

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 9
2025

1

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 9, № 1 (2025)Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006). Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность. При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Захарова К.Л., редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Громб С., д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. Тел./факс: +7 (383) 222-32-04.
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Жданов В.В., д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Локишин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

Пузырев В.П., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Ружичка Т., д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

Семенов В.М., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

Федерико М., д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клиники и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реджо-Эмилии (Италия, Модена)

Шкурутий В.А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Тел./факс: +7 (383) 229-10-82.
E-mail: mos@ngmu.ru, Web: <http://jsms.ngmu.ru>

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамович С.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Биттер И., д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

Евстропов А.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Карбышева Н.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Коваленко А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово)

Кулешов В.М., д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Курушина О.В., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

Момот А.П., д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Мордык А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Нильсон П., д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

Охлопков В.А., д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

Сагитова Г.Р., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

Самойлова Ю.Г., д-р мед. наук, проф., руководитель Центра клинических исследований, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, проф. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Селятицкая В.Г., д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Смагина И.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Трофименко И.Н., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Федоров И.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинко О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хардинова С.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хохлова З.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

Хрянин А.А., д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Цхай В.Б., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Шапошник И.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алябьев Ф.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Казачков Е.Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Логвинов С.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Надеев А.П., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Петрек М., д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

Савченко С.В., д-р мед. наук, проф. кафедры судебной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Шевела А.И., д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Белоусов М.В., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Жариков А.Ю., д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Каракулова Е.В., д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Лаврентьева Л.И., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Мадонов П.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Фоминых С.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Шертаева К.Д., д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 9, No. 1 (2025)

Quarterly
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the "Medicine and Education in Siberia" online media that has been published since 2006. By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the List of periodicals recommended for the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kuznetsova V.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EXECUTIVE SECRETARY

Zakharova X.L., editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Voevoda M.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Gromb S., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

Davidovich I.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Zhdanov V.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

Lokshin V.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PERSONA (Kazakhstan, Almaty)

Puzyrev V.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

Ruzicka Thomas, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

Semyonov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

Federico M., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

Shkurupiy V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82.
e-mail: mos@ngmu.ru, web: <http://jsms.ngmu.ru>

EDITORIAL BOARD

3.1. CLINICAL MEDICINE

Abramovich S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Bitter Istvan, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

Eustropov A.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Karbysheva N.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Kovalenko A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University (Kemerovo)

Kuleshov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Kurushina O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

Molchanova E.E., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Momot A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

Mordyk A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

Nilsson Peter M., MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

Okhlopov V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (Moscow)

Sagitova G.R., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

Samoilova J.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Prof. of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Selyatitskaya V.G., MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology,

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Senkevich O.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Smagina I.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Trofimenko I.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Fedorov I.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Filinyuk O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khardikova S.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khokhlova Z.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

Khryanin A.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Tskhay V.B., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Shaposhnik I.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Yahontov D.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Alyabev F.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Kazachkov E.L., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological

Anatomy and Forensic Medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Logvinov S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Nadeev A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Petrek Martin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

Savchenko S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Sazonova E.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Shevela A.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belousov M.V., MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

Zharikov A.Yu., Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

Karakulova E.V., Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

Lavrenteva L.I., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Madonov P.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Fominykh S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

Shertaeva K.D., Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мордык А.В., Иванова О.Г., Самсонов К.Ю., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Ароян А.Р.

Экссудативный и продуктивный типы воспалительной тканевой реакции при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких и факторы, их определяющие 7

Перова О.В., Надеев А.П. Этиология, патоморфологические изменения и перинатальное поражение ЦНС при внутриутробном энцефалите у плодов и новорожденных. 18

Мукундзи В.Т., Терентьева С.В., Лигостаев А.В., Ивановская Е.А., Кандалинцева Н.В., Олейник А.С. Разработка методик стандартизации водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13) 29

Ойинбо Ч.А., Эгой А.М., Морума Г. Сравнительное исследование нейротоксического действия горькой алкогольной настойки Action Bitters и чистого алкоголя на префронтальную кору головного мозга крыс 41

Кормилина О.М., Шамовская С.Г., Дорофеев С.Б., Савченко С.В. Анализ судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам в гражданском процессе 52

Джупаров А.С., Гербер А.А., Джупарова И.А. Разработка методического подхода к микросегментации льготных категорий граждан (на примере Новосибирской области) 61

Усолкина Е.Н., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Казакова Ю.В., Проворова В.В., Красильникова И.В., Безносикова М.В., Поддубная Л.В. Вирусный гепатит А у жителей Новосибирска: клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика 76

Круглов Д.С., Величко В.В., Ершов К.И. Определение микроэлементов-поллютантов и токсичности извлечений из различных органов медуницы мягкой 87

ОБЗОРЫ

Шустова Т.А., Топузова М.П., Сыкыкова А.А., Григорьева П.А., Алексеева Т.М. Возможности прогнозирования функциональных исходов ишемического инсульта 98

Хидирова Л.Д., Тюпина В.Н. Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии: перспективы модификации заболевания и терапевтические стратегии 124

Дробязко П.А., Фирстова С.В. Неинвазивная диагностика внутриматочной перегородки. Систематический обзор. 136

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Mordyk A.V., Ivanova O.G., Samsonov K.Yu., Zolotov A.N., Novikov D.G., Aroyan A.R.** Exudative and productive types of inflammatory tissue response in newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and factors determining them. 7
- Perova O.V., Nadeev A.P.** Etiology, pathomorphologic changes and perinatal CNS lesions in intrauterine encephalitis in fetuses and newborns 18
- Mukundwi W.T., Terentyeva S.V., Ligostaev A.V., Ivanovskaya E.A., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S.** Development of methods for standardization of a water-soluble sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate (TS-13) 29
- Oyinbo C.A., Eghoi A.M., Moruma G.** A comparative study of the neurotoxic effects of Action Bitters (an alcoholic beverage) and neutral-flavoured alcohol on the rat prefrontal cortex. 41
- Kormilina O.M., Shamovskaya S.G., Dorofeev S.B., Savchenko S.V.** An analysis of forensic examinations in civil medical "malpractice" cases 52
- Dzhuparov A.S., Gerber A.A., Dzhuparova I.A.** Development of a methodological approach to micro-segmentation of beneficiary categories of citizens (on example of the Novosibirsk region). 61
- Usolkina E.N., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Kazakova Yu.V., Provorova V.V., Krasilnikova I.V., Beznosikova M.V., Poddubnaya L.V.** Viral hepatitis A in residents of Novosibirsk: clinical, epidemiological and laboratory characteristics 76
- Kruglov D.S., Velichko V.V., Ershov K.I.** Determination of toxic trace elements and toxicity of extracts from different organs of *Pulmonaria mollis*. 87

REVIEWS

- Shustova T.A., Topuzova M.P., Sykykova A.A., Grigorieva P.A., Alekseeva T.M.** Possibilities of predicting functional outcomes of ischemic stroke 98
- Khidirova L.D., Tyupina V.N.** Current approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension: prospects for disease modification and therapeutic strategies 124
- Drobiazko P.A., Firstova S.V.** Non-invasive diagnostics of septate uterus. A systematic review 136

Экссудативный и продуктивный типы воспалительной тканевой реакции при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких и факторы, их определяющие

А.В. Мордык¹, О.Г. Иванова¹, К.Ю. Самсонов¹, А.Н. Золотов¹, Д.Г. Новиков¹, А.Р. Ароян²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

² БУЗОО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Омск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В условиях стабильного снижения заболеваемости и смертности населения от туберкулеза особое значение приобретает необходимость повышения эффективности лечения впервые выявленных больных, что обеспечивается не только рациональным выбором стандартных режимов противотуберкулезной химиотерапии, но и обоснованным применением лекарственных средств-адьювантов.

Цель. Оценка особенностей нетозоформирующей функции нейтрофилов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких при экссудативном и продуктивном типах воспалительной тканевой реакции.

Материалы и методы. В рандомизированное проспективное исследование включены 180 больных 18–59 лет с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, которых разделили на две группы: 1-я группа – 120 больных, характеристики патологического процесса у которых соответствовали экссудативному типу воспалительной тканевой реакции; 2-я группа – 60 больных с процессом, характеризующимся преимущественно продуктивным типом воспалительной тканевой реакции. Нетозоформирующую способность нейтрофилов оценивали по авторской методике Д.Г. Новикова с коллегами, в образцах сыворотки периферической крови определяли содержание цитруллинированного гистона H3.

Результаты. У пациентов с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции отмечено более массивное бактериовыделение (на 34,8 % выше), рост культуры патогена – микобактерии туберкулеза был более быстрым (менее 30 дней) и более массивным (+++), чем при продуктивной тканевой реакции. Способность лейкоцитов периферической крови к формированию облаковидных нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) при экссудативном типе воспалительной тканевой реакции была в 8,5 раз выше, чем при продуктивном типе; нитевидные НВЛ формировались на 10 % чаще, что сопровождалось высоким содержанием цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови пациентов.

Заключение. Выявленные особенности нетозоформирования при экссудативном типе воспалительной тканевой реакции имеют существенное значение и могут служить дополнительным диагностическим критерием активности воспаления при туберкулезе легких, что следует учитывать при создании моделей прогноза – вариантов (благоприятного, неблагоприятного) течения туберкулеза легких и обосновании показаний к проведению и выбору схем адьювантной терапии.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитруллинированный гистон H3.

Образец цитирования: Мордык А.В., Иванова О.Г., Самсонов К.Ю., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Ароян А.Р. Экссудативный и продуктивный типы воспалительной тканевой реакции при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких и факторы, их определяющие // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-7-17

Поступила в редакцию 02.10.2024
Прошла рецензирование 06.11.2024
Принята к публикации 02.12.2024

Автор, ответственный за переписку
Иванова Ольга Георгиевна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Received 02.10.2024
Revised 06.11.2024
Accepted 02.12.2024

Corresponding author
Olga G. Ivanova: Omsk State Medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Exudative and productive types of inflammatory tissue response in newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and factors determining them

A.V. Mordyk¹, O.G. Ivanova¹, K.Yu. Samsonov¹, A.N. Zolotov¹, D.G. Novikov¹, A.R. Aroyan²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . In the context of a steady decline in the tuberculosis morbidity and mortality, the need to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients is of particular importance, which is ensured not only by a rational choice of standard anti-tuberculosis chemotherapy regimens, but also by the appropriate use of pharmaceutical adjuvants.

A i m . Evaluation of the features of NET-forming (NETs – neutrophil extracellular traps) function of neutrophils in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis in exudative and productive types of inflammatory tissue response.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The randomized prospective study included 180 patients aged 18–59 years with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis divided into two groups: group 1 – 120 patients whose pathological process characteristics corresponded to the exudative type of inflammatory tissue response; group 2 – 60 patients with a process characterized predominantly by the productive type of inflammatory tissue response. The NET-forming ability of neutrophils was evaluated according to the author's method of D.G. Novikov and colleagues, therefore, the content of citrullinated histone H3 was determined in peripheral blood serum samples.

R e s u l t s . Patients with the exudative type of inflammatory tissue response had more active bacterial shedding (34.8% higher), the growth of *Mycobacterium tuberculosis* culture was faster (less than 30 days) and more massive (+++) than in productive tissue reaction. The ability of peripheral blood leukocytes to form cloud-like NETs in the exudative type of inflammatory tissue response was 8.5 times higher than in the productive type; thread-like NETs formed 10% more often, which was accompanied by a high content of citrullinated histone H3 in the blood serum of patients.

C o n c l u s i o n . The revealed peculiarities of NET-formation in the exudative type of inflammatory tissue response are essential, and can serve as an additional diagnostic criterion of activity and severity of inflammation in pulmonary tuberculosis, which should be considered when developing prognosis models – variants (favorable, unfavorable) of the course of pulmonary tuberculosis and substantiation of indications for adjuvant therapy and choice of its regimen(s).

Keywords: infiltrative pulmonary tuberculosis, neutrophil extracellular traps, citrullinated histone H3.

Citation example: Mordyk A.V., Ivanova O.G., Samsonov K.Yu., Zolotov A.N., Novikov D.G., Aroyan A.R. Exudative and productive types of inflammatory tissue response in newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and factors determining them. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-7-17

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современной эпидемической ситуации по туберкулезу, характеризующейся стабильным снижением заболеваемости и смертности населения, особое значение приобретает необходимость повышения эффективности лечения впервые выявленных больных [1]. Последнее обеспечивается не только рациональным выбором стандартных режимов противотуберкулезной химиотерапии на основе результатов тестов на лекарственную чувствительность возбудителя, но и применением лекарственных средств-адьювантов, назначение которых может быть персонализированным с учетом особенностей

INTRODUCTION

In the current epidemic situation of tuberculosis, characterized by a steady decrease in morbidity and mortality, the need to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients is of particular importance [1]. The latter is ensured not only by rational choice of standard regimens of anti-tuberculosis chemotherapy based on the results of tests for drug susceptibility of the pathogen, but also by the use of pharmaceutical adjuvants, prescribing of which can be personalized in dependence to the peculiarities of inflammatory tissue responses inherent in the nature of tuberculosis process of a particular patient. These features are determined by a num-

воспалительных тканевых реакций, свойственных характеру туберкулезного процесса конкретного пациента. Эти особенности определяются рядом факторов – степенью нарушения клеточного и гуморального иммунитета, полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов и функций нейтрофильных гранулоцитов, как одной из наиболее обширных групп иммунокомпетентных клеток, стоящих «на первой линии защиты организма от патогенов различного характера» [2].

Основными защитными функциями нейтрофилов являются фагоцитоз, дегрануляция и нетоз [3]. Нетозом (англ. NETosis) называют форму программируемой клеточной гибели, сопровождаемую деконденсацией хроматина, фрагментацией и дезагрегацией ядерных мембран, смешиванием ядерных структур с цитоплазмой и высвобождением их вместе с содержимым гранул во внеклеточное пространство при нарушении целостности цитоплазматической мембраны [4]. Публикации, отражающие особенности нетозоформирующей функции лейкоцитов в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции при туберкулезе, отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Экссудативный тип воспалительной тканевой реакции при туберкулезе характеризуется выраженным дисбалансом в системе клеточного и гуморального иммунитета, снижением количества CD4+, CD8+ лимфоцитов, индекса CD4+/CD8+, повышением содержания провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, снижением уровня интерферона-гамма (ИФН-γ) [5]. Для продуктивной воспалительной тканевой реакции свойственны минимальные изменения в системе клеточного и гуморального иммунитета, отсутствие выраженного снижения/повышения содержания ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, ИФН-γ [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей нетозоформирующей функции нейтрофилов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типами воспалительной тканевой реакции как возможных предикторов неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания и определения показаний к проведению адъювантной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное проспективное исследование выполнено в рамках научно-исследова-

ния факторов – степенью impairment of cellular and humoral immunity, polymorphism of genes of pro- and anti-inflammatory cytokines and functions of neutrophil granulocytes as one of the most extensive groups of immunocompetent cells which are integrated into the first line of defense of the body against pathogens of different types [2].

The main protective functions of neutrophils are phagocytosis, degranulation, and NETosis (NETs – neutrophil extracellular traps) [3]. NETosis is a form of programmed cell death accompanied by decondensation of chromatin, fragmentation and disaggregation of nuclear membranes, mixing of nuclear structures with the cytoplasm and their release along with the contents of granules into the extracellular space when the the cytoplasmic membrane is compromised [4]. There are no publications about the peculiarities of the NET-forming function of leukocytes depending on the type of inflammatory tissue response in tuberculosis in both domestic and foreign literature.

The exudative type of inflammatory tissue response in tuberculosis is characterized by a pronounced imbalance in the system of cellular and humoral immunity, a decrease in the number of CD4+, CD8+ lymphocytes, the CD4+/CD8+ ratio, an increase in the content of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators, a decrease in the level of interferon-gamma (IFN-γ) [5]. The inflammatory reaction of productive type is characterized by minimal changes in the system of cellular and humoral immunity, the absence of a pronounced decrease/increase in the content of IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α, IFN-γ [5].

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of the features of the neutrophil NET-forming function in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis with exudative and productive types of inflammatory tissue response as possible predictors of the unfavorable course of pulmonary tuberculosis and determination of indications for adjuvant therapy.

MATERIALS AND METHODS

The randomized prospective study was performed as part of the research work “Technologies for patient-oriented management of various age groups of children and adults with latent tuberculosis infection, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with various comorbidity indices based on an advanced assessment of the functional characteristics of neutrophil leukocytes and the selection of adjuvants for chemotherapy”, No. GR

тельской работы «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024, по Государственному заданию Минздрава России № 056-00066-24-00 от 28.12.2023 (Соглашение от 24.01.2024) и одобрено локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 16 от 28.12.2023).

В исследовании приняли участие 180 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в соответствии с критериями включения: впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18–59 лет, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и др.). Критериями исключения являлись: туберкулез легких, зарегистрированный более одного года назад, возраст моложе 18 и старше 59 лет, отсутствие информированного согласия пациента, отказ от участия в исследовании, наличие ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов. Пациенты были рандомизированы в две группы по результатам стандартного комплексного (клинического, лабораторного, рентгенологического) обследования. В 1-ю группу были включены 120 больных (98 (81,7 %) мужчин, 22 (18,3 %) женщины; средний возраст $44,2 \pm 12,7$ года), клинико-лабораторные характеристики которых соответствовали экссудативному типу воспалительной тканевой реакции (распространенный процесс с поражением, занимающим более 2 сегментов легкого, деструкцией легочной ткани (у 100% больных, включенных в исследование), массивным бактериовыделением и выраженными изменениями клинического и биохимического анализа крови воспалительного характера). Во 2-ю группу вошли 60 больных (42 (70 %) мужчины, 18 (30 %) женщин ($\chi^2 = 3,150$; $p = 0,076$); средний возраст $45,3 \pm 11,9$ года ($t = -0,055$; $p = 0,956$), у которых рентгенолабораторные проявления туберкулеза позволяли предположить наличие продуктивной воспалительной тканевой реакции (ограниченный процесс, не более 1-2 сегментов легкого, отсутствие деструкции легочной ткани, массивного бактериовыделения, умеренные или незначи-

124021500060-1 dated 15.02.2024, according to the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00066-24-00 dated 28.12.2023 (Agreement dated 24.01.2024) and approved by the local Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 16 dated 28.12.2023).

The study included 180 patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis according to the inclusion criteria: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, age 18–59 years, informed consent of the patient to participate in the study, absence of concomitant infectious diseases (HIV infection, viral hepatitis, etc.). Exclusion criteria were: pulmonary tuberculosis diagnosed more than one year ago, age younger than 18 and older than 59 years, lack of informed consent of the patient, refusal to participate in the study, HIV infection, viral hepatitis. Patients were randomized into two groups according to the results of standard comprehensive (clinical, laboratory, radiological) examination. Group 1 included 120 patients (98 (81,7%) men, 22 (18,3%) women; mean age $44,2 \pm 12,7$ years) whose clinical and laboratory characteristics corresponded to the exudative type of inflammatory tissue response (extensive pathological process with lesions in >2 lung segments, destruction of lung tissue (in 100% of patients included in the study), active bacterial shedding and marked inflammatory changes in complete blood count and blood biochemistry). Group 2 included 60 patients (42 (70%) men, 18 (30%) women ($\chi^2 = 3,150$; $p = 0,076$); mean age $45,3 \pm 11,9$ years ($t = -0,055$; $p = 0,956$) whose radiological manifestations and laboratory findings of tuberculosis suggested the presence of the productive type of inflammatory tissue response (limited pathological process, lesions not more than 1–2 lung segments, absence of lung tissue destruction and active bacterial shedding, moderate or insignificant inflammatory changes in complete blood count and blood biochemistry). The control group consisted of 30 healthy volunteers (20 (70%) men, 10 (30%) women; mean age $44,7 \pm 3,2$ years).

