulendeeva D.A. Prakticheskaya znachimost' izucheniya allergennykh rasteniy g. Ul'yanovska i yego okrestnostey [Practical value of studying allergenic plants in the Ulyanovsk region]. *Sistema znaniy: strukturnyye preobrazovaniya i perspektivnyye napravleniya razvitiya nauchnoy mysli: sbornik nauchnykh trudov* [The system of knowledge: Structural transformations and promising directions for the development of scientific thought: A collection of scientific papers]. Kazan': OOO «SiTiVenT»; 2022: 206–210 (in Russian).
5. Rakov N.S. *Flora goroda Ul'yanovska i yego okrestnostey* [Flora of Ulyanovsk and its environs]. Ul'yanovsk: Korporatsiya tekhnologii prodvizheniya; 2003. 216 (in Russian).
6. Saksonov S.V., Senator S.A., Rakov N.S. *Botanicheskaya bibliografiya Ul'yanovskoy oblasti* [Botanical bibliography of the Ulyanovsk region]. Tol'yatti: Cassandra; 2013. 186 (in Russian).
7. Rakov N.S., Saksonov S.V., Senator S.A., Vasyukov V.M. *Sosudistye rasteniya Ul'yanovskoy oblasti. Flora Volzhskogo basseyna* [Vascular plants of the Ulyanovsk region. Flora of the Volga river basin]. Tol'yatti: Cassandra; 2014. 295 (in Russian).
8. Begziyn Sangidorzh. *Allergennyye rasteniya Mongolii: floristicheskii sostav, geografiya, ekologiya i mediko-biologicheskoe znachenie* [Allergenic plants of Mongolia: Floristic composition, geography, ecology, and medical-biological significance]: dis. ... d-ra biol. nauk. Ulan-Bator; 2004. 350 (in Russian).
9. Dikareva T.V., Rumyantsev V.Yu. Kartograficheskii analiz rasprostraneniya rasteniy-allergenov v Rossii [Cartographic analysis of the distribution of allergenic plants in Russia]. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Geografiya*. 2015; 5: 34–40 (in Russian).
10. Giorato M., Lorenzoni F., Bordin A., Giuseppe De Biasi, Gemignani C. Airborne allergenic pollens in Padua: 1991–1996. *Aerobiologia*. 2000; 16 (3-4): 453–454.
11. Boral D., Chatterjee S., Bhattacharya K. The occurrence and allergising potential of airborne pollen in West Bengal, India. *Ann. Agric. Environ. Med*. 2004; 11: 45–52.
12. Chuine I., Belmonte J. Improving prophylaxis for pollen allergies: predicting the time course of the pollen load of the atmosphere of major allergenic plants in France and Spain. *Grana*. 2004; 43: 65–80.
13. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S., Nunes C., Annesi-Maesano I., Behrendt H., Liccardi G., Popov T., Cauwenberge van P. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007; 62: 976–990.

14. Peternel R., Srnc L., Hrga I., Hercog P., Čulig J. Airborne pollen of *Betula*, *Corylus* and *Alnus* in Zagreb, Croatia. A three-year record. *Grana*. 2005; 44 (3): 187–191.
15. Gafurova M.M. *Sosudistyye rasteniya Chuvashskoy Respubliki* [Vascular plants of the Chuvash Republic]. Tol'yatti: Cassandra; 2014. 333 (in Russian).
16. Cherepanov S.K. *Sosudistyye rasteniya Rossii i sopredel'nykh gosudarstv (v predelakh byvshego SSSR)* [Vascular plants in Russia and adjacent states (the former USSR)]. St. Petersburg: Mir i sem'ya; 1995. 990 (in Russian).
17. Raunkiaer C.C. *The life forms of plants and statical plant geography. Being the collected papers of C. Raunkiaer*. Oxford; 1934. 632.
18. Serebryakov I.G. *Ekologicheskaya morfologiya rasteniy* [Ecological morphology of plants]. Moscow: Vysshaya shkola; 1962. 378 (in Russian).
19. Litovkina A.O., Smol'nikov E.V., Elisyutina O.G., Fedenko E.S. Allergiya k pyl'tse zlakovykh trav: modifitsiruyushchaya bolezn' sublingval'naya allergen-spetsificheskaya immunoterapiya preparatom na osnove SQ ekstrakta allergenov pyl'tsy timofeevki [Grass pollen allergy: A disease-modifying sublingual allergen-specific immunotherapy with the SQ timothy grass extract tablet]. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2020; 17 (1): 85–92 (in Russian).
20. Migacheva N.B. Pyl'tsevaya allergiya i pyl'tsevaya sensibilizatsiya: novyy vzglyad na staruyu problem [Pollen allergy and pollen sensitization: A new look at an old subject]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2022; 1 (68): 4–15 (in Russian).
21. Rudaya N.A. *Palinologicheskii analiz* [Palynological analysis]. Novosibirsk: Rossiya; 2010. 48 (in Russian).
22. Kotova E.G., Kobyakova O.S., Aleksandrova G.A. *Obshchaya zabolevayemost' detskogo naseleniya Rossii (15–17 let) v 2021 godu: statisticheskiye materialy* [General morbidity of teenagers (aged 15–17) in Russia in 2021: statistical data]. Moscow: TSNIIOIZ Minzdrava Rossii. 2022; 151 (in Russian).
23. Frei T., Ruth L. A change from grass pollen induced allergy to tree pollen induced allergy: 30 years of pollen observation in Switzerland. *Aerobiologia*. 2000; 16 (3-4): 407–416.
24. Khaitov R.M., Il'ina N.I. *Allergologiya i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo* [Allergology and immunology: National guidelines]. Moscow.: G·EOTAR-Media; 2009. 650 (in Russian).
25. Kleine-Tebbe J., Zuberbier T., Werfel T. Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group. *Allergy*. 2020; 75 (6): 1327–1336.

Received June 16, 2025; accepted September 30, 2025.

Information about the authors

Ulendeeva Dar'ya Anatol'evna, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dashik_73@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1382-3332>.

Blagoveshchenskaya Nina Vasil'evna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of General and Biological Chemistry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: blago173@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5117>.

For citation

Ulendeeva D.A., Blagoveshchenskaya N.V. Analiz biologicheskikh i ekologicheskikh svoystv allergennykh rasteniy Ul'yanskoj oblasti [Bio-ecological characterization of allergenic flora in the Ulyanovsk Region]. *Ul'yanskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 1: 134–150. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-134-150 (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

<https://medbio.ulsu.ru/index.php/ru/>

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