The NET-forming function of neutrophils was evaluated according to the method of D.G. Novikov et al. (2021) [6]. An isolated sample of the neutrophil fraction, with a concentration of 5000 cells/ μ l, that was obtained from a sample of heparinized venous blood no later than 30 min after sampling, was examined. A mixture of *Lactobacillus* (*L.*) *reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* was used as a promoter of NETosis. The sample of the neutrophil fraction was mixed at $37,0^\circ\text{C}$ for 30 min with a culture of lactobacilli and bifidobacte-

тельные воспалительные изменения в клиническом и биохимическом анализах крови). Контрольную группу составили 30 здоровых волонтеров (20 (70 %) мужчин, 10 (30 %) женщин; средний возраст $44,7 \pm 3,2$ года).

Нетозоформирующую функцию нейтрофилов оценивали по методике Д.Г. Новикова с соавт. (2021) [6]. Исследовали изолированный образец фракции нейтрофилов, концентрация которых составляла 5000 клеток/мкл, полученный из пробы гепаринизированной венозной крови не позднее 30 мин с момента взятия образца. В качестве стимулятора нетоза использовали смесь *Lactobacillus (L.) reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*. Образец фракции нейтрофилов смешивали при температуре $37,0^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин с культурой лакто- и бифидобактерий в соотношении 10:1. Для контроля 10 объемных единиц нейтрофилов инкубировали при тех же температурных условиях в течение 30 мин с 1 объемом 0,9% раствора хлорида натрия. После инкубации образцы фракций нейтрофилов окрашивали раствором ДНК-интеркалирующего красителя иодида пропидия после обработки предметного стекла моноклональными антителами к CD15+, меченными FITC. При люминесцентной микроскопии в препарате «раздавленная капля» подсчитывали процентное соотношение разных стадий активации нейтрофильных клеток и разные типы нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), а также интактных нейтрофилов, не участвующих в процессе формирования НВЛ.

В препарате идентифицировали:

- 1) интактные нейтрофилы (клетки с прокрашенной цитолеммой без прокрашенного ядра);
- 2) гипоактивированные нейтрофилы (цитолемма прокрашена, ядро слабо прокрашено);
- 3) активированные нейтрофилы (цитолемма прокрашена, ядро обычных размеров и формы);
- 4) гиперактивированные нейтрофилы (цитолемма прокрашена, ядро увеличено в размерах, касается цитолеммы);
- 5) клетки раннего нетоза – гиперактивированные, с начальными признаками нетоза – поверхностные структуры ярко-зеленого цвета и увеличенные в размере, красно-оранжевое ядро с видимым выходом ядерного вещества хотя бы в одной локации, но не окружающим клетку со всех сторон;
- 6) облаковидные НВЛ (неструктурированная ДНК располагается вокруг нейтрофила в виде облака);

рия in a ratio of 10:1. For control, 10 volume units of neutrophils were incubated under the same temperature conditions for 30 min with 1 volume of 0,9% sodium chloride solution. After incubation, samples of neutrophil fractions were stained with a solution of DNA intercalating dye propidium iodide after the glass slide treatment with FITC-labeled monoclonal antibodies to CD15+. During luminescent microscopy the percentage of different stages of neutrophil cell activation and different types of NETs, as well as intact neutrophils not involved in the NET-formation, was calculated in the microscopic slide specimen.

In the preparation were identified:

- 1) intact neutrophils (cells with stained cytolemma without stained nucleus);
- 2) hypoactivated neutrophils (stained cytolemma, weakly stained nucleus);
- 3) activated neutrophils (stained cytolemma, the nucleus of normal size and shape);
- 4) hyperactivated neutrophils (stained cytolemma, enlarged nucleus, touches the cytolemma);
- 5) cells of early NETosis, hyperactivated, with initial signs of NET-formation – the surface structures are bright green in color and enlarged, the red-orange nucleus with a visible release of nuclear matter in at least one location, but not surrounding the cell from all sides;
- 6) cloud-like NETs (unstructured DNA is located around the neutrophil in the form of a cloud);
- 7) thread-like NETs (thread-like-reticulated structure, in several times the size of the involved neutrophil).

The NET capture coefficient was determined using the ratio of the total number of trapped bacteria that are a part of the NETosis promoter (probiotic cultures) to the total number of NETs (both cloud-like and thread-like) found in the preparation studied [6, 7].

The content of citrullinated histone H3 was determined in peripheral blood serum samples in accordance with the instructions of the manufacturer of the Citrullinated Histone H3 (Clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemical Company, USA).

Statistical processing of the study results was carried out using STATISTICA 12.0. Variables of descriptive statistics (M , m , σ , 95% confidence interval, Me , $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$) were calculated. The comparison of the values of quantitative variables was preceded by an assessment of the distribution of the trait using the Shapiro-Wilk test. With non-normal distribution, the values of the quantitative variables are represented as Me and interquartile intervals ($Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$); with a normal distribution, as $M \pm m$. The dif-

7) нитевидные НВЛ (нитчато-сетчатая структура, в несколько раз больше размера вовлеченного нейтрофила).

Определяли коэффициент захвата НВЛ по отношению общего числа фиксированных в ловушке бактерий, входящих в состав стимулятора нетоза (культуры пробиотиков), к суммарному количеству НВЛ (как облаковидных, так и нитевидных), обнаруженных в исследованном препарате [6, 7].

Содержание цитруллинированного гистона Н3 определяли в пробах сыворотки периферической крови в соответствии с инструкцией производителя тест-системы Citrullinated Histone H3 (Clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemical Company, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Рассчитывали показатели описательной статистики (M , m , σ , 95% доверительный интервал, Me , $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$). Сравнению величин количественных переменных предшествовала оценка характера распределения признака по результатам теста Шапиро – Уилка. При распределении, отличном от нормального, величины количественных переменных представлены в виде Me и интерквартильных интервалов ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$); при нормальном распределении – в виде $M \pm m$. Различия количественных переменных в двух независимых группах определяли с помощью непарного t -критерия Стьюдента, U -критерия Манна – Уитни, в трех группах (1-й, 2-й и контрольной) – критерия Крускала – Уоллиса. Различия величин качественных переменных определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона, при $n < 5$ использовали точный тест Фишера. Корреляционный анализ включал расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мазке мокроты, выявляемые методом люминесцентной микроскопии, на 64,1 % ($p = 0,0001$) чаще выявлялись у пациентов 1-й группы (табл. 1), как и массивное бактериовыделение с обнаружением более 10 кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в одном поле зрения ($p = 0,00001$).

Анализ сроков появления признаков роста колоний МБТ на среде Левенштейна – Йенсена и его интенсивности представлен в табл. 2. Частота выявления роста культуры МБТ, выделенной у пациентов в группах сравнения в сроки

различий в значениях количественных переменных в двух независимых группах были определены с помощью непарного t -теста, теста Манна-Уитни U -тест, и теста Крускала-Уоллиса в трех группах (1, 2, и контроль). Различия в значениях качественных переменных были определены с помощью теста Пирсона χ^2 ; если $n < 5$, тест Фишера был использован. Анализ корреляции включал расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Различия были рассмотрены как значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Mycobacterium tuberculosis (MBT) in sputum smear detected by luminescent microscopy was 64,1% ($p = 0,0001$) more likely to be found in patients of group 1 (Table 1), as well as active bacterial shedding with the detection of more than 10 acid-fast mycobacteria (AFM) in one field of view ($p = 0,00001$).

The analysis of the timing of the appearance of signs of MBT colony growth on Lowenstein-Jensen medium and its intensity is presented in Table 2. The frequency of detection of MBT culture growth isolated from patients in the studied groups for 31–60 days was similar (26,7% in groups 1 and 2, $p = 1,000$). Strains showing culture growth in the period of less than 30 days from the moment of plating on the media were 24,2% more often observed in patients of group 1 ($p = 0,0008$). Massive growth (over 100 CFU) was recorded 28,1% more often in group 1 ($p = 0,0001$). MBT culture growth earlier than 30 days after plating and CFU >100 was more than 3 times common in group 1, but the differences were not statistically significant ($p = 0,668$).

The ability of isolated neutrophil fractions obtained from patients of the compared groups to form NETs is shown in Table 3. As seen from the table, the noted ability of neutrophils to form NETs in patients of groups 1 and 2 had significant differences. Neutrophils of patients in group 1 were statistically significantly more likely (by 27,8%) than in group 2 to form cloud-like NETs ($p = 0,025$); in addition, the proportion of early NETosis cells in the preparations of patients in group 1 after the action of the probiotic promoter was statistically significantly lower (by 7,3%, $p = 0,013$), as well as the proportion of activated neutrophils (by 10,2%; $p = 0,002$). There was a tendency to a decrease in the proportion of thread-like NETs in group 2 compared to group 1: the median proportion of the thread-like NETs in group 2 was 10% less than in group 1 ($p = 0,015$).

Statistically significant ($p = 0,005$, Mann-Whitney U -test) increase in the content of citrullinated

Таблица 1. Бактериовыделение и его массивность по результатам анализа мокроты методом люминесцентной микроскопии на момент подтверждения диагноза туберкулеза, абс. (%)**Table 1.** Bacterial shedding and its activity according to the results of sputum smear microscopy at the time of confirming the tuberculosis diagnosis, abs. (%)

Признак Index	1-я группа Group 1 n = 120	2-я группа Group 2 n = 60	χ^2	p
Бактериовыделение на момент подтверждения диагноза Bacterial shedding at the time of the diagnosis confirmation	88 (73,3)	11 (9,2)	48,89	0,0001
Массивность бактериовыделения: Activity of bacterial shedding:				
10–99 КУМ в 100 п/з (+) 10–99 AFM in 100 f/v (+)	21 (17,5)	5 (8,3)	2,72	0,099
1–10 КУМ в 1 п/з (++) 1–10 AFM in 1 f/v (++)	21 (17,5)	4 (6,7)	3,07	0,003
более 10 КУМ в 1 п/з (+++) more 10 AFM in 1 f/v (+++)	46 (38,3)	2 (3,3)*	23,30	0,00001

П р и м е ч а н и я : КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; п/з – поле зрения.

* Точный тест Фишера.

N o t e : AFM – acid-fast mycobacteria; f/v – field of view.

* Fisher's exact test.

31–60 дней, была одинаковой (26,7 % в 1-й и 2-й группах, $p = 1,000$). Штаммы, дающие рост культуры в интервале менее 30 дней с момента посева на среду, на 24,2 % чаще наблюдали у пациентов 1-й группы ($p = 0,0008$). Массивный рост (свыше 100 КОЕ) регистрировали на 28,1 % чаще у лиц 1-й группы ($p = 0,0001$). Рост культуры МБТ ранее 30 дней с момента посева с количеством КОЕ >100 более чем в 3 раза чаще встречался в 1-й группе, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,668$).

histone H3 was detected in the blood serum of patients in group 1 compared with that in group 2. In group 2, the median of this indicator was 1,4 pg/ml, and the interquartile range was 0.8–1.7 pg/ml. In group 1, the median content was 25.8 pg/ml, and the interquartile range was from 2,6 to 34,2 pg/ml. The correlation analysis revealed strong correlations between the content of citrullinated histone H3 in the blood and the percentage of thread-like NET in the preparation after stimulation ($R_s = 0,92$; $p = 0,007$); between the content of citrullinated his-

Таблица 2. Скорость и интенсивность роста культуры микобактерий туберкулеза на среде Левенштейна – Йенсена в группах исследования, абс. (%)**Table 2.** Rate and intensity of *Mycobacterium tuberculosis* culture growth on Lowenstein-Jensen medium in the study groups, abs. (%)

Признак Index	1-я группа Group 1 n = 120	2-я группа Group 2 n = 60	χ^2	p
Скорость роста / Growth rate:				
до 30 дней / up to 30 days	45 (37,5)	8 (13,3)*	11,24	0,0008
от 31 до 60 дней / 31–60 days	32 (26,7)	16 (26,7)	0,001	1,000
более 60 дней / >60 days	15 (12,5)	8 (13,3)*	0,02	0,874
Интенсивность роста / Growth intensity:				
1–20 КОЕ / CFU (+)	18 (14,9)	23 (38,3)	12,38	0,0009
21–100 КОЕ / CFU (++)	17 (14,1)	13 (21,7)	1,62	0,204
более 100 КОЕ (+++) / >100 CFU (+++)	44 (36,4)	5 (8,3)**	14,81	0,0001
Скорость роста менее 30 дней, интенсивность роста более 100 КОЕ (+++)	14 (11,7)	5 (8,3)**	0,18	0,668
Growth rate <30 days, growth rate >100 CFU (+++)				
Отсутствие роста / No growth	14 (11,7)	17 (27,0)	7,79	0,052

П р и м е ч а н и я : КОЕ – колониеобразующая единица.

* χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

** Точный тест Фишера.

N o t e : CFU – colony-forming unit.

* Pearson's χ^2 with Yates' correction.

** Fisher's exact test.

Таблица 3. Доля нейтрофилов в разной степени активации, видов НВЛ в препарате изолированных нейтрофилов, коэффициент захвата НВЛ после воздействия стимулятора нетоза *in vitro* [Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)] в группах
Table 3. The proportion of neutrophils in various stages of activation, the types of NETs in the preparation of isolated neutrophils, the NET capture coefficient after exposure to the NETosis promoter *in vitro* in the groups [Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)]

Показатели Indices	1-я группа Group 1 n = 120	2-я группа Group 2 n = 60	Контрольная группа Control group n = 30
Интактные нейтрофилы, % Intact neutrophils, %	50,2 (46,5; 54,7)	56,9 (38,3; 59,2)	55,2 (42,3; 57,1)
Активированные нейтрофилы, % Activated neutrophils, %	0,9 (0,7; 6,0) $p_{1-3} = 0,002$	11,1 (5,3; 11,5)	6,2 (2,2; 11,3)
Клетки раннего нетоза, % Cells of early NETosis, %	2,8 (1,6; 3,5) $p_{1-3} = 0,013$ $p_{1-2} = 0,005$	10,1 (8,2; 10,6)	6,1 (3,2; 9,7)
Облаковидные НВЛ, % Cloud-like NETs, %	32,2 (24,3; 46,8) $p_{1-2} = 0,025$	4,4 (3,2; 7,9)	4,3 (3,2; 6,3) $p_{1-0} = 0,0006$
Нитевидные НВЛ, % Thread-like NETs, %	27,8 (15,6; 34,3) $p_{1-2} = 0,015$	17,8 (9,1; 21,9)	16,0 (15,8; 19,2)
Коэффициент захвата НВЛ, число объектов на одну НВЛ NET capture coefficient, number of objects per single NET	0,72 (0,58; 0,97)	0,71 (0,22; 1,04)	0,72 (0,58; 0,96)

П р и м е ч а н и я : НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

p_{1-3} – статистически значимые различия показателей в группе 1 и контрольной группе (U-критерий Манна – Уитни); p_{1-2} – достоверность различий в группах 1 и 2 (U-критерий Манна – Уитни).

N o t e : NETs – neutrophil extracellular traps.

p_{1-3} – statistically significant differences in indices between groups 1 and the control (Mann-Whitney U-test); p_{1-2} – the significance of differences between groups 1 and 2 (Mann-Whitney U-test).

Способность изолированных фракций нейтрофилов, полученных от пациентов сравниваемых групп, к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек отражена в табл. 3. Как видно из таблицы, указанная способность нейтрофилов к образованию НВЛ у пациентов 1-й и 2-й групп имела значительные различия. Нейтрофилы пациентов 1-й группы статистически значимо чаще (на 27,8 %), чем во 2-й группе, формировали облаковидные НВЛ ($p = 0,025$); кроме того, в препарате пациентов 1-й группы после действия стимулятора-пробиотика доля клеток раннего нетоза была статистически значимо меньше (на 7,3 %, $p = 0,013$), как и доля активированных нейтрофилов (на 10,2 %; $p = 0,002$). Наблюдалась тенденция к уменьшению доли нитевидных НВЛ во 2-й группе по отношению к 1-й группе – медиана доли нитевидных НВЛ во 2-й группе была на 10 % меньше, чем в 1-й ($p = 0,015$).

В сыворотке крови больных 1-й группы определялось статистически значимое ($p = 0,005$, U-критерий Манна – Уитни) повышение содержания цитруллинированного гистона H3 в сравнении с показателями 2-й группы. Во 2-й группе медиана этого показателя составила 1,4 пг/мл, а интерквартильный интервал – 0,8–1,7 пг/мл. В 1-й группе медиана содержания составила

tone in the blood and the proportion of early NETosis cells in the preparation after stimulation ($r = 0,75$; $p = 0,042$).

In patients of group 1 (exudative type of inflammatory tissue response), massive bacterial growth of proliferous MBT strains was observed, which was accompanied by an increase in the content of citrullinated histone H3 in the blood serum, a decrease in the proportion of activated neutrophils and an increase in all types of formed NETs. Studies by several authors conducted earlier in the groups of adult tuberculosis patients showed that a higher concentration of citrullinated histone H3, forming which is closely associated with NETosis [8–10], correlates with the presence of cavities of lung destruction and the low effectiveness of anti-tuberculosis therapy [11]. This is consistent with our results, which showed a statistically significantly higher content of citrullinated histone H3 in the blood serum of patients with the exudative type of inflammatory tissue response compared to patients with the productive type of inflammation. The association of an increased content of citrullinated histone H3 with the proportion of the formed thread-like NETs is probably due to the fact that thread-like NET structures contain DNA and antibodies to myeloperoxidase and citrullinated histone H3 and represent a type of vital NETosis [12].

25,8 пг/мл, а интерквартильный интервал – от 2,6 до 34,2 пг/мл. Корреляционный анализ выявил наличие сильных корреляций между содержанием цитруллинированного гистона H3 в крови и процентом нитевидных НВЛ в препарате после стимуляции ($R_s = 0,92$; $p = 0,007$), а также между содержанием цитруллинированного гистона в крови и долей клеток раннего нетоза в препарате после стимуляции ($r = 0,75$; $p = 0,042$).

У пациентов 1-й группы (экссудативный тип воспалительной тканевой реакции) наблюдалось массивное бактериовыделение быстроразмножающихся штаммов МБТ, что сопровождалось увеличением содержания цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови, уменьшением доли активированных нейтрофилов и увеличением числа всех типов сформированных НВЛ. В исследованиях ряда авторов, проведенных ранее в группах взрослых больных туберкулезом, было установлено, что более высокая концентрация цитруллинированного гистона H3, процесс образования которого тесно связывают с нетозом [8–10], коррелирует с наличием полостей распада в легких и низкой эффективностью противотуберкулезной терапии [11]. Это согласуется с нашими результатами, показавшими статистически значимо большее содержание цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови больных с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции в сравнении с таковыми, выявленными у пациентов с продуктивным типом воспаления. Связь повышенного содержания цитруллинированного гистона H3 с долей сформированных нитевидных НВЛ, возможно, обусловлена тем, что нитевидные структуры НВЛ содержат ДНК и антитела к миелопероксидазе и цитруллинированному гистону H3 и представляют разновидность витального нетоза [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у больных туберкулезом инфильтративные процессы с преобладанием экссудативного типа воспалительной тканевой реакции характеризуются массивным бактериовыделением, установленным методом люминесцентной микроскопии, а также быстрым (менее 30 дней) и массивным (+++) ростом возбудителя на плотной питательной среде.

Способность лейкоцитов периферической крови к формированию облаковидных НВЛ при экссудативном типе воспалительной тканевой реакции в 8,5 раз выше, чем при продуктивном

CONCLUSION

The results of the study showed that in tuberculosis patients, infiltrative processes with a predominance of the exudative type of inflammatory tissue response are characterized by active bacterial shedding, determined by luminescent microscopy, as well as rapid (less than 30 days) and massive (+++) growth of the pathogen on a solid medium.

The ability of peripheral blood leukocytes to form cloud-like NETs in the exudative type of inflammatory tissue response is 8.5 times higher than in the productive type. Thread-like NETs are also formed more frequently in this group of patients.

The significant predominance of citrullinated histone H3 in the blood serum of infiltrative pulmonary tuberculosis patients with the mainly exudative type of inflammatory tissue response was explained the abovementioned features of NETosis and can serve as an additional criterion for diagnosing tuberculosis with a tendency to progression, which should be considered when developing models for predicting the course of tuberculosis, substantiation of indications for adjuvant therapy and choice of its regimen(s).

Funding. The study was performed as part of the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation “Technologies for patient-oriented management of patients of various age groups of children and adults with latent tuberculosis, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with various comorbidity indices based on an advanced assessment of the functional characteristics of neutrophilic leukocytes and the selection of adjuvants for chemotherapy”, No. GR 124021500060-1 dated 15.02.2024 (Agreement No. 056-03-2024-054 dated 24.01.2024; State Assignment No. 056-00066-24-00 dated 28.12.2023).

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

типе. Нитевидные НВЛ также формируются чаще в этой группе больных.

Значительное преобладание содержания цитруллинированного гистона H3 в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом легких с преимущественно экссудативным типом воспалительной тканевой реакции объясняет вышеуказанные особенности нетозообразования

и может служить дополнительным критерием диагностики туберкулеза с наклонностью к прогрессирующему течению, что следует учитывать при создании моделей прогноза течения туберкулеза, обоснования показаний к проведению и выбору схем соответствующей адъювантной терапии.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Минздрава России «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 г. (Соглашение от 24.01.2024 № 056-03-2024-054; Государственное задание № 056-00066-24-00 от 28.12.2023).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник Новгородского государственного университета. 2020;4(120):60-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69.
3. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. NETosis: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии // Биохимия. 2020;85(10):1383-1397. DOI: 10.31857/S0320972520100061.
4. Матосова Е.В., Андрияков Б.Г. Антимикробные механизмы нейтрофилов как перспективные мишени для фармакологической модуляции неспецифической защиты организма // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2018;3:96-105. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-96-105.
5. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник Юга России. 2016;2:79-81.
6. Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Мордык А.В. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: № 2021129097; Заявл.: 06.10.2021; Опубл.: 23.03.2022. 20 с.
7. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. и др. Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом // Туберкулёз и болезни лёгких. 2023;101(3):78-86. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86.
8. Tilley D.O., Abuabed U., Zimny Arndt U. et al. Histone H3 clipping is a novel signature of human neutrophil extracellular traps // *elife*. 2022;11:e68283. DOI: 10.7554/eLife.68283.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 Pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12. (In Russ.)
2. Gudzy P.A., Semenov D.Yu., Seitov E.A., Khroutski K.S. Pharmacological review of adjuvant drugs in the modern phthisiology. *Vestnik NovSU*. 2020;4(120):60-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69. (In Russ.)
3. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry*. 2020;85(10):1383-1397. DOI: 10.31857/S0320972520100061. (In Russ.)
4. Matosova E.V., Andryukov B.G. Antimicrobial mechanisms of neutrophils as perspective targets for pharmacological modulation of non-specific protection of the organism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;3:96-105. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-3-96-105. (In Russ.)
5. Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. Differential-diagnostic characteristics of infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the nature of inflammatory tissue reaction (productive or exudative). *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;2:79-81. (In Russ.)
6. Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko N.A., Mordyk A.V. Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood sample. Russian Federation: Patent No. 2768152 C1; G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. No. 2021129097; Application 06.10.2021; Published 23.03.2022. 20 p. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G. et al. NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(3):78-86. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86. (In Russ.)
8. Tilley D.O., Abuabed U., Zimny Arndt U. et al. Histone H3 clipping is a novel signature of human neutrophil extracellular traps. *elife*. 2022;11:e68283. DOI: 10.7554/eLife.68283.
9. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J. Cell Biol.* 2009;184(2):205-213. DOI: 10.1083/jcb.200806072.

9. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation // *J. Cell Biol.* 2009;184(2):205-213. DOI: 10.1083/jcb.200806072.
10. Cuthbert G.L., Daujat S., Snowden A.W. et al. Histone deimination antagonizes arginine methylation // *Cell.* 2004;118(5):545-553. DOI: 10.1016/j.cell.2004.08.020.
11. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M. et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage // *Front. Immunol.* 2019;9:3147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03147.
12. Guillotin F., Fortier M., Portes M. et al. Vital NETosis vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and preeclampsia // *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;10:1099038. DOI: 10.3389/fcell.2022.1099038.
10. Cuthbert G.L., Daujat S., Snowden A.W. et al. Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell.* 2004;118(5):545-553. DOI: 10.1016/j.cell.2004.08.020.
11. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M. et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage. *Front. Immunol.* 2019;9:3147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03147.
12. Guillotin F., Fortier M., Portes M. et al. Vital NETosis vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and preeclampsia. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;10:1099038. DOI: 10.3389/fcell.2022.1099038.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-6196-7256.

Иванова Ольга Георгиевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0003-0208-3017.

Самсонов Кирилл Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

Золотов Александр Николаевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

Новиков Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-4339-2222.

Ароян Анна Робертовна – заведующий по организации деятельности стационарных структурных подразделений БУЗОО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Mordyk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6196-7256.

Olga G. Ivanova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0208-3017.

Kirill Yu. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

Alexander N. Zolotov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

Dmitry G. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Head, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4339-2222.

Anna R. Aroyan – Executive in Charge of the organization of the activities of in-patient structural units, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7029-812X.

Этиология, патоморфологические изменения и перинатальное поражение ЦНС при внутриутробном энцефалите у плодов и новорожденных

О.В. Перова, А.П. Надеев

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди перинатальных инфекций значение внутриутробного энцефалита (ВУЭ) определяется высокой летальностью у плодов и новорожденных и развитием инвалидности в последующие периоды жизни, в том числе – детских церебральных параличей, шизофренических и аутистических расстройств. Морфологическая картина ВУЭ характеризуется значительным полиморфизмом, что обусловлено как полиэтиологичностью энцефалитов, так и гетероформным реагированием нейронов в условиях патологии.

Цель. Изучение этиологии и морфологических особенностей ВУЭ и его исходов.

Материалы и методы. Исследовали головной мозг 37 плодов и новорожденных при сроке гестации 24–27 нед, у которых морфологически выявляли признаки ВУЭ. Использовали методы световой микроскопии и иммуногистохимического исследования. Методом иммуногистохимического типирования определяли маркеры следующих возбудителей: *Herpes simplex* 1 и 2-го типов, цитомегаловируса, *Toxoplasma gondii*, вируса Эпштейна – Барр.

Результаты. ВУЭ чаще всего был проявлением генерализованной внутриутробной инфекции – 86,48 % случаев. Морфологическая картина при ВУЭ характеризовалась двумя основными проявлениями: продуктивным энцефалитом, в том числе и гранулематозным, и экссудативно-продуктивным энцефалитом, что отражает, вероятно, его этиологические особенности. Этиология ВУЭ: преобладали возбудители вирусной (66,7 %) и бактериальной и грибковой (33,3 %) природы. ВУЭ осложнялся геморрагическим синдромом с развитием летальных форм: субэпендимальным кровоизлиянием – 21,68 % (8 наблюдений), внутрижелудочковыми кровоизлияниями – 16,2 % (6 наблюдений).

Заключение. Развитие ВУЭ у плодов и новорожденных является тяжелой формой генерализованной внутриутробной инфекции, связанной преимущественно с возбудителями TORCH-комплекса, осложнениями которой выступают летальные субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния.

Ключевые слова: внутриутробный энцефалит, перинатальная инфекция, морфология, этиология, перинатальное поражение ЦНС.

Образец цитирования: Перова О.В., Надеев А.П. Этиология, патоморфологические изменения и перинатальное поражение ЦНС при внутриутробном энцефалите у плодов и новорожденных // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):18-28. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-18-28

Etiology, pathomorphologic changes and perinatal CNS lesions in intrauterine encephalitis in fetuses and newborns

O.V. Perova, A.P. Nadeev

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Among perinatal infections, the significance of intrauterine encephalitis (IUE) is determined by the high mortality rate in fetuses and newborns and the development of disabilities in subsequent periods of life, including

Поступила в редакцию 15.01.2025
Прошла рецензирование 06.02.2025
Принята к публикации 14.02.2025

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 15.01.2025
Revised 06.02.2025
Accepted 14.02.2025

Corresponding author
Alexander P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

cerebral palsy, schizophrenic, and autistic disorders. The morphological picture of IUE is characterized by significant polymorphism, which is due to both the multietiological nature of encephalitis and different types of neuron response under pathological conditions.

A i m . Studying the etiology and morphological features of IUE and its outcomes.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The brains of 37 fetuses and newborns at a gestation period of 24–27 were examined, in which the signs of IUE were detected morphologically. Light microscopy and immunohistochemical examination were used. By immunohistochemical typing, the markers of the following pathogens were determined: herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus.

R e s u l t s . IUE was at most a manifestation of systemic intrauterine infection – 86,48% of cases. The morphological picture in IUE was characterized by two main manifestations: productive encephalitis, including granulomatous one, and exudative and productive encephalitis, which probably reflects its etiological features. Etiology of IUE: viral (66,7%), bacterial and fungal (33,3%) pathogens predominated. IUE was complicated by hemorrhagic syndrome with the development of fatal forms: in 21,68% (8 cases) – by subependymal hemorrhages, in 16,2% (6 cases) – by intraventricular hemorrhages.

C o n c l u s i o n . The IUE development in fetuses and newborns is a severe form of systemic intrauterine infection associated primarily with the pathogens of the TORCH complex, the complications of which are fatal subependymal and intraventricular hemorrhages.

Keywords: intrauterine encephalitis, perinatal infection, morphology, etiology, perinatal CNS lesions.

Citation example: Perova O.V., Nadeev A.P. Etiology, pathomorphologic changes and perinatal CNS lesions in intrauterine encephalitis in fetuses and newborns. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):18-28. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-18-28

ВВЕДЕНИЕ

В структуре перинатальной заболеваемости и летальности, как в Российской Федерации, так и в других странах, доминируют внутриутробная гипоксия, синдром дыхательных расстройств, врожденные пороки развития, оказывая существенное влияние на показатель перинатальной и младенческой смертности [1–3]. Вместе с тем сохраняют свою значимость и лидирующие позиции в структуре перинатальной заболеваемости и смертности внутриутробная инфекция и пневмонии [4–6]. Не отмечается снижения летальности и при сепсисе новорожденных [5–7].

Внутриутробная гипоксия и инфекции приводят к высокой летальности, особенно в перинатальном периоде [6, 8], а также являются, в ряде случаев, причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития, хроническими неинфекционными заболеваниями и психическими расстройствами [5, 6, 9]. При этом успехи борьбы с внутриутробной инфекцией выглядят менее впечатляющими в сравнении с другими видами патологии [10]. Внутриутробные инфекции характеризуются значительной вариабельностью клинических проявлений, что затрудняет диагностический поиск [10]. В этой связи истинное значение внутриутробных инфекций в патологии перинатального периода недооценивается. В последнее

INTRODUCTION

The structure of perinatal morbidity and mortality, both in the Russian Federation and in other countries, is dominated by intrauterine hypoxia, respiratory distress syndrome, and congenital malformations, having a significant impact on the perinatal and infant mortality rate [1–3]. At the same time, intrauterine infections and pneumonia keep their importance and leading positions in the structure of perinatal morbidity and mortality [4–6]. There is no a decrease in mortality in neonatal sepsis too [5–7].

Intrauterine hypoxia and infections lead to high mortality, especially in the perinatal period [6, 8], and are, sometimes, the cause of severe disability due to congenital malformations, chronic non-infectious diseases and mental disorders [5, 6, 9]. At the same time, the successes in fight against intrauterine infection are less impressive in comparison with other types of pathology [10]. Intrauterine infections are characterized by significant variability in clinical manifestations, which complicates the diagnostic search [10]. In this regard, the true significance of intrauterine infections in perinatal pathology is underestimated. Recently, there has been an increasing trend in cases of intrauterine infections and neonatal sepsis [11].

Among perinatal infections, the significance of intrauterine encephalitis (IUE) is determined by the

время наблюдается тенденция к росту случаев внутриутробной инфекции и неонатального сепсиса [11].

Среди перинатальных инфекций значение внутриутробного энцефалита (ВУЭ) определяется высокой летальностью у плодов и новорожденных и развитием инвалидности в последующие периоды жизни, в том числе – детских церебральных параличей, неврологических, шизофренических и аутистических расстройств [9, 12].

Морфологическая картина ВУЭ характеризуется значительным полиморфизмом [13], что обусловлено как полиэтиологичностью энцефалитов, так и гетероформным реагированием нейронов в условиях патологии [12, 13].

Морфологические проявления острых воспалительных заболеваний головного мозга разнообразны и зависят от этиологии и патогенетических механизмов энцефалитов. В одних случаях в тканях центральной нервной системы (ЦНС) можно обнаружить все классические признаки воспаления, включая васкулиты, пролиферацию глиоцитов, в других – изменения ограничиваются альтерацией (дистрофией и некротическими изменениями) со стороны клеточных элементов, расстройствами кровообращения, отеком [12]. Нередко выявляются морфологические изменения, специфичные для конкретного возбудителя. Наиболее значимыми для развития внутриутробной инфекции и ВУЭ, характеризующихся тяжелыми клиническими проявлениями и перинатальными летальными исходами, являются возбудители TORCH-комплекса [6, 14].

При бактериальных менингоэнцефалитах наиболее выраженные морфологические изменения выявляются в мягких мозговых оболочках, периваскулярно, под эпендимой боковых желудочков, в хориоидальных сплетениях. При вирусных поражениях, как правило, отмечаются неспецифические гемо- и ликвородинамические нарушения нейронов – отек, гибель нейронов, нейронафагия, васкулиты, мелкоузловой глиоз, слущивание эндотелиоцитов сосудов [12, 13].

Среди форм перинатальных нарушений мозгового кровообращения, обусловленных ВУЭ, наиболее тяжелыми для плодов и новорожденных, заканчивающимися летальными исходами, являются субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение этиологии и морфологических особенностей внутриутробного энцефалита и его исходов.

high fetal and neonatal mortality and development of disability in subsequent periods of life, including cerebral palsy, neurological, schizophrenic, and autistic disorders [9, 12].

The morphological picture of IUE is characterized by significant polymorphism [13], which is due to both the multifactorial etiology of encephalitis and different types of neuron response under pathological conditions [12, 13].

Morphologic manifestations of acute cerebral inflammatory diseases are diverse and depend on the etiology and pathogenetic mechanisms of encephalitis. In some cases, all classical signs of inflammation, including vasculitis, glial cell proliferation, can be found in the tissues of the central nervous system (CNS), while in other cases, the changes are limited to alteration (degeneration and necrotic changes) of cellular elements, circulatory disorders, and edema [12]. Often morphologic changes specific for a particular pathogen are detected. TORCH complex pathogens are the most significant to develop intrauterine infection and IUE characterized by severe clinical manifestations and fatal perinatal outcomes [6, 14].

In bacterial meningoencephalitis, the most pronounced morphological changes are revealed in the pial membrane, perivascularly, under the ependyma of the lateral ventricles and in the choroid plexuses. Viral lesions usually cause non-specific hemodynamic and cerebrospinal fluid disorders of neurons such as edema, neuron death, neuronophagia, vasculitis, micronodular gliosis, and desquamation of vascular endothelial cells [12, 13].

Among the perinatal disorders of cerebral circulation, determined IUE, subependymal and intraventricular hemorrhages are the most severe in fetuses and newborns and resulting in fatal outcomes [15, 16].

AIM OF THE RESEARCH

Studying the etiology and morphological features of intrauterine encephalitis and its outcomes.

MATERIALS AND METHODS

The brains of 37 fetuses and newborns at a gestation period of 24–27 weeks were examined, in which morphological signs of IUE were detected. Termination of pregnancy was spontaneous in 54,05% of cases, mainly at 26–27 weeks' gestation – 59,45% of cases. There were 23 boys (62,16%) and 14 girls (37,84%). The mean weight of fetuses and newborns was $910,4 \pm 25,1$ g. The mean age of newborns was $2,3 \pm 0,8$ days.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали головной мозг 37 плодов и новорожденных при сроке гестации 24–27 нед, у которых выявляли морфологические признаки ВУЭ. Прерывание беременности носило самопроизвольный характер в 54,05 % случаев, в основном при сроке гестации 26–27 нед – 59,45 % случаев. Мальчиков было 23 (62,16 %), девочек – 14 (37,84 %). Масса плодов и новорожденных составила $910,4 \pm 25,1$ г. Возраст новорожденных – $2,3 \pm 0,8$ сут.

Для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования забирали фрагменты головного мозга, его таламическую область, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и проводили по стандартной методике. Готовили серийные парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином по Нисслю. На парафиновых срезах методом иммуногистохимического типирования с использованием пероксидазной метки при помощи моноклональных антител определяли маркеры следующих возбудителей: *Herpes simplex* 1 и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), *Toxoplasma gondii*, вируса Эпштейна – Барр. Секционный материал направляли для проведения микробиологического исследования (классический посев на среды и полимеразная цепная реакция (ПЦР)).

Для оценки достоверности различий средних значений применяли критерий Манна – Уитни. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст матери составил $26,7 \pm 1,4$ года. В течение беременности у женщин отмечали угрозу самопроизвольного выкидыша во 2-м триместре, обострение гестационного пиелонефрита, носительство TORCH-инфекций (токсоплазмоз, герпес, ЦМВ, сифилис, краснуха и др.). В плаценте во всех случаях отмечали признаки хронической плацентарной недостаточности и обнаруживали проявления острого или хронического плацентита.

Большинство проявлений ВУЭ было связано с генерализованной внутриутробной инфекцией – 32 случая (86,48 %) (табл. 1) и сочеталось с альтеративно-продуктивным миокардитом, гепатитом, энтероколитом, акцидентальной инволюцией тимуса 3–4-й степени и несвоевременной жировой трансформацией тимуса. Генерализованная внутриутробная инфекция осложнялась геморрагическим синдромом, проявляв-

For light microscopy and immunohistochemical examination, fragments of the brain, its thalamic region were taken, fixed in a 10% solution of neutral formalin and processed according to the standard technique. Paraffin sections with a thickness of 5–7 μm were made and stained with hematoxylin and eosin according to Nissl. Herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus markers were determined on paraffin sections by immunohistochemical typing, using a peroxidase tag and monoclonal antibodies. The autopsy material was sent for microbiological examination (routine postmortem culture and polymerase chain reaction (PCR)).

The Mann-Whitney test was used to assess the significance of differences in mean values. The differences between mean values were considered significant at $p < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The maternal age was $26,7 \pm 1,4$ years. During pregnancy, women had the threat of 2nd trimester spontaneous miscarriage, exacerbation of gestational pyelonephritis, as well as there were the TORCH infection carriers (toxoplasmosis, herpes, CMV, syphilis, rubella, etc.). In all cases, in the placentas, signs of chronic placental insufficiency and acute or chronic placental inflammation were found.

The majority of IUE manifestations were associated with intrauterine infection – 32 cases (86,48%) (Table 1), and were combined with alterative and proliferative myocarditis, hepatitis, enterocolitis, grade 3–4 accidental thymus involution and unscheduled fatty metamorphosis. Systemic intrauterine infection was complicated by hemorrhagic syndrome, manifested by focal leptomenigeal and intraventricular hemorrhages (including subependymal hemorrhages with blood breakthrough into the lateral ventricles of the brain). Given the nature of morphological changes in the placenta (productive placentitis, inflammation in chorionic villi, basal decidualization) and lesions of internal organs, intrauterine infection was probably hematogenous and led to the development of intrauterine infection, including IUE [17].

Morphological examination revealed microhemorrhages, perivascular and pericellular edema, degenerative changes in neurons, and an inflammatory process that differs in the infiltrate cellularity, volume of necrosis, and localization. In 15 cases

Таблица 1. Нозологическая структура внутриутробного энцефалита у плодов и новорожденных
Table 1. The nosological structure of intrauterine encephalitis in fetuses and newborns

Структура Structure	Количество плодов и новорожденных Number of fetuses and newborns	
	абсолютное / absolute	%
Генерализованная внутриутробная инфекция Systemic intrauterine infection	32	86,48
Внутриутробный энцефалит / Intrauterine encephalitis	5	13,52
Всего / Total	37	100

шимся очаговыми лептоменингеальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (в том числе субэпендимальными кровоизлияниями, с прорывом крови в боковые желудочки головного мозга). Учитывая характер морфологических изменений в плаценте (продуктивный плацентит, виллузит, базальный децидуит) и поражения внутренних органов, внутриутробное инфицирование, вероятно, носило гематогенный характер и приводило к развитию внутриутробной инфекции, в том числе и ВУЭ [17].

При морфологическом исследовании в веществе головного мозга обнаруживали микрокровоизлияния, периваскулярный и перичеллюлярный отек, дистрофические изменения нейронов и воспалительный процесс, различающийся по характеру клеточного инфильтрата, масштабам некроза и локализации. В 15 случаях (40,5 %) наблюдали картину очагового продуктивного энцефалита, преимущественно локализующегося в субэпендимальном пространстве таламуса (рис. 1). Клеточный инфильтрат состоял в основ-

(40,5%), a pattern of focal productive encephalitis was observed, mainly localized in the subependymal space of the thalamus (Fig. 1). The infiltrate consisted basically of lymphocytes and macrophages and was located around blood vessels and in the brain matter. In one case, granulomatous encephalitis was detected with macrophage granulomas, in another case, a large number of plasma cells were observed in the cellular infiltrate. In one case, large hyperchromic nuclei in neurons were found. In addition, proliferation of ependymocytes, microglia with formation of small glial scars and small calcification foci were often revealed. The nature of morphological manifestations in the brain was more consistent with the viral etiology of encephalitis [5, 13, 14].

In 3 cases (8,1%), focal productive and necrotic encephalitis was observed, in 7 cases (18,9%) – purulent-productive, serous-productive and productive-hemorrhagic encephalitis. The main localization of inflammatory changes was the subepen-

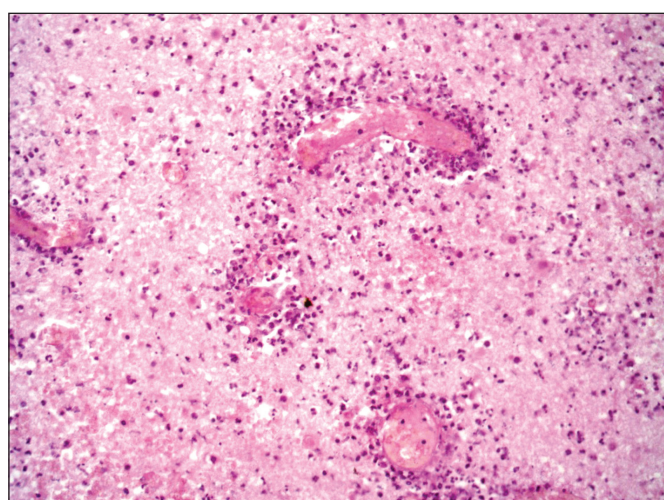


Рис. 1. Продуктивный энцефалит у новорожденного: периваскулярная воспалительная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, гиперплазия глиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100
Fig. 1. Neonatal productive encephalitis: perivascular inflammatory infiltration by lymphocytes, macrophages, glial cell hyperplasia. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100

ном из лимфоцитов, макрофагов и располагался вокруг сосудов и в веществе головного мозга. В одном случае выявляли гранулематозный энцефалит, представленный макрофагальными гранулемами, в другом случае – в составе клеточного инфильтрата наблюдали большое количество плазмочитов. В одном случае в нейронах наблюдали крупные гиперхромные ядра. Кроме того, нередко обнаруживали пролиферацию эпендимоцитов, микроглии с образованием глиальных рубчиков, наличием мелких очагов обызвествления. Характер морфологических проявлений в головном мозге в большей степени соответствовал вирусной этиологии энцефалита [5, 13, 14].

В 3 случаях (8,1 %) наблюдали очаговый продуктивно-некротический энцефалит, в 7 случаях (18,9 %) – гнойно-продуктивный, серозно-продуктивный и продуктивно-геморрагический энцефалит. Основной локализацией воспалительных изменений была субэпендимальная зона таламической области. Характер морфологических проявлений был обусловлен, вероятнее всего, бактериальной микрофлорой или микстинфекцией (вирусно-бактериальной). В этих случаях ВУЭ сочетался с двусторонней пневмонией, нередко гнойного характера, массивной аспирацией околоплодных вод. Учитывая характер морфологических изменений в плаценте (гнойный мембранит, гнойный интерстициально-васкулярный фуникулит), инфицирование носило, вероятно, восходящий характер [6].

Во всех случаях ВУЭ был осложнен геморрагическим синдромом, проявлявшимся, в частности, очаговыми лептоменингеальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Развитие воспалительного процесса в веществе головного мозга при ВУЭ и последующее перинатальное поражение в форме кровоизлияний носит взаимоотношающий характер, поскольку в условиях кровоизлияния в вещество головного мозга с альтерацией тканей воспалительные проявления усиливаются [18].

Для определения этиологии был изучен головной мозг 18 плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде (48,6 %). Среди плодов было 9 мальчиков (50 %) и 9 девочек (50 %). Нозологическая структура во всех наблюдениях была представлена генерализованными формами внутриутробной инфекции.

В 5 случаях (27,8 %) ВУЭ имел характерные специфические морфологические проявления цитомегаловирусной инфекции (3 наблюдения – 16,7 %) с образованием характерных цитомегали-

dymal zone of the thalamic area. The nature of the morphological manifestations was most likely due to bacterial pathogens or mixed infection (viruses and bacteria). In these cases, IUE was combined with bilateral pneumonia, often purulent, massive aspiration of amniotic fluid. Given the nature of morphological changes in the placenta (purulent chorioamnionitis, purulent interstitial and vascular funiculitis), infection followed probably an ascending pattern [6].

In all cases, IUE was complicated by hemorrhagic syndrome, manifested, in particular, by focal leptomeningeal and intraventricular hemorrhages. The development of inflammation in the brain matter in IUE and the subsequent perinatal lesion in the form of hemorrhages are mutually aggravating, since, amid brain matter hemorrhage and tissue alteration, inflammatory manifestations are intensified [18].

To determine the etiology, the brains of 18 fetuses and newborns who died in the perinatal period (48,6%) were studied. Among the fetuses were 9 boys (50%) and 9 girls (50%). The nosological structure in all observations was represented by systemic forms of intrauterine infection.

In 5 cases (27,8%), IUE had specific morphological signs of cytomegalovirus infection (3 cases – 16,7%) with the formation of characteristic cytomegalic cells with intranuclear inclusions (Fig. 2), toxoplasmic encephalitis with foci of calcification and cyst formation was noted in the other 2 cases – 11,1% (Fig. 3). However, in the remaining 13 cases (72,7%), pathomorphological changes in the brain and internal organs were non-specific.

Bacteriological examination of cadaveric sample culture allowed to establish the etiology in 3 more cases (13,6%). The identified infectious agents were represented by bacterial and fungal pathogens: in the first case, the growth of *Enterococcus faecalis* was revealed, in the second and third cases, fungi of the genus *Candida* and the *Escherichia coli*, respectively, were found in the organs.

Additionally, the use of PCR made it possible to verify the etiology in 6 cases of intrauterine infectious diseases. Thus, *Mycoplasma hominis*, cytomegalovirus infection, herpes simplex virus types 1 and 2 were identified among the infectious agents.

The use of immunohistochemical examination allowed to establish in 3 cases the presence of CMV (1 case), herpes simplex virus types 1 and 2 (2 cases, respectively) in tissues and organs (Fig. 4).

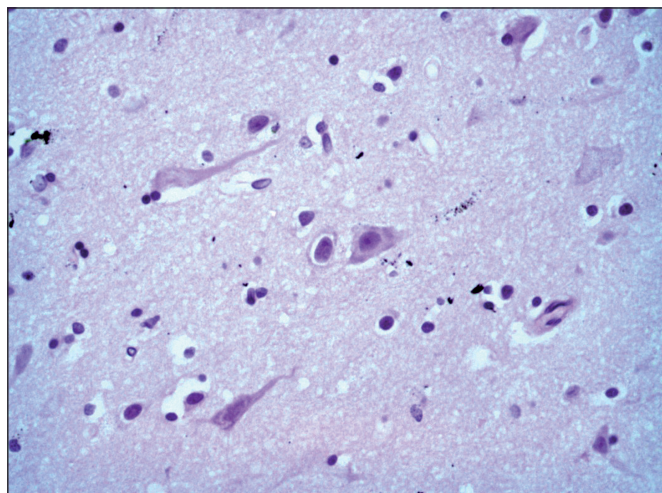


Рис. 2. Цитомегаловирусная гигантская клетка с внутриядерным включением по типу «совиного глаза», пролиферация глии при внутриутробном герпетическом энцефалите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 2. The cytomegalovirus giant cell with the intranuclear inclusion of the "owl's eye" type, glial proliferation in intrauterine herpetic encephalitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

ческих клеток с внутриядерным включением (рис. 2), токсоплазменный энцефалит с очагами обызвествления и формированием кист отмечался в других 2 наблюдениях – 11,1 % (рис. 3). Однако в остальных 13 случаях (72,7 %) патоморфологические изменения в головном мозге и внутренних органах носили «неспецифический» характер.

Использование бактериологического метода при посевах из трупного материала позволило установить этиологию еще в 3 случаях (13,6 %). Выявленные инфекционные агенты были представлены бактериальными и грибковыми возбу-

Thus, out of the 18 fatal cases studied, it was possible to establish the etiology of intrauterine infectious diseases in 17 cases (94,4%). At the same time, viral infection accounted for 66,7%, bacterial and fungal infection – 33,3%. The identified etiological agents in the absolute majority belong to the group of pathogens of the TORCH complex, and are intracellular parasites with the transplacental route of transmission affecting the CNS and its analyzers. For this group of intrauterine infections, high rates of perinatal mortality were noted, and in cases of survival – the development of cerebral palsy [19, 20].

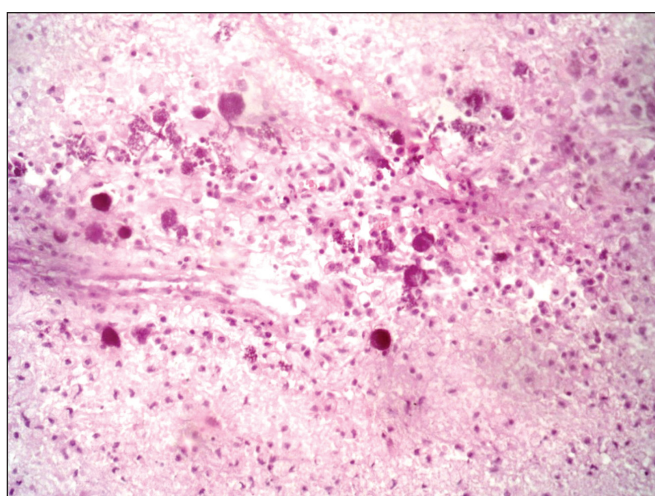


Рис. 3. Очаги обширных некрозов с формированием кисты и обызвествлением при внутриутробном токсоплазменном энцефалите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 3. Foci of extensive necrosis with cyst formation and calcification in intrauterine toxoplasmic encephalitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

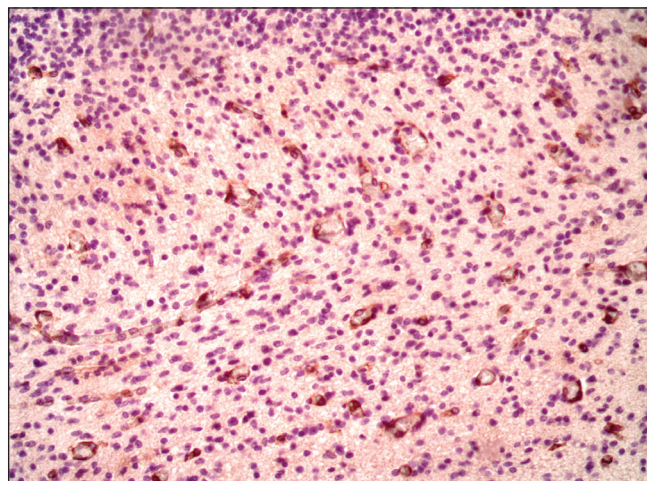


Рис. 4. Положительная реакция с моноклональным антителом к *Herpes simplex* при внутриутробном герпетическом энцефалите. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином. Увеличение $\times 200$

Fig. 4. Positive monoclonal antibodies to herpes simplex virus in intrauterine herpetic encephalitis. Immunohistochemistry with additional hematoxylin counterstaining. Magnification $\times 200$

дителями: в одном случае был получен рост *Enterococcus faecalis*; по одному случаю в органах были обнаружены грибы рода *Candida* и *Escherichia coli*.

Использование дополнительно метода ПЦР-диагностики позволило верифицировать этиологию в 6 случаях внутриутробных инфекционных заболеваний. Так, среди инфекционных агентов были выявлены *Mycoplasma hominis*, цитомегаловирусная инфекция, *Herpes simplex* 1 и 2-го типов.

Применение иммуногистохимического метода позволило установить в 3 случаях наличие в тканях и органах ЦМВ (1 наблюдение), *Herpes simplex* 1 и 2-го типа (2 наблюдения соответственно) (рис. 4).

Таким образом, из 18 исследованных летальных случаев удалось установить этиологию внутриутробных инфекционных заболеваний в 17 случаях (94,4 %). При этом вирусная инфекция составила 66,7 %, бактериально-грибковая – 33,3 %. Выявленные этиологические факторы в абсолютном большинстве относятся к группе возбудителей TORCH-инфекции, являющимися преимущественно внутриклеточными паразитами, которые передаются гематогенным (трансплацентарным) путем и поражают ЦНС и ее анализаторы. Для этой группы внутриутробных инфекций отмечены высокие показатели перинатальной смертности, а в случаях выживания – развития церебральных параличей [19, 20].

ВУЭ осложнялся геморрагическим синдромом с развитием субэпендимальных кровоизлияний – 21,62 % (8 наблюдений) (рис. 5, 6), внутри-

IUE was complicated by hemorrhagic syndrome with the development of subependymal hemorrhages – 21,62% (8 cases) (Fig. 5, 6), intraventricular hemorrhages – 16,2% (6 cases) as well as leptomeningeal hemorrhages – 67,57% (25 cases) and hemorrhages into the choroidal plexuses – 8,11% (3 cases). Among perinatal disorders of cerebral circulation, the most severe, including fatal, for fetuses and newborns are subependymal and intraventricular hemorrhages occurring in 11,3 and 12,7% of cases, respectively [15]. In our study, the incidence of subependymal and intraventricular hemorrhages was significantly higher, by 2 and 1,3 times, respectively, which is undoubtedly due to the development of IUE in fetuses and newborns.

CONCLUSION

The research conducted allows to draw the following conclusions:

1. Intrauterine encephalitis was in most cases a manifestation of systemic intrauterine infection – 86,48%. The morphological picture of intrauterine encephalitis was characterized by two main manifestations: productive encephalitis, including granulomatous one, and exudative and productive encephalitis, which probably reflects its etiological features.

2. Etiology of intrauterine encephalitis: viral (66,7%), bacterial and fungal (33,3%) pathogens predominated.

3. Intrauterine encephalitis was complicated by hemorrhagic syndrome with the development of

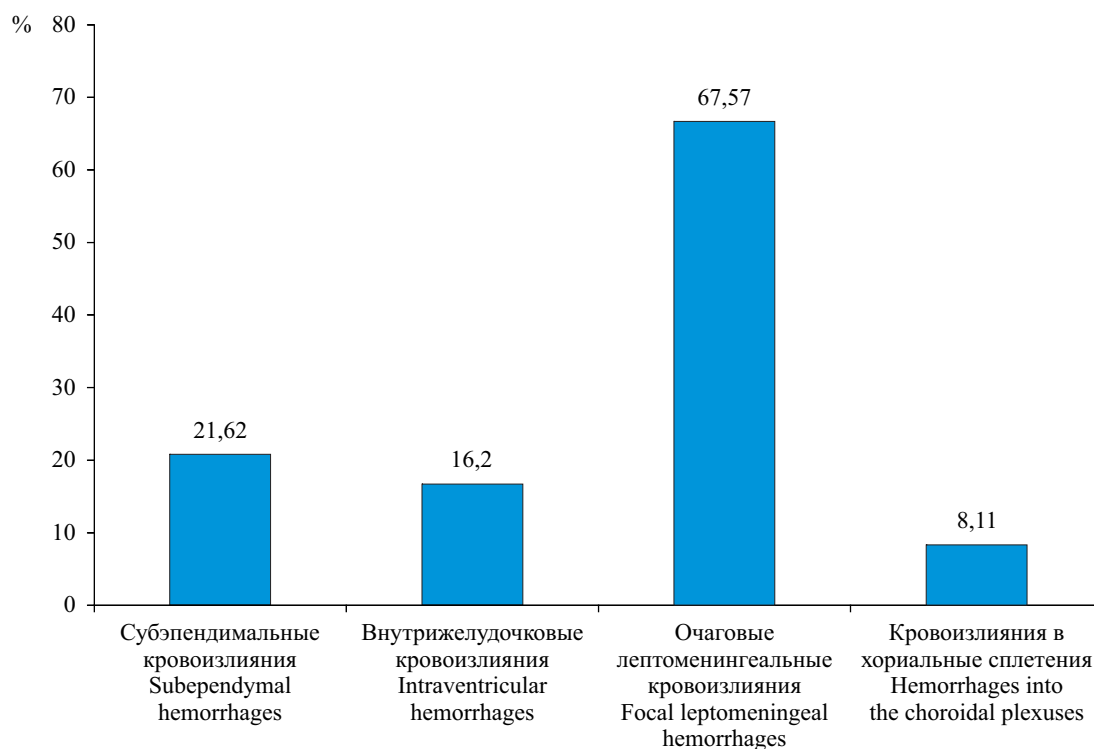


Рис. 5. Частота развития и структура перинатального поражения центральной нервной системы при внутриутробном энцефалите (%)

Fig. 5. The incidence and structure of perinatal damage to the central nervous system in intrauterine encephalitis (%)

желудочковых кровоизлияний – 16,2 % (6 наблюдений), а также лептоменингеальными кровоизлияниями – 67,57 % (25 наблюдений) и кровоизлияниями в хориальные сплетения – 8,11 % (3 наблюдения). Среди форм перинатальных нарушений мозгового кровообращения наиболее тяжелыми, в том числе летальными, для плодов и новорожденных являются субэпендимальные и

fatal forms of perinatal CNS lesions: in 21,62% (8 cases) – by subependymal hemorrhages, in 16,2% (6 cases) – by intraventricular hemorrhages.

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

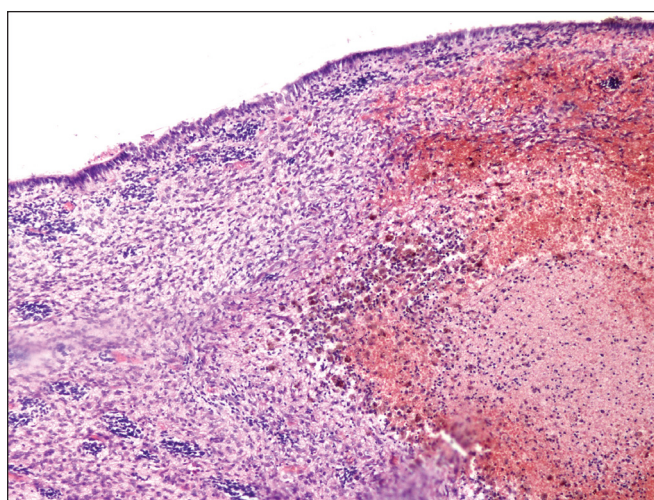


Рис. 6. Субэпендимальное кровоизлияние у плода с внутриутробным энцефалитом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200

Fig. 6. Subependymal hemorrhage in the fetus with intrauterine encephalitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×200

внутрижелудочковые кровоизлияния, встречающиеся в 11,3 и 12,7 % случаев соответственно [15]. В нашем исследовании частота субэпендимальных и внутрижелудочковых кровоизлияний была существенно большей – в 2 и 1,3 раза соответственно, что обусловлено, несомненно, развитием ВУЭ у плодов и новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Внутриутробный энцефалит чаще всего был проявлением генерализованной внутриутробной инфекции – 86,48 %. Морфологическая картина при внутриутробном энцефалите характеризовалась двумя основными проявлениями: продук-

тивным энцефалитом, в том числе гранулематозным, и экссудативно-продуктивным энцефалитом, что отражает, вероятно, его этиологические особенности.

2. Этиология внутриутробного энцефалита: преобладали возбудители вирусной (66,7 %), бактериальной и грибковой (33,3 %) природы.

3. Внутриутробный энцефалит осложнялся геморрагическим синдромом с развитием летальных форм перинатального поражения ЦНС: субэпендимальными кровоизлияниями – 21,62 % (8 наблюдений), внутрижелудочковыми кровоизлияниями – 16,2 % (6 наблюдений).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Deng Y., Wang R., Zhou X. et al. Fetal, neonatal, and infant death in central China (Hubei): A 16-year retrospective study of forensic autopsy cases // *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15788. DOI: 10.1097/MD.00000000000015788.
- Bezie M.M., Asebe H.A., Asnake A.A. et al. Factors associated with perinatal mortality in sub-Saharan Africa: A multilevel analysis // *PLoS One*. 2024;19(11):e0314096. DOI: 10.1371/journal.pone.0314096.
- Gautam Bhattarai S.K., Ghimire R., Duwadi S. et al. Perinatal mortality among all deliveries in a tertiary care center: a descriptive cross-sectional study // *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2021;59(243):1075-1080. DOI: 10.31729/jnma.6691.
- Baloga O., Korchynska O., Zhultakova S. et al. Modern aspects of intrauterine infection // *Wiad. Lek.* 2022;75(5pt2):1395-1402. DOI: 10.36740/WLek202205229.
- Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элбиз-СПб, 2002. 352 с.
- Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: клинико-экспериментальное исследование. Новосибирск: Наука, 2014. 244 с.
- Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview // *Mymensingh Med. J.* 2006;15(1):108-114. DOI: 10.3329/mmj.v15i1.2.
- Daripa M., Caldas H.M., Flores L.P. et al. Perinatal asphyxia associated with early neonatal mortality: populational study of avoidable deaths // *Rev. Paul. Pediatr.* 2013;31(1):37-45. DOI: 10.1590/s0103-0582201300010000.
- Yanai T., Yoshida S., Kawakami K.J. The association between children's autism spectrum disorders and central nervous system infections: using a nationwide claims database // *J. Autism Dev. Disord.* 2024. DOI: 10.1007/s10803-024-06327-0.

REFERENCES

- Deng Y., Wang R., Zhou X. et al. Fetal, neonatal, and infant death in central China (Hubei): A 16-year retrospective study of forensic autopsy cases. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15788. DOI: 10.1097/MD.00000000000015788.
- Bezie M.M., Asebe H.A., Asnake A.A. et al. Factors associated with perinatal mortality in sub-Saharan Africa: A multilevel analysis. *PLoS One*. 2024;19(11):e0314096. DOI: 10.1371/journal.pone.0314096.
- Gautam Bhattarai S.K., Ghimire R., Duwadi S. et al. Perinatal mortality among all deliveries in a tertiary care center: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2021;59(243):1075-1080. DOI: 10.31729/jnma.6691.
- Baloga O., Korchynska O., Zhultakova S. et al. Modern aspects of intrauterine infection. *Wiad. Lek.* 2022;75(5pt2):1395-1402. DOI: 10.36740/WLek202205229.
- Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. (2002). *Perinatal Infections. Issues of Pathogenesis, Morphological Diagnosis and Clinical and Morphological Comparisons: Practice Guidelines*. St. Petersburg. Elbi-SPb. 352 p. (In Russ.)
- Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Marinkin I.O. (2014). *Liver and Placenta in Peri- and Postnatal Periods under Pathological Conditions: Clinical and Experimental Study*. Novosibirsk: Nauka. 244 p. (In Russ.)
- Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview. *Mymensingh Med. J.* 2006;15(1):108-114. DOI: 10.3329/mmj.v15i1.2.
- Daripa M., Caldas H.M., Flores L.P. et al. Perinatal asphyxia associated with early neonatal mortality: populational study of avoidable deaths. *Rev. Paul. Pediatr.* 2013;31(1):37-45. DOI: 10.1590/s0103-0582201300010000.
- Yanai T., Yoshida S., Kawakami K.J. The association between children's autism spectrum disorders and central nervous system infections: using a nationwide claims database. *J. Autism Dev. Disord.* 2024. DOI: 10.1007/s10803-024-06327-0.

10. Ostrander B., Bale J.F. Congenital and perinatal infections // *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:133-153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0.
11. Косенчук В.В., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций // *Детские инфекции.* 2019;3(68):17-24. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24.
12. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. и др. Нейроинфекции у детей // *Детские инфекции.* 2014;13(1):8-18. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18
13. Цинзерлинг В.А., Чуховина М.Л. Инфекционное поражение нервной системы. Вопросы этиологии, патогенеза, диагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 448 с.
14. Auriti C., De Rose D.U., Santisi A. et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
15. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб.: Нестор-История, 2009. 252 с.
16. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease // *Pediatr. Res.* 2010;67(1):1-8. DOI: 10.1203/PDR.ob013e3181c1b176.
17. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C. et al. Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome // *J. Med. Virol.* 2023;95(8):e29024. DOI: 10.1002/jmv.29024.
18. Leavy A., Jimenez Mateos E.M. Perinatal brain injury and inflammation: lessons from experimental murine models // *Cells.* 2020;9(12):2640. DOI: 10.3390/cells9122640.
19. Xu H., Zhang L., Xuan X.Y. et al. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study // *BMC Pediatr.* 2020;20(1):555. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3.
20. Afzal B., Roychaudhuri S., El-Dib M., Erdei C. Early neonatal presentation and neuroimaging of parechovirus meningoencephalitis in a preterm baby: a case report // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2024;43(5):463-466. DOI: 10.1097/INF.0000000000004275.
10. Ostrander B., Bale J.F. Congenital and perinatal infections. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:133-153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0.
11. Kosenchuk V.V., Rybalkina T.N., Boshyan R.E. et al. The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections. *Children's Infections.* 2019;3(68):17-24. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24. (In Russ.)
12. Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. et al. Neuroinfectious diseases in children. *Children' Infections.* 2014;13(1):8-18. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18. (In Russ.)
13. Tsinerling V.A., Chukhovina M.L. (2005). *An Infectious Lesion of the Nervous System. Issues of Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis.* St. Petersburg. ELBI-SPb. 448 p. (In Russ.)
14. Auriti C., De Rose D.U., Santisi A. et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
15. Vasyuk V.V. (2009). *Birth Trauma and Perinatal Disorders of Cerebral Circulation.* St. Petersburg. Nestor-Istoriya. 252 p. (In Russ.)
16. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr. Res.* 2010;67(1):1-8. DOI: 10.1203/PDR.ob013e3181c1b176.
17. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C. et al. Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome. *J. Med. Virol.* 2023;95(8):e29024. DOI: 10.1002/jmv.29024.
18. Leavy A., Jimenez Mateos E.M. Perinatal brain injury and inflammation: lessons from experimental murine models. *Cells.* 2020;9(12):2640. DOI: 10.3390/cells9122640.
19. Xu H., Zhang L., Xuan X.Y. et al. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):555. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3.
20. Afzal B., Roychaudhuri S., El-Dib M., Erdei C. Early neonatal presentation and neuroimaging of parechovirus meningoencephalitis in a preterm baby: a case report. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2024;43(5):463-466. DOI: 10.1097/INF.0000000000004275.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Порова Ольга Валерьевна – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-9130-2126.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Perova – Assistant, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-9130-2126.

Alexander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Разработка методик стандартизации водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13)

В.Т. Мукундви¹, С.В. Терентьева^{1, 2}, А.В. Лигостаев¹, Е.А. Ивановская¹, Н.В. Кандалинцева², А.С. Олейник²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» Минпросвещения России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе различных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые болезни, рак, неврологические расстройства, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, воспалительные заболевания, мышечную дистрофию, заболевания печени, а также в старении организма человека. Распространенность этих заболеваний представляет собой серьезный вызов для современной медицины. Одним из возможных решений является разработка новых фармацевтических средств для профилактики и комплексного лечения этих заболеваний. К таким средствам относятся, в частности, антиоксиданты.

Ц е л ь . Разработка методик стандартизации серосодержащего антиоксиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Объектом исследования была субстанция водорастворимого антиоксиданта ТС-13. Применяли методы спектрофотометрии, вольтамперометрии, титрования и тонкослойной хроматографии.

Р е з у л ь т а т ы . Разработанные методики количественного определения ТС-13 валидированы в соответствии с ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик». Коэффициент корреляции каждой методики не менее 0,997, относительное стандартное отклонение не более 2 %.

З а к л ю ч е н и е . Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности использования предлагаемых методик в контроле качества нового водорастворимого антиоксиданта ТС-13.

Ключевые слова: антиоксиданты серосодержащие, спектрофотометрия, вольтамперометрия, титриметрия, тонкослойная хроматография, контроль качества.

Образец цитирования: Мукундви В.Т., Терентьева С.В., Лигостаев А.В., Ивановская Е.А., Кандалинцева Н.В., Олейник А.С. Разработка методик стандартизации водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):29-40. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-29-40

Development of methods for standardization of a water-soluble sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3'-tret-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate (TS-13)

W.T. Mukundwi¹, S.V. Terentyeva^{1, 2}, A.V. Ligostaev¹, E.A. Ivanovskaya¹, N.V. Kandalintseva², A.S. Oleynik²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of various human pathologies, including cardiovascular disease, cancer, neurological disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, inflammatory diseases,

Поступила в редакцию 22.11.2024
Прошла рецензирование 10.12.2024
Принята к публикации 16.12.2024

Автор, ответственный за переписку
Мукундви Виллард Танака: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: willardmkundwi@gmail.com

Received 22.11.2024
Revised 10.12.2024
Accepted 16.12.2024

Corresponding author
Willard T. Mukundwi: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: willardmkundwi@gmail.com

muscular dystrophy, liver diseases, and even human aging. The prevalence of the above diseases is a significant challenge for modern medicine. One of the possible solutions is the development of novel pharmaceutical agents for the prevention and comprehensive treatment of these conditions. Such agents include, in particular, antioxidants.

A i m . Development of standardization methods for a sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3'-tret-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate (TS-13).

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The object of the study was a substance of the water-soluble antioxidant TS-13. The methods of spectrophotometry, voltammetry, titration and thin-layer chromatography were used.

R e s u l t s . The developed methods for the quantitative determination of TS-13 have been validated in accordance with the General Pharmacopeial Monograph 1.1.0012 "Validation of analytical methods". The correlation coefficient of each method is not less than 0,997, the relative standard deviation is not more than 2%.

C o n c l u s i o n . The results of this study demonstrate the potential for utilizing the proposed techniques in the quality control of a novel water-soluble antioxidant TS-13.

Keywords: sulfur-containing antioxidants, spectrophotometry, voltammetry, titrimetry, thin-layer chromatography, quality control.

Citation example: Mukundwi V.T., Terentyeva S.V., Ligostaev A.V., Ivanovskaya E.A., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S. Development of methods for standardization of a water-soluble sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3'-tret-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate (TS-13). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):29-40. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-29-40

ВВЕДЕНИЕ

Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе различных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые болезни, рак, неврологические расстройства, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, воспалительные заболевания, мышечную дистрофию, заболевания печени и другие, а также в старении человеческого организма [1]. Распространенность этих заболеваний представляет серьезный вызов для современной медицины. Одним из возможных решений является разработка новых фармацевтических средств для профилактики и комплексного лечения этих заболеваний [2]. К таким средствам относятся, в частности, антиоксиданты.

Антиоксиданты помогают клеткам справляться с окислительным стрессом, эффективно устраняя свободные радикалы и, таким образом, имеют потенциал для профилактики указанных выше заболеваний [3]. На базе кафедры химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» (НГПУ) совместно с НИИ химии антиоксидантов (структурное подразделение НГПУ) синтезированы новые водорастворимые серосодержащие фенольные антиоксиданты. Для их применения в медицине должны быть разработаны и стандартизированы методики контроля их качества.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методик стандартизации субстанции водорастворимого серосодержащего антиок-

INTRODUCTION

Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of various human pathologies, including cardiovascular diseases, cancer, neurological disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, inflammatory diseases, muscular dystrophy, liver diseases and others, as well as human aging [1]. The prevalence of these diseases is a significant challenge for modern medicine. One of the possible solutions is developing novel pharmaceutical agents for the prevention and comprehensive treatment of these conditions [2]. Such agents include, in particular, antioxidants.

Antioxidants help cells cope with oxidative stress, effectively eliminating free radicals, and thus, have the potential to prevent the aforementioned diseases [3]. Novel water-soluble sulfur-containing phenolic antioxidants have been synthesized at the Department of Chemistry of the Novosibirsk State Pedagogical University (NSPU) in cooperation with the Research Institute of Antioxidant Chemistry (a structural unit of NSPU). For their use in medicine, quality control methods should be developed and standardized.

AIM OF THE RESEARCH

Development of standardization methods for the substance of a water-soluble sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3'-tret-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate (TS-13).

MATERIALS AND METHODS

The object of the study was the substance of the water-soluble antioxidant TS-13 synthesized at the

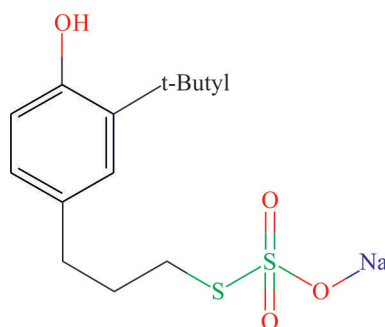


Рис. 1. Химическая формула TC-13
Fig. 1. Chemical formula of TS-13

сиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования была субстанция водорастворимого антиоксиданта ТС-13, синтезированная на кафедре химии НГПУ совместно с НИИ химии антиоксидантов (рис. 1).

Спектральные характеристики ТС-13 определены на спектрофотометре СФ-56 (Россия). Изучение электрохимических свойств субстанции проводили на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (ООО «НПП «Томьаналит», Томск) с программным обеспечением VALabTx в комплекте.

Все применяемые реактивы имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа». Аналитические методики валидированы согласно ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» по следующим характеристикам: специфичность, линейность, предел обнаружения, предел количественного определения, правильность, прецизионность. Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для качественной и количественной оценки субстанции или лекарственной формы используются физико-химические методы, такие как спектрофотометрия, хроматография, вольтамперометрия и др. Они позволяют оценить качество и количество лекарственных средств, вспомогательных веществ, используемых в фармацевтической практике, при этом испытуемые образцы могут находиться в жидком, твердом или газообразном состоянии [5].

В данном исследовании использовали метод спектрофотометрии в видимой области спектра поглощения.

Department of Chemistry of NSPU in collaboration with the Research Institute of Antioxidant Chemistry (Fig. 1).

The spectral characteristics of TS-13 were determined using an SPH-56 spectrophotometer (Russia). The electrochemical properties of the substance were studied using a TA-4 semi-automatic analyzer (Tomanalyt LLC, Tomsk) with VALabTx software.

All reagents used were qualified as “chemically pure” or “pure for analysis”. Analytical methods are validated according to the General Pharmacopeial Monograph (GPM) 1.1.0012 “Validation of analytical methods” according to the following characteristics: specificity, linearity, limit of detection, limit of quantification, accuracy, precision. Statistical processing of the obtained results was carried out in accordance with the GPM.1.1.0013 “Statistical processing of the results of physical, physico-chemical and chemical tests” [4].

RESULTS AND DISCUSSION

Physico-chemical methods such as spectrophotometry, chromatography, voltammetry, etc. are used for qualitative and quantitative assessment of a substance or dosage form. They make it possible to assess the quality and quantity of medicines and excipients used in pharmaceutical practice, while the test samples can be in a liquid, solid or gaseous state [5].

In this study, the method of spectrophotometry in the visible light range was used.

Technique: 0.1 g (accurately weighed quantity) of TS-13 was placed in a 100 ml graduated flask and dissolved in 10 ml of purified water, then diluted to the volume with the same solvent (solution A). A similar procedure was performed for dissolving TS-13 in hydrochloric acid (0,1 M HCl) and sodium hydroxide (0,1 M NaOH) – solutions B and C, respectively. Solutions of TS-13 with a concentration of 0,005% or higher were prepared by dilution for further investigation.

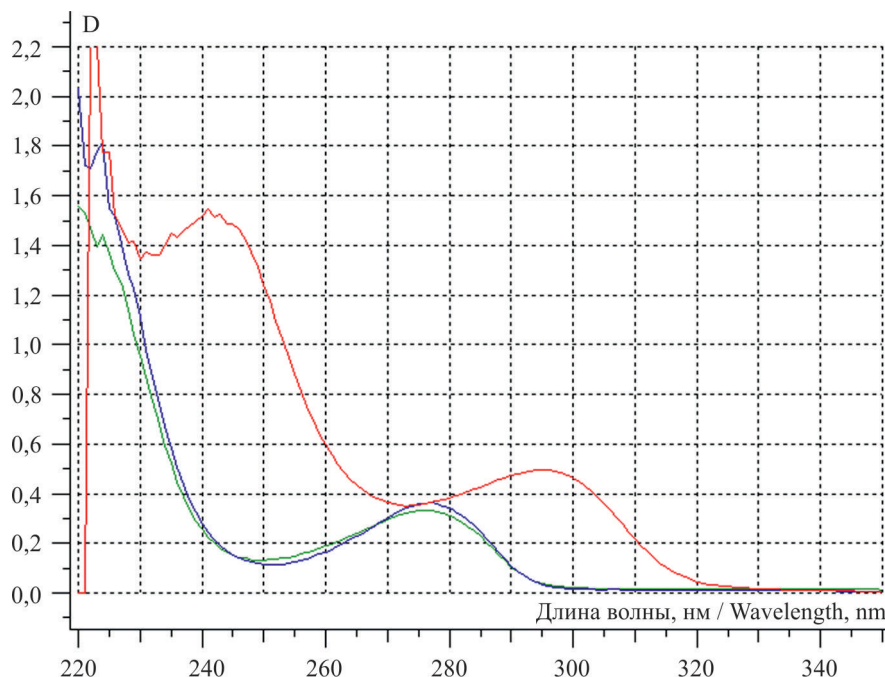


Рис. 2. Спектрофотометрия ТС-13 в 3 растворителях: красный цвет – 0,1 М NaOH ($\lambda = 296$ нм); зеленый цвет – 0,1 М HCl ($\lambda = 276$ нм); синий цвет – вода очищенная ($\lambda = 276$ нм)
Fig. 2. Spectrophotometry of TS-13 in 3 solvents: red – 0,1 M NaOH ($\lambda = 296$ nm); green – 0,1 M HCl ($\lambda = 276$ nm); blue – purified water ($\lambda = 276$ nm)

Методика: 0,1 г (точная навеска) ТС-13 помещали в мерную колбу объемом 100 мл и растворяли в 10 мл воды очищенной, затем доводили до метки тем же растворителем (раствор А). Аналогично проводили процедуру растворения ТС-13 в хлороводородной кислоте (0,1 М HCl) и гидроксиде натрия (0,1 М NaOH) – растворы Б и В соответственно. Путем разведения готовили растворы ТС-13 с концентрацией 0,005 % и выше для дальнейшего исследования.

На рис. 2 представлен спектр ТС-13 во всех 3 растворителях. Спектрофотометрический анализ показал, что ТС-13 в воде очищенной в УФ-спектре имел стабильный максимум при длине волны 276,0 нм. Поэтому для дальнейшего исследования использовали в качестве растворителя воду очищенную, так как субстанция ТС-13 легко растворялась в воде.

Результаты валидации спектрофотометрической методики количественного определения ТС-13 представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, коэффициент линейности составляет 0,9979, что свидетельствует о пропорциональной зависимости аналитического сигнала от концентрации ТС-13 в испытуемом образце, а также о специфичности применяемой методики в целом. Коэффициент Стьюдента, полученный расчетным путем, не превышает

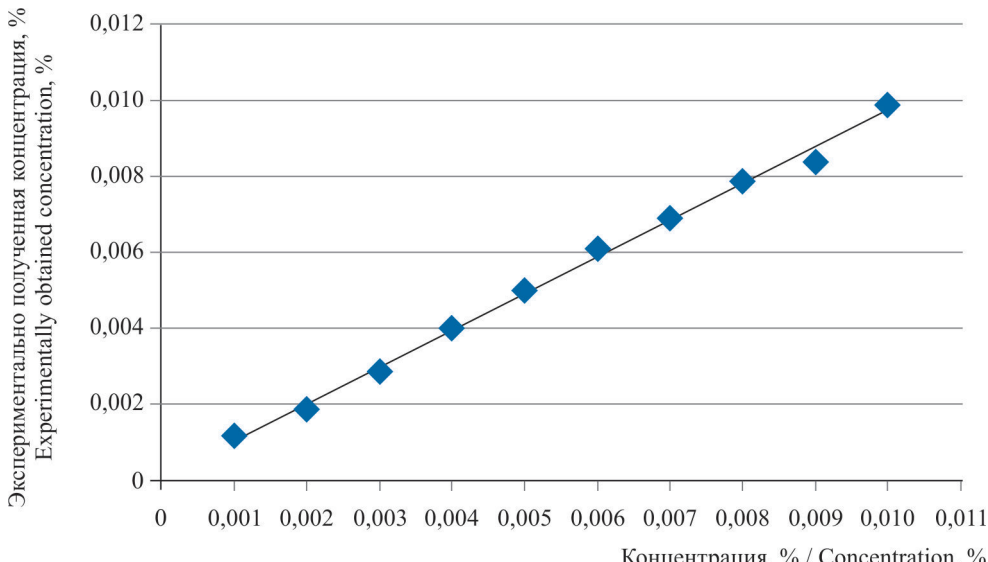
Fig. 2 shows the spectrum of TS-13 in all 3 solvents. Spectrophotometric analysis showed that TS-13 in purified water in the UV spectrum had a stable maximum at a wavelength of 276,0 nm. Therefore, for further study, purified water was used as a solvent, since the TS-13 substance is freely soluble in water.

The results of validation of the spectrophotometric method for the quantitative determination of TS-13 are presented in Table 1.

As can be seen from Table 1, the linearity coefficient is 0,9979, which indicates the proportional dependence of the analytical signal on the concentration of TS-13 in the test sample, as well as the specificity of the applied technique in general. The calculated value of t in Student's t -test does not exceed the reference value; therefore, the proposed method is not burdened with a systematic error and corresponds to the validation parameter of precision.

Simultaneously, to compare and confirm the accuracy of the spectrophotometric method, a voltammetric method for quantitative determination of the TS-13 substance was used, based on determining the relationship between the current strength and externally applied voltage in an electric cell comprising a polarizable (working electrode) and non-polarizable (reference electrode) electrodes [6]. The high sensitivity and specificity of the method make it

Таблица 1. Результаты валидации спектрофотометрической методики количественного определения ТС-13
Table 1. The results of validation of the spectrophotometric method for the quantitative determination of TS-13

Характеристика Parameter	Рассчитанное/фактическое значение определяемых параметров Calculated/virtual value of the parameters to be determined
Специфичность Specificity	Измеряли нулевой раствор: максимум при указанной длине волны 276 нм отсутствовал Blank solution was measured: the maximum at the afore-referenced wavelength of 276 nm was absent
Линейность Linearity	$y = 0,9614x + 0,0001; r = 0,9979$ 
Предел обнаружения Limit of detection	0,001 %
Предел количественного определения Limit of quantification	0,0023 %
Правильность Accuracy	$t_a = 0,94; t_{табл/ref} = 2,31 (p = 95 \%, f = 8)$ $t_a < t_{табл/ref}$
Внутрилабораторная прецизионность Intermediate precision	$s = 0,0000896; RSD = 1,79 \%$ $t_{расч/calc} = 1,12; t_{табл/ref} = 2,23 (p = 95 \%, f = 10)$ $t_a < t_{табл/ref}$

табличного значения, следовательно, предлагаемая нами методика не отягощена систематической ошибкой и соответствует валидационной характеристике прецизионности.

Для сравнения и подтверждения правильности спектрофотометрической методики параллельно была использована вольтамперометрическая методика количественного определения субстанции ТС-13, основанная на определении зависимости между силой тока и подаваемым извне напряжением в электрической ячейке, состоящей из поляризуемого (рабочий электрод) и неполяризуемого (электрод сравнения) электродов [6]. Высокая чувствительность и специфичность метода позволяют определять ничтожные количества анализируемых веществ в биологических образцах. Поэтому

possible to determine negligible amounts of analytes in biological samples. Therefore, we developed the voltammetric method for analyzing TS-13 not only to confirm the spectrophotometric method, but also with the prospect of studying this substance in biological samples, which is necessary for performing pharmacokinetic studies [7, 8].

Voltammetry parameters: working electrode is glass-carbon; reference electrodes are silver-chloride (Ag/AgCl, 3 M KCl); background electrolyte is a mixture of sodium hydroxide (2 M NaOH) and potassium chloride (3 M KCl); voltammogram recording mode: start of sweep $-1,0$ V, end of sweep $0,5$ V; speed of sweep 50 mV/s; the measuring range of the signal is $0,3 \pm 0,1$ V.

Technique: 0.1 g (accurately weighed quantity) of TS-13 was placed in a 100 ml graduated flask and

мы разрабатывали вольтамперометрическую методику анализа ТС-13 не только для подтверждения спектрофотометрической методики, но и с перспективой исследования данной субстанции в биологических образцах, что необходимо для проведения фармакокинетических исследований [7, 8].

Параметры вольтамперометрии: рабочий электрод – стеклоуглеродный; электроды сравнения – хлорсеребряные (Ag/AgCl , 3 М KCl); фоновый электролит – смесь натрия гидроксида (2 М NaOH) и калия хлорида (3 М KCl); режим записи вольтамперограммы: начало развертки –1,0 В, конец развертки 0,5В; скорость развертки 50 мВ/с; область измерения сигнала $0,3 \pm 0,1$ В.

Методика: 0,1 г (точная навеска) ТС-13 помещали в мерную колбу объемом 100 мл и растворяли в бидистиллированной воде, затем доводили до метки бидистиллированной водой – рабочий раствор. Объем пробы в ячейке с фоновым электролитом и пробой составлял 10 мкл.

На рис. 3 представлена вольтамперограмма субстанции ТС-13.

Результаты валидации вольтамперометрической методики количественного определения ТС-13 представлены в табл. 2.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что предлагаемая вольтамперометрическая методика может быть использована для количественной оценки в модельных растворах и биологических образцах при пределе обнаружения 0,104 мг/л.

Также нами был разработан метод титрования как наиболее простой и доступный метод для количественной оценки фармацевтических субстанций. Известно, что органические сульфиды (присутствуют в структурной формуле изучаемой субстанции), предположительно за счет донорно-акцепторного взаимодействия, образуют комплексные соединения с солями тяжелых металлов [9, 10]. На состав и структуру образующегося комплекса влияют условия его получения и химическая структура вещества. Для данной водорастворимой субстанции (ТС-13) использовали метод меркурометрии, основанный на способности лекарственного препарата образовывать малодиссоциирующие соединения ртути (II).

Методика: 0,1 г (точная навеска) ТС-13 помещали в мерную колбу объемом 100 мл, добавляли 10 мл воды очищенной и перемешивали до полного растворения субстанции, затем доводили водой очищенной до метки (раствор А). В колбу для титрования объемом 150 мл помещали 5 мл раствора А, затем добавляли 3 капли дифе-

dissolved with bidistilled water, then diluted to the volume with bidistilled water (working solution). The volume of the sample in the cell with the background electrolyte and the sample was 10 μl .

Fig. 3 shows the voltammogram of the TS-13 substance.

The results of validation of the voltammetric technique for quantitative determination of TS-13 are presented in Table 2.

The data in Table 2 show that the proposed voltammetric technique can be used for quantitation in standard solutions and biological samples at a detection limit of 0,104 mg/l.

We also developed a titration method as the simplest and most accessible method for quantifying pharmaceutical substances. It is known that organic sulfides (present in the structural formula of the study substance), presumably because of donor-acceptor interaction, form coordination complexes with heavy metal salts [9, 10]. The composition and structure of the forming complex are influenced by the conditions of interaction and the chemical structure of a substance. For the studied water-soluble compound (TS-13), mercurimetry was used, based on the ability of the substance to form weakly dissociated mercury complexes(II).

Technique: 0.1 g (accurately weighed quantity) of TS-13 was placed in a 100 ml graduated flask, 10 ml of purified water was added and stirred until dissolution of the substance was complete, then diluted with water to the volume (solution A). 5 ml of solution A was placed in a 150 ml titration flask, then 3 drops of diphenylcarbazone and 1 ml of diluted nitric acid were added and mixed well, titrated with a solution of mercury nitrate (0,02 М $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) until the purple color appears.

The results of validation of the titration method for the quantitative determination of TS-13 are presented in Table 3.

This technique can be used for the most concentrated solutions.

Presence of impurities in pharmaceutical substances formed during preparation or storage has a significant effect on pharmacological activity and the results of quantitative determination. Thin-layer chromatography is the simplest and most widely available method for determining impurities with the appropriate level of sensitivity and selectivity.

That method based on the difference in the rate of movement of the components of a mixture in a thin layer of sorbent as they move in the flow of mobile phase [11]. The separation occurs by adsorption, distribution or ion-exchange mechanism or some combination of them.

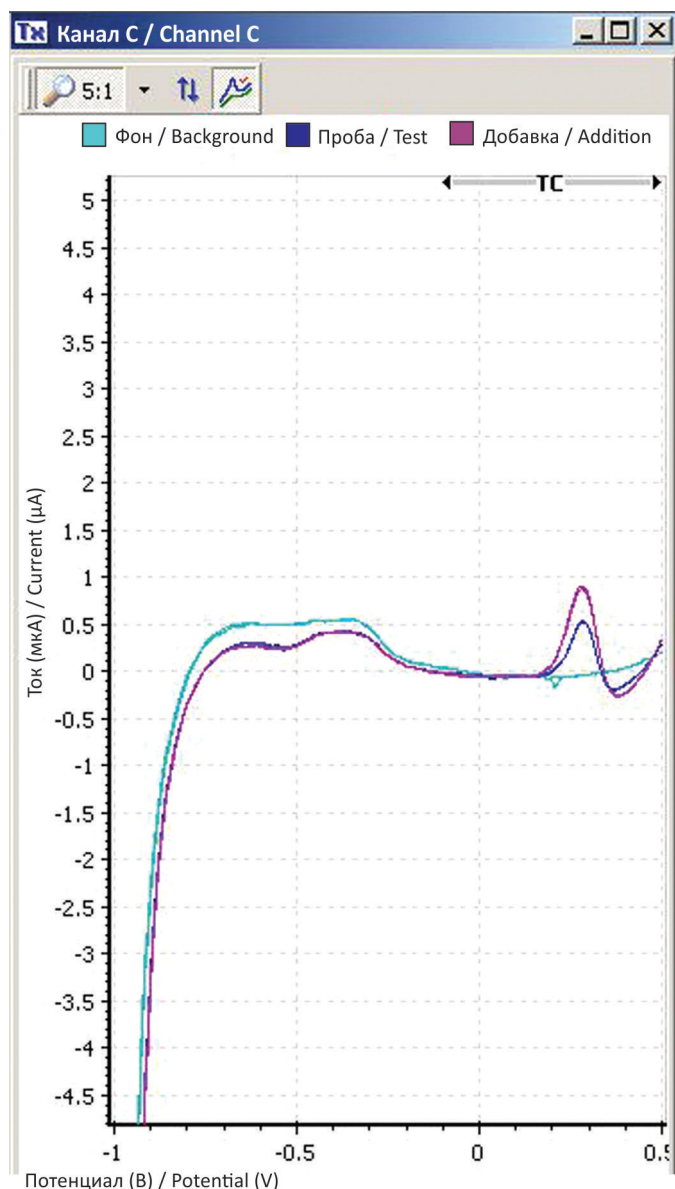


Рис. 3. Вольтамперограмма ТС-13 (фон – смесь 2 М NaOH и 3 М KCl; проба – 10 мкл; добавка – 10 мкл)
Fig. 3. The voltammogram of TS-13 (background – a mixture of 2 M NaOH and 3 M KCl; test – 10 µl; addition – 10 µl)

нилкарбазона и 1 мл разведенной азотной кислоты и хорошо перемешивали, титровали раствором нитрата ртути (0,02 М $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) до появления фиолетового цвета.

Результаты валидации титрометрической методики количественного определения ТС-13 представлены в табл. 3.

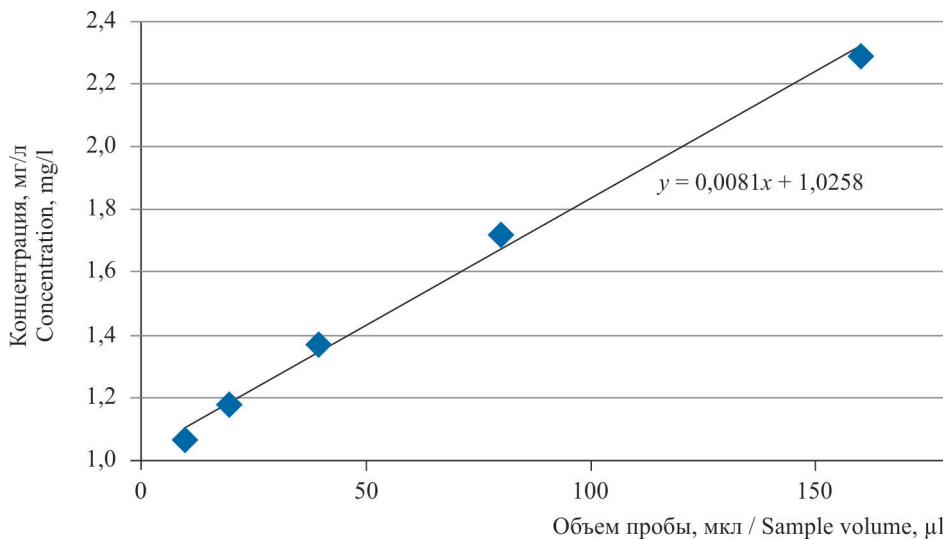
Данная методика может использоваться для наиболее концентрированных растворов.

Присутствие в фармацевтических субстанциях примесей, образующихся в процессе получения или хранения, оказывает значительное влияние на фармакологическую активность и результаты количественного определения.

Sorbfil plates (PTSH-AF-A-UV) (IMID LLC, Krasnodar) were used; mobile phase was represented by ethanol : acetone (8:2, 7:3, 4:6, 3:7, 2:8), ethanol : chloroform (9:1); test solution (TS-13): 0,25 g of the substance was dissolved in 5 ml of 40% ethyl alcohol. An iodine chamber was used as a detector.

Technique: 10 µl of the test sample solution was applied to the plate start line. The plate with applied samples was air-dried, placed in a chamber with mobile phase and chromatographed by the ascending method. When the mobile phase front passed about 80–90% of the plate length from the start line, the plate was removed from the chamber, dried to remove traces of solvents, placed

Таблица 2. Результаты валидации вольтамперометрической методики количественного определения ТС-13
Table 2. The results of validation of the voltammetric method for the quantitative determination of TS-13

Характеристика Parameter	Рассчитанное/фактическое значение определяемых параметров Calculated/virtual value of the parameters to be determined
Специфичность Specificity	Сигнал в фоновом электролите в области потенциала электроокисления/восстановления отсутствует No signal in the background electrolyte in the area of the redox potential
Линейность Linearity	$y = 0,0081x + 1,0258$; $r = 0,9975$ 
Предел обнаружения Limit of detection	0,104 мг/л
Предел количественного определения Limit of quantification	0,317 мг/л
Правильность Assay	$t_a = 0,94$; $t_{табл/ref} = 3,18$ ($p = 95 \%$, $f = 3$) $t_a < t_{табл/ref}$
Внутрилабораторная прецизионность Intermediate precision	$s = 0,001915$; $RSD = 1,94 \%$ $t_a = 1,82$; $t_{табл/ref} = 2,23$ ($p = 95 \%$, $f = 10$) $t_a < t_{табл/ref}$

Наиболее простым и общедоступным методом определения примесей, обладающим необходимым уровнем чувствительности и селективности, является хроматография в тонком слое сорбента.

Тонкослойная хроматография – вид хроматографии, основанный на различии в скорости перемещения компонентов смеси в плоском тонком слое сорбента при их движении в потоке подвижной фазы [11]. Разделение происходит по адсорбционному, распределительному или ионообменному механизму или какой-либо их комбинации.

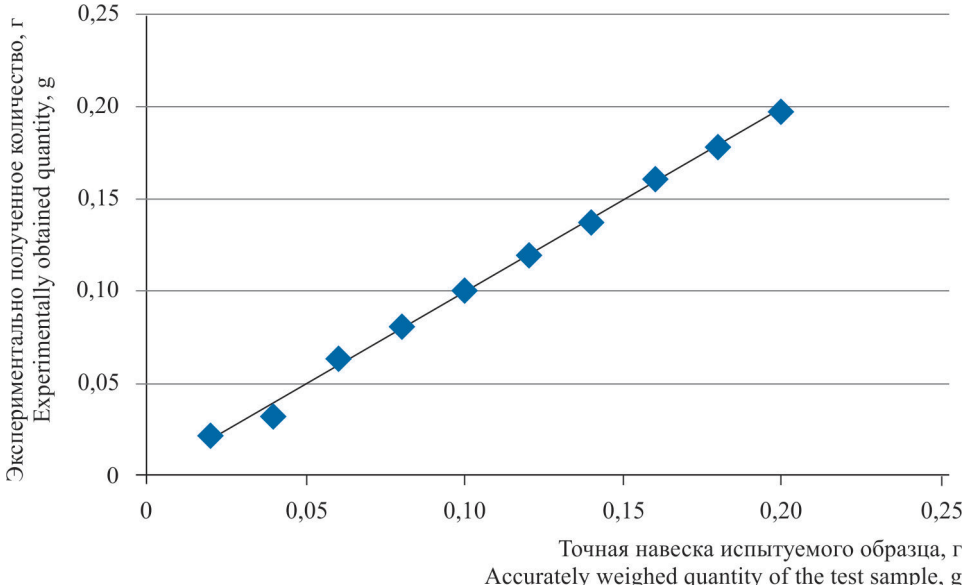
Использовали аналитические пластинки Sorbfil (ПТСХ-АФ-А-УФ) (ООО «ИМИД», Краснодар); подвижная фаза – этанол : ацетон (8:2, 7:3, 4:6, 3:7, 2:8), этанол : хлороформ (9:1); испытуемый раствор (ТС-13): 0,25 г субстанции раство-

in an iodine chamber, and then viewed in visible light. The chromatography conditions were determined in such a way that the study substance was localized either at the start or at the finish, while possible impurities could be distributed along the solvent flow line. The study was performed in two replicates.

The results of chromatographic analysis of TS-13 are presented on Fig. 4 and Table 4.

Based on the results obtained and taking into account the location of adsorption zones of the TS-13 test sample, it was found that in the predominance of acetone in the solvent system, TS-13 was localized at the finish line, whereas the predominance of ethanol resulted in slowdown of the test sample at the start line. It was also found that there were no extraneous adsorption zones on the chromatograms.

Таблица 3. Результаты валидации титриметрической методики количественного определения ТС-13
Table 3. The results of validation of the titration method for the quantitative determination of TS-13

Характеристика Parameter	Рассчитанное/фактическое значение определяемых параметров Calculated/virtual value of the parameters to be determined
Специфичность Specificity	При проведении контрольного опыта окраска индикатора появляется при добавлении 1 капли титранта
Линейность Linearity	$y = 0,997x - 0,0005$; $r = 0,9987$ 
Предел обнаружения Limit of detection	0,027 г
Предел количественного определения Limit of quantification	0,083 г
Правильность Accuracy	$t_a = 0,15$; $t_{табл/ref} = 2,31$ ($p = 95 \%$, $f = 8$) $t_a < t_{табл/ref}$
Внутрилабораторная прецизионность Intermediate precision	$s = 0,001523$; $RSD = 1,53 \%$ $t_{расч/calc} = 0,46$; $t_{табл/ref} = 2,23$ ($p = 95 \%$, $f = 10$) $t_a < t_{табл/ref}$

ряли в 5 мл 40% этилового спирта. В качестве детектора использовали йодную камеру.

Методика: на линию старта пластинки наносили по 10 мкл раствора испытуемого образца. Пластинку с нанесенными пробами сушили на воздухе, помещали в камеру с подвижной фазой и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы проходил около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимали из камеры, сушили до удаления следов растворителей, помещали в йодную камеру, а затем просматривали в видимом свете. Условия хроматографирования определяли таким образом, чтобы изучаемое соединение было локализовано или на старте, или на финише, при этом возможные примеси могли быть распределены по линии движения растворителя. Исследование выполняли в двух повторностях.

CONCLUSION

Optimal conditions for spectrophotometric, voltammetric and titrimetric quantification of a novel substance of water-soluble antioxidant sodium 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate for reference solutions were determined. The presented methods are validated according to the characteristics of specificity, precision, linearity, limit of detection and limit of quantification. A method for the detection of impurities using thin-layer chromatography was developed.

The results of this study showed the possibility of using the proposed techniques in quality control of a novel water-soluble antioxidant sodium 3-(3'-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl) propylthiosulfonate.

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

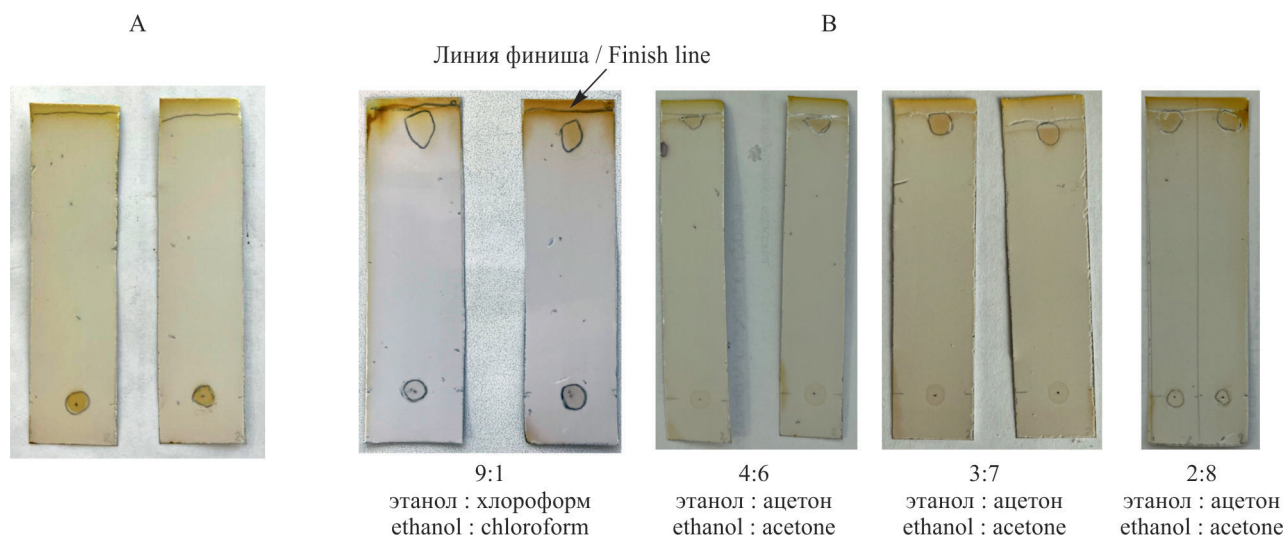


Рис. 4. Тонкослойная хроматография субстанции ТС-13:

А – на линии старта; В – в различных подвижных фазах

Fig. 4. Thin-layer chromatography of the TS-13 substance:

А – at the start line; В – in different mobile phases

Таблица 4. Подвижность субстанции ТС-13 в подвижных фазах

Table 4. Mobility of the TS-13 substance in different mobile phases

Подвижная фаза / Mobile phase	R_F
Этанол : хлороформ 9:1 / Ethanol : chloroform 9:1	0,85
Этанол : ацетон 7:3 / Ethanol : acetone 7:3	0,89
Этанол : ацетон 4:6 / Ethanol : acetone 4:6	0,93
Этанол : ацетон 3:7 / Ethanol : acetone 3:7	0,95
Этанол : ацетон 2:8 / Ethanol : acetone 2:8	0,96

Результаты хроматографического анализа ТС-13 представлены на рис. 4 и в табл. 4.

На основе полученных результатов, исходя из положения зон адсорбции испытуемого образца ТС-13, установили, что в случае преобладания ацетона в системе растворителей субстанция ТС-13 локализована на линии финиша, тогда как преобладание в системе этанола приводило к торможению испытуемого образца на линии старта. Также установлено, что посторонние зоны адсорбции на хроматограммах отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены оптимальные условия спектрофотометрического, вольтамперометрического и титриметрического количественного определе-

ния новой субстанции водорастворимого антиоксиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия для модельных растворов. Представленные методики валидированы в соответствии с характеристиками специфичности, прецизионности, линейности, предела обнаружения и предела количественного определения. Разработана методика для выявления примесей с использованием тонкослойной хроматографии.

Результаты проведенного исследования показали возможность использования предлагаемых методик в контроле качества нового водорастворимого антиоксиданта 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bardaweel S.K., Gul M., Alzweiri M. et al. Reactive oxygen species: the dual role in physiological and pathological conditions of the human body// Eurasian J. Med. 2018;50(3):193-201. DOI: 10.5152/eurasian-jmed.2018.17397.
2. Кандалинцева Н.В. Полифункциональные водорастворимые антиоксиданты фенольного типа // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: Доклады и тезисы Всерос. конф. молодых ученых и VII школа им. акад. Н.М. Эмануэля. М.: РУДН, 2015. С. 81–101.
3. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Saarbrücken, 2012. 488 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15> (дата обращения: 09.01.2025)
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие в 2 частях. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 616 с.
6. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Вяселев М.Р. Основы современного электрохимического анализа. М.: Мир; Бином, 2003. 592 с.
7. Ferraz B.R.L., Guimarães T., Profeti D., Profeti L.P.R. Electrooxidation of sulfanilamide and its voltammetric determination in pharmaceutical formulation, urine and human serum on glassy electrode// J. Pharm. Anal. 2018;8(1):55-59. DOI: 10.1016/j.jpha.2017.10.004.
8. Мукундwi В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В. Разработка методики количественного определения субстанции гидрофильного антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89.
9. Бельский Л.И., Бжезовский В.М., Власова Н.Н. Химия органических соединений серы. Общие вопросы. М.: Химия, 1988. 320 с.
10. Желиговская Н.Н., Черняев И.И. Химия комплексных соединений. М.: Высшая школа, 1966. 387 с.
11. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Митина А.Э. Хроматография в тонком слое сорбента и ее использование в качественном анализе: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2022. 53 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мукундwi Виллард Танака – аспирант кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0005-6654-7185.

Терентьева Светлана Владимировна – д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3566-2760.

Лигостаев Александр Валерьевич – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

REFERENCES

1. Bardaweel S.K., Gul M., Alzweiri M. et al. Reactive oxygen species: the dual role in physiological and pathological conditions of the human body. *Eurasian J. Med.* 2018;50(3):193-201. DOI: 10.5152/eurasian-jmed.2018.17397.
2. Kandalintseva N.V. (2015). Polyfunctional water-soluble antioxidants of phenolic type. *Oxidation, Oxidative Stress, Antioxidants: Reports and Abstracts of the All Russian Conference of Young Scientists and VII School named after N.M. Emanuel*. Moscow: RUDN University. P. 81–101. (In Russ.)
3. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. (2012). *Phenolic Antioxidants in Biology and Medicine*. Saarbrücken. 488 p. (In Russ.)
4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15> (accessed 09.01.2025) (In Russ.)
5. Belikov V.G. (2021). *Pharmaceutical Chemistry: Textbook in 2 Parts*. Moscow: MEDpress-Inform. 616 p. (In Russ.)
6. Budnikov G.K., Maistrenko V.N., Vyaselev M.R. (2003). *Fundamentals of Modern Electrochemical Analysis*. Moscow: Mir; Binom. 592 p. (In Russ.)
7. Ferraz B.R.L., Guimarães T., Profeti D., Profeti L.P.R. Electrooxidation of sulfanilamide and its voltammetric determination in pharmaceutical formulation, urine and human serum on glassy electrode. *J. Pharm. Anal.* 2018;8(1):55-59. DOI: 10.1016/j.jpha.2017.10.004.
8. Mukundwi V.T., Ivanovskaya E.V., Ligostaev A.V. Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89. (In Russ.)
9. Belenky L.I., Bzhezovsky V.M., Vlasova N.N. (1988). *Chemistry of Organic Sulfur Compounds. General Issues*. Moscow: Chemistry. 320 p. (In Russ.)
10. Zheligovskaya N.N., Chernyaev I.I. (1966). *Chemistry of Complex Compounds*. Moscow: Higher School. 387 p. (In Russ.)
11. Illarionova E.A., Syrovatsky I.P., Mitina A.E. (2022). *Thin-layer Chromatography and its use in Qualitative Analysis: Textbook*. Irkutsk: IGMU. 53 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Willard T. Mukundwi – Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0005-6654-7185.

Svetlana V. Terentyeva – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Departments of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University; Professor, Departments of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3566-2760.

Alexander V. Ligostaev – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

Elena A. Ivanovskaya – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry,

ный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

Ивановская Елена Алексеевна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

Кандалинцева Наталья Валерьевна – д-р хим. наук, доцент, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» Минпросвещения России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6022-934X.

Олейник Алена Сергеевна – канд. хим. наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» Минпросвещения России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-1113-6682.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

Natalia V. Kandalintseva – Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head, Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6022-934X.

Alena S. Oleynik – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-1113-6682.



Сравнительное исследование нейротоксического действия горькой алкогольной настойки Action Bitters и чистого алкоголя на префронтальную кору головного мозга крыс

Ч.А. Ойинбо¹, А.М. Эгой², Г. Морума¹

¹Университет дельты Нигера, Колледж медицинских наук, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, Нигерия

²Медицинский университет Байэлсы, штат Байэлса, Нигерия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Action Bitters (AB) – горькая алкогольная настойка на травах, активно употребляемая в Нигерии из-за своего выраженного общетонизирующего эффекта. Несмотря на ее широкое употребление, в литературе крайне мало сведений о ее влиянии на префронтальную кору головного мозга и когнитивные функции.

Ц е л ь . Изучить влияние AB и чистого алкоголя (ЧА) на префронтальную кору (ПФК) головного мозга молодых крыс-самцов на модели 4-дневного введения алкоголя в высоких дозах.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Эксперимент проводили на 15 крысах, которые случайным образом были разделены на три группы по пять крыс в каждой. Контрольная группа получала 5 г/кг разведенного диетически полноценного корма (ДПК) (50 об. %), вторая группа – 5 г/кг AB в ДПК и третья группа – 5 г/кг ЧА в ДПК. Для оценки влияния AB и ЧА на когнитивные функции были использованы тест распознавания новых объектов и тест для оценки спонтанного чередования (в установке Т-образный лабиринт для крыс). Также было проведено гистологическое исследование срезов, полученных из тканей префронтальной коры головного мозга крыс.

Р е з у л ь т а т ы . В группах животных, получавших AB и ЧА, были выявлены более низкие показатели времени распознавания новых объектов, процента чередований и индекса дискриминации в тесте распознавания новых объектов. Гистологическое исследование показало наличие дегенеративных изменений в тканях префронтальной коры у крыс указанных групп.

З а к л ю ч е н и е . Обе субстанции вызывали существенное нарушение когнитивных функций и нейродегенеративные изменения в ПФК, более выраженные при введении ЧА. Полученные результаты свидетельствуют о том, что чрезмерное употребление алкогольных напитков на травах также может наносить серьезный вред организму.

Ключевые слова: алкогольные напитки, нейродегенеративные изменения, префронтальная кора.

Образец цитирования: Ойинбо Ч.А., Эгой А.М., Морума Г. Сравнительное исследование нейротоксического действия горькой алкогольной настойки Action Bitters и чистого алкоголя на префронтальную кору головного мозга крыс // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):41-51. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-41-51

A comparative study of the neurotoxic effects of Action Bitters (an alcoholic beverage) and neutral-flavoured alcohol on the rat prefrontal cortex

C.A. Oyinbo¹, A.M. Eghoi², G. Moruma¹

¹Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, Bayelsa State, Nigeria

²Bayelsa Medical University, Bayelsa State, Nigeria

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Action Bitters (AB) is an alcoholic polyherbal preparation widely consumed in Nigeria because of the belief that it purportedly boosts energy and overall well-being. Despite its usage, there is little information on its effect on the prefrontal cortex (PFC) and cognitive functions.

Поступила в редакцию 08.01.2025
Прошла рецензирование 21.01.2025
Принята к публикации 24.01.2025

Автор, ответственный за переписку

Ойинбо Чарльз Айдемайз: Университет дельты Нигера, Колледж медицинских наук, штат Байэлса, о-в Вилберфорс, Нигерия.
E-mail: charles.oyinbo@ndu.edu.ng

Received 08.01.2025
Revised 21.01.2025
Accepted 24.01.2025

Corresponding author

Charles A. Oyinbo: Niger Delta University, College of Health Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria.
E-mail: charles.oyinbo@ndu.edu.ng

A i m . To examine the effects of AB and neutral-flavoured alcohol (NFA) on the PFC young adult male rats in a four-day binge alcohol exposure model.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . In this study, 15 rats were randomly divided into three groups of five rats each. The 1st group, control rats, were administered 5 g/kg of a diluted nutritionally complete meal (NCM, 50% v/v); the 2nd group of rats received 5 g/kg of AB in NCM, and the last, 3^d group – 5 g/kg of NFA in NCM. The novel object recognition and T-maze tests were employed to investigate the effect of both substances on cognitive functions. To assess potential neurodegenerative alterations, histological examinations were performed on PFC samples.

R e s u l t s . A lower exploration time for novel objects, percentage alternation, novel object discrimination indexes were revealed. The histological findings showed neurodegeneration in the PFC of AB and NFA feed rats.

C o n c l u s i o n . Our study indicated that both substances induced substantial cognitive impairment and neurodegeneration, with alcohol exhibiting a more pronounced effect. However, the findings suggested that the dangers of binge drinking may be also present in this herbal alcoholic product consumption.

Keywords: alcoholic beverages, neurodegeneration, prefrontal cortex.

Citation example: Oyinbo C.A., Eghoi A.M., Moruma G. A comparative study of the neurotoxic effects of Action Bitters (an alcoholic beverage) and neutral-flavoured alcohol on the rat prefrontal cortex. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):41-51. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-41-51

ВВЕДЕНИЕ

Чрезмерное потребление алкоголя является чрезвычайно серьезной проблемой мирового здравоохранения, поскольку им страдают лица любого возраста и пола [1]. Известно, что неумеренное потребление алкоголя вызывает неврологические и психические расстройства, такие как органическое поражение головного мозга, амнезия, расстройства сна, психозы (с судорожными припадками и без них) [2]. Негативные эффекты, вызываемые употреблением алкоголя, многочисленны, поэтому понимание природы нарушений мозговой деятельности, вызываемых алкоголем, и концентраций, при которых эти нарушения возникают, представляется крайне важной задачей.

В Нигерии алкогольные настойки на травах, известные как *bitters*, или биттеры, достаточно популярны, поскольку считается, что они обладают лечебными свойствами [3]. Это напитки обычно темного цвета с горьким, кисловатым или горько-сладким вкусом [3]. Чаще всего они употребляются в качестве общетонизирующего средства или аперитива до или после еды; считается, что они стимулируют пищеварение, повышают аппетит и устраняют тяжесть в желудке. Алкогольные настойки на травах также обладают свойствами детоксикантов и иногда используются для облегчения похмельного синдрома [4]. В Нигерии представлены несколько популярных марок алкогольных настоек на травах, например: Action Bitters (AB), Alomo Bitters, Orijin Bitters и Yoyo Bitters [3]. Эти

INTRODUCTION

Chronic alcohol consumption has been reported to be a serious public health concern, as it impacts the health of individuals of varying age and sex [1]. Chronic use of alcohol and alcoholic beverages has been widely acknowledged to cause neurological and mental disorders, such as organic brain damage, memory loss, somnopathy, and psychosis, with or without seizures [2]. The deleterious effects of alcohol are numerous, thus, understanding the structural damages caused by alcohol on the brain and the concentrations at which alcohol induces such damages are very important.

In Nigeria, alcoholic polyherbal preparations known as bitters are commonly consumed due to the common belief in their purported multiple medicinal properties [3]. They are usually characterized by a dark colour as well as bitter, sour, or bittersweet taste [3]. Bitters are used as tonics or aperitifs before or after meals; and are believed to stimulate digestion, improve appetite, and relieve stomach discomfort. Bitters are also thought to have detoxifying properties, and are sometimes used as a remedy for hangover [4]. There are several popular brands of bitters in Nigeria, such as Action Bitters (AB), Alomo Bitters, Orijin Bitters, and Yoyo Bitters, among others [3]. These brands often market their products as herbal supplements that can boost energy, enhance vitality, and improve overall well-being. These brands contain varying quantity of alcohol, hence, their excessive consumption may have negative health effects [3]. These bitters contain 30 to 45% alcohol – large enough for progres-

марки зачастую позиционируются как фитодобавки, повышающие энергию, жизненный тонус и в целом способствующие улучшению состояния здоровья. Перечисленные настойки на травах имеют достаточно высокое содержание алкоголя (30–45 %), поэтому их чрезмерное употребление может вызывать негативные эффекты и приводить при систематическом неумеренном употреблении к развитию алкогольной зависимости [3, 4].

AB выпускается компанией Intercontinental Distillers Limited (штат Огун, Нигерия). Это травяной экстракт с высоким содержанием алкоголя, насыщенно темного цвета, с горьковато-сладким вкусом и приятным ароматом. Обычно употребляется в качестве общетонизирующего средства или афродизиака [3, 4]. В состав AB входят: *Symphonia globulifera*, *Garcinia kola*, *Tetrapleura tetraptera*, *Lannea welwitschii*, деминерализованная вода, этиловый спирт и ароматизатор со вкусом брэнди, а также такие соединения растительного происхождения, как алкалоиды, флавоноиды, танины, фенолы, карденолиды, флобатанины и хиноны [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние AB и чистого алкоголя (ЧА) на префронтальную кору (ПФК) головного мозга и когнитивные функции молодых крыс-самцов стока Sprague Dawley.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Пятнадцать молодых крыс-самцов стока Sprague Dawley массой 150–180 г были доставлены и содержались в клетках в лаборатории кафедры анатомии человека факультета базовых медицинских наук (ФБМН) Университета дельты Нигера (УДН). Крысы проходили акклиматизацию в течение 2 нед при неограниченном доступе к сухому гранулированному корму, кроме периода непосредственного эксперимента, когда животным вводили алкоголь (в соответствии с моделью запойного алкоголизма). Сухой корм убирали на 4 дня введения алкоголя в высоких дозах, но вода оставалась в доступе. Животные содержались в помещении с комнатной температурой при 12-часовом цикле дня и ночи. Все манипуляции проводились в соответствии с требованиями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных и были одобрены этическим комитетом ФБМН УДН [6].

Дизайн исследования. Пятнадцать крыс были случайным образом распределены в

состояние алкогольного расстройства (AUD) у привычных или хронических пользователей [4].

AB is a product of Intercontinental Distillers Limited, Ogun State, Nigeria. It is a wine-coloured herbal extract, a full-bodied spirit with a slight bittersweet and appetising aroma. It is consumed mainly for its restorative and aphrodisiac effect [3, 4]. The ingredients in AB are: *Symphonia globulifera*, *Garcinia kola*, *Tetrapleura tetraptera*, *Lannea welwitschii*, demineralised water, ethyl alcohol, and brandy flavour. Documented phytochemical constituents of AB are alkaloids, flavonoids, tannins, phenols, cardenolides, phlobatannins and quinones [5].

AIM OF THE RESEARCH

To examine the effects of AB and neutral-flavoured alcohol (NFA) on histology and cognition in young adult male Sprague Dawley rats.

MATERIALS AND METHODS

Animals. Fifteen young adult male Sprague Dawley (SD) rats weighing 150–180 g were procured and housed in cages at the Department of Human Anatomy Research Lab, Faculty of Basic Medical Sciences (FBMS), Niger Delta University (NDU). They were acclimated for two weeks and allowed unlimited access to pelleted chow and water, except during ethanol exposure (to induce the binge-alcohol exposure model of AUD). Food was withheld during the four-day exposure to alcohol, but water remained readily available. They were maintained at ambient temperature of 12-hour light/dark cycle. All techniques utilised in this investigation were consistent with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and approved by the FBMS Research Ethics Committee, NDU [6].

Experimental design. In this study, 15 rats were randomly divided into three groups of five rats each. The control group received a nutritionally complete meal (NCM) consisting of 5 g/kg of Vita Milk (Ghana), diluted to 50% v/v. This diet was administered via an oro-gastric gavage tube, following a known protocol [7]. In contrast, the rats in AB and NFA groups received a modified NCM, supplemented with either AB (25% w/v) or neutral-flavoured ethanol (25% w/v), respectively. The treatments were administered at a dose of 5 g/kg, diluted to 50% v/v in the NCM [7]. Treatment administration was standardised across all groups. Each rat received three treatments per day, spaced evenly apart at 6 am, 2 pm, and 10 pm. This treatment regimen was maintained for four days. Cognitive assessments of the rats were conducted on the fourth day.

3 группы по 5 животных в каждой. Контрольная группа получала 5 г/кг диетически полноценного корма (ДПК) (Vita Milk (Ghana)), разведенного до уровня 50 об. %, который вводили через желудочный зонд по протоколу, описанному в [7]. Животные других двух групп получали модифицированный ДПК – с добавлением АВ (соотношение масса/объем 25 %) или ЧА (соотношение масса/объем 25 %) соответственно в дозе 5 г/кг, разведенного до уровня 50 об. % [7]. Введение ДПК и модифицированного ДПК было стандартным во всех группах: каждому животному вводили субстанцию ежедневно в 6:00, 14:00 и 22:00 в течение 4 сут. Оценка когнитивных функций проводилась на 4-е сутки.

Тест распознавания новых объектов (ТРНО). ТРНО проводили по методике, описанной в [1, 8], в установке из поливинилхлорида размерами 60×60×45 см. После трехдневного периода адаптации крысам предъявляли 2 одинаковых объекта в течение 5 мин (тренировка). Через 24 ч (тест) 1 объект заменяли новым, отличающимся от ранее предъявленного объекта размером, формой и цветом. Время различения (ВР) для каждого объекта регистрировалось в течение 3 мин. Для оценки опознающей памяти рассчитывали индекс дискриминации (ИД) [(ВР нового объекта – ВР известного объекта / Общее время различения)]. Положительные значения индекса свидетельствовали о возможности различения новых объектов. Установку для тестирования и предъявляемые объекты обрабатывали 70% этиловым спиртом в ходе эксперимента.

Тест «Т-лабиринт». Поведение спонтанного чередования оценивали в установке «Т-образный лабиринт» (стартовый рукав 60×10 см, боковые рукава 40×10 см) [9]. Каждую крысу трижды помещали в лабиринт. Первые два захода считали одним, установочным. В каждый заход в лабиринт животное помещали у входа в стартовый рукав и позволяли исследовать в течение 3 мин боковые рукава. Как только крыса заходила в боковой рукав (всеми 4 лапами), вход в противоположный боковой рукав закрывался в течение 30 с. Затем крысу вновь помещали в исходное положение – у входа в стартовый рукав. Правильным считался выбор альтернативного бокового рукава при повторном помещении крысы в лабиринт. Затем рассчитывали индекс (процент чередований), характеризующий пространственную рабочую память, как число правильных чередований, поделенное на количество заходов в лабиринт, умноженное на 100 %. Установку для тестирования обрабаты-

Novel object recognition (NOR) test. The NOR test was conducted as previously described [1, 8]. Briefly, testing was conducted using a 60×60×45 cm open-field polyvinyl chloride vessel. After a 3-day habituation period, rats were exposed to two identical objects for 5 min (training). Twenty-four hours later (testing), an object known to the rats was replaced with an unfamiliar object, differing in size, shape, and colour. Exploration time for each object was recorded over 3 min. A discrimination index [(novel object exploration time – familiar object exploration time)/total exploration time] was calculated to assess recognition memory; positive values indicating predilection for the novel object. The vessel and all objects were cleaned with 70% ethanol between trials.

T-maze (TM) test. Spontaneous alternation (SA) behaviour was assessed using a T-maze (60×10 cm start arm, 40×10 cm goal arms) [9]. Each rat completed three runs; the first two runs constituted a single trial (set). In each run, the rat was introduced at the start arm and allowed three minutes to explore the goal arms. Once the rat entered a goal arm (all four paws inside), the opposite goal arm was blocked for 30 seconds before the rat was re-introduced to the start arm for the next run within that set. A correct response was scored if the rat selected a different goal arm on the second run. The alternation percentage, an index of spatial working memory, was estimated as the number of correct alternations divided by the total number of sets, multiplied by 100%. The maze was cleaned with 70% ethanol before the rats entered the maze.

Animal sacrifice and brain collection. After the experimental period of 4 days, the rats were sacrificed humanely by cervical dislocation [10]. Afterwards, their brains were dissected out and fixed with 10% phosphate-buffered formalin for 2 days, thereafter processed for histopathological examination.

Histopathological study. Randomly selected tissue sections from each group were stained with hematoxylin-eosin and evaluated. The representative sections ($n = 5$ per group) were examined, and degenerating neurons (DN) were identified in the manner previously described [11]. DNs were counted, and histopathologic changes in the grey matter (GM) of the prefrontal cortex (PFC) were scored on a six-point semiquantitative scale. No lesion in the GM = 0, 1–5 DN = 1, 5–10 DN = 2, more than 10 DN = 3; modest vacuolation plus 5–10 DN = 4; mild vacuolation plus 5–10 = 5, and significant vacuolation plus more than 10 DN = 6. The final score,

вали 70% этиловым спиртом перед каждой новой серией эксперимента.

Выведение животных из эксперимента и получение материала для гистопатологического исследования. После 4 сут, в течение которых проводилась описанная стадия исследования, животных выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации [10]. Затем иссекали мозг и помещали его в 10% нейтральный буферный раствор формалина на 2 сут для дальнейшего проведения гистопатологического исследования.

Гистопатологическое исследование. В случайном порядке выбранные из каждой группы срезы ткани головного мозга окрашивали гематоксилином и эозином и изучали. В выбранных срезах (5 из каждой группы) определяли наличие нейронов, подвергшихся дегенеративным изменениям (ДН), по описанной в [11] методике. Подсчитывали количество ДН и оценивали гистопатологические изменения в сером веществе ПФК по 6-балльной полуколичественной шкале: 0 баллов – отсутствие изменений в сером веществе; 1 балл – 1–5 ДН; 2 балла – 5–10 ДН; 3 балла – больше 10 ДН; 4 балла – незначительная вакуолизация и 5–10 ДН; 5 баллов – вакуолизация средней степени и 5–10 ДН; 6 баллов – выраженная вакуолизация и более 10 ДН. Затем для каждой группы рассчитывали индекс нейродегенерации (ИДг) как среднюю оценку по группе. Исследование проводили при увеличении $\times 400$.

Статистический анализ. Полученные результаты были проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и *post-hoc* теста Тьюки для множественных сравнений. Результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для анализа использовали программу GraphPad Prism.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поведение спонтанного чередования. Результаты оценки поведения спонтанного чередования для контрольной группы и групп АВ и ЧА представлены на рис. 1. Наиболее высокие значения этого показателя отмечались в контрольной группе, затем в группе АВ, самые низкие значения – в группе ЧА. Процент спонтанных чередований в группах АВ и ЧА ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) был значимо ниже в сравнении с контрольной группой.

Индекс дискриминации новых объектов. На рис. 2 представлена диаграмма распре-

the neurodegenerative index (NDI) for each group were calculated by averaging the scores of all parts in that group. The evaluation was performed at magnification $\times 400$.

Statistical analysis. The data were analysed using one-way ANOVA, with Tukey's *post-hoc* test for multiple comparisons. The results were expressed as mean $\pm$ SD. A p value $< 0,05$ was deemed significant. GraphPad Prism 5 was utilised for the analysis.

RESULTS

Spontaneous alternation. SA evaluation showed the mean alternation score for control, AB and NFA groups (Fig. 1). The control group had the highest mean SA percentage, followed by the AB group, and finally the NFA group. SA percentage in AB and NFA groups was significantly lower (at $p < 0,05$ and $p < 0,01$, respectively) as compared to the control group.

Novel object discrimination index (NODI). The boxplot represents the distribution of NODI values for rats in control, AB, and NFA groups during the NOR test (Fig. 2). The discrimination index values were lower for AB group and NFA group when compared with control rats ($p < 0,05$ and $p < 0,01$, respectively). Results showed that both control and AB animals exhibited a positive discrimination index (i.e. index above zero line), however, rats, treated with AB, spent lesser time with the novel objects and had a lower discrimination index ($p < 0,05$) than control animals. There was also a significant difference in discrimination indexes between AB and NFA groups ($p < 0,05$).

Qualitative behavioural findings. Rats, treated with AB, showed reduced motor activity and anxiety compared to the NFA group (Table 1). The rats, treated with NFA, however, were agitated, hence displayed both increased anxiety and locomotor activity compared to AB rats. This may be attributed to the phytochemicals in AB.

Histopathological findings. Histopathological findings in the PFC of rats of the control, AB, and NFA groups are shown in Fig. 3. Sections of the control group (panel A) revealed normal architecture with numerous apparently healthy cells. The sections of rats, exposed to AB (panel B), however, showed many DN with nuclear condensation (white arrows) and necrotic neurons (black arrows). Cortex of the NFA feed rats (panel C) showed numerous DN, like those seen in the AB animals. Statistically significant differences for NDI ($p < 0,05$) between the control group and the AB and NFA groups were revealed (panel D). However, AB vs NFA showed no statistically significant differences.

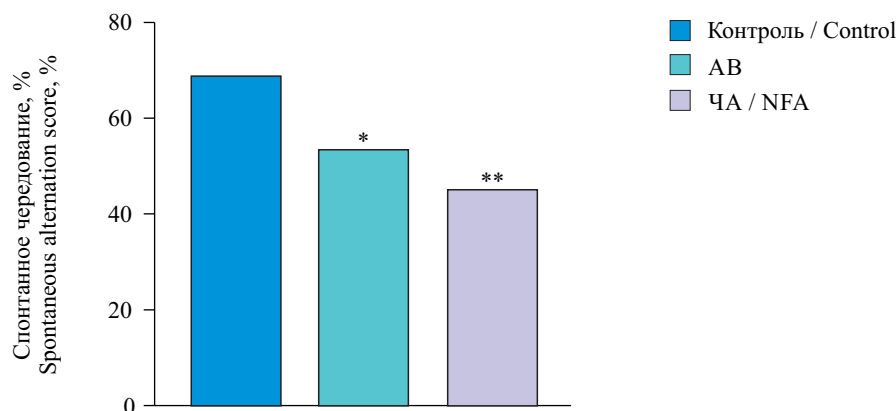


Рис. 1. Процент спонтанного чередования в тесте «Т-лабиринт» в группах исследования. В группах АВ и ЧА значимое отличие от контрольной группы – $p < 0,05$ (*) и $p < 0,01$ (**) соответственно (АВ – Action Bitters; ЧА – чистый алкоголь)

Fig. 1. Percentage of spontaneous alternation in the T-maze test for control, AN and NFA groups. AB was significantly different from control at $p < 0,05$ (*), while NFA was significant at $p < 0,01$ (**) (AB – Action Bitters; NFA – neutral-flavoured alcohol)

деления значений ИД для контрольной группы и групп АВ и ЧА. Значения ИД были ниже в группах АВ и ЧА ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Результаты показывают, что животные как контрольной, так и группы АВ имели положительные значения ИД (выше нулевого уровня), однако животные, получавшие АВ, меньше времени тратили на исследование новых объектов, а ИД в их группе был ниже в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Значимые различия ИД были выявлены между группами АВ и ЧА ($p < 0,05$).

Поведение животных. Крысы, получавшие АВ, демонстрировали меньшую двигательную активность и тревожность в сравнении с груп-

DISCUSSION

The present study investigated the behavioural and neurodegenerative effects of AB and NFA on SD rats using a four-day binge substance exposure model. Our findings provided insights on the influence of these substances on cognitive function, behavioural performance, and brain tissue. The NOR and T-maze analyses demonstrated significant cognitive impairment in rats, exposed to both AB and NFA. Both NOR and T-maze test revealed significant decrease in the exploration time of the novel object in both substance-exposed groups versus control rats. Our study also revealed that the decrease was more remarkable in the NFA-treated group compared with AB-exposed rats

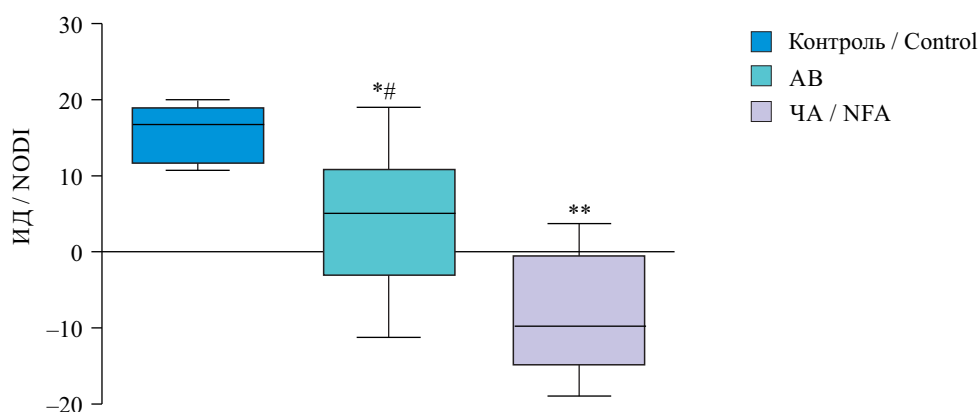


Рис. 2. Сравнительный анализ ИД новых объектов в группах исследования по результатам теста распознавания новых объектов. ИД в группах АВ и ЧА значимо отличается от контрольной: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ соответственно. Значимые различия между группами АВ и ЧА (* $p < 0,05$)

(ИД – индекс дискриминации; АВ – Action Bitters; ЧА – чистый алкоголь)
Fig. 2. Comparative analysis of the novel object discrimination index (NODI) in groups during the novel object recognition test. AB and NFA animals showed significant differences from control ones: * $p < 0,05$ and ** $p < 0,01$, respectively. And also, there was a significant difference between AB and NFA (* $p < 0,05$) (AB – Action Bitters; NFA – neutral-flavoured alcohol)

Таблица 1. Поведение животных групп АВ и ЧА**Table 1.** Qualitative behavioural parameters observed in AB- and NFA-exposed rats

Показатель / Parameter	АВ	ЧА / NFA
Двигательная активность / Locomotor activity	Снижена / Decreased	Повышена / Increased
Настроение / Mood	Спокойное / Calmed	Возбужденное / Agitated

Примечание. АВ – Action Bitters; ЧА – чистый алкоголь.

Note. AB – Action Bitters; NFA – neutral-flavoured alcohol.

пой ЧА (табл. 1). Крысы группы ЧА были более возбужденными, что свидетельствует о повышенном уровне тревожности и двигательной активности в сравнении с группой АВ – это может быть связано с наличием в АВ биологически активных веществ растительного происхождения.

(Fig. 1 and 2). Studies have shown, that a decrease in exploration time in both tests indicated impaired recognition memory, since normal rats have a natural tendency for exploration [9, 12].

Our study also revealed that a decreased exploration time in both AB and NFA groups was also asso-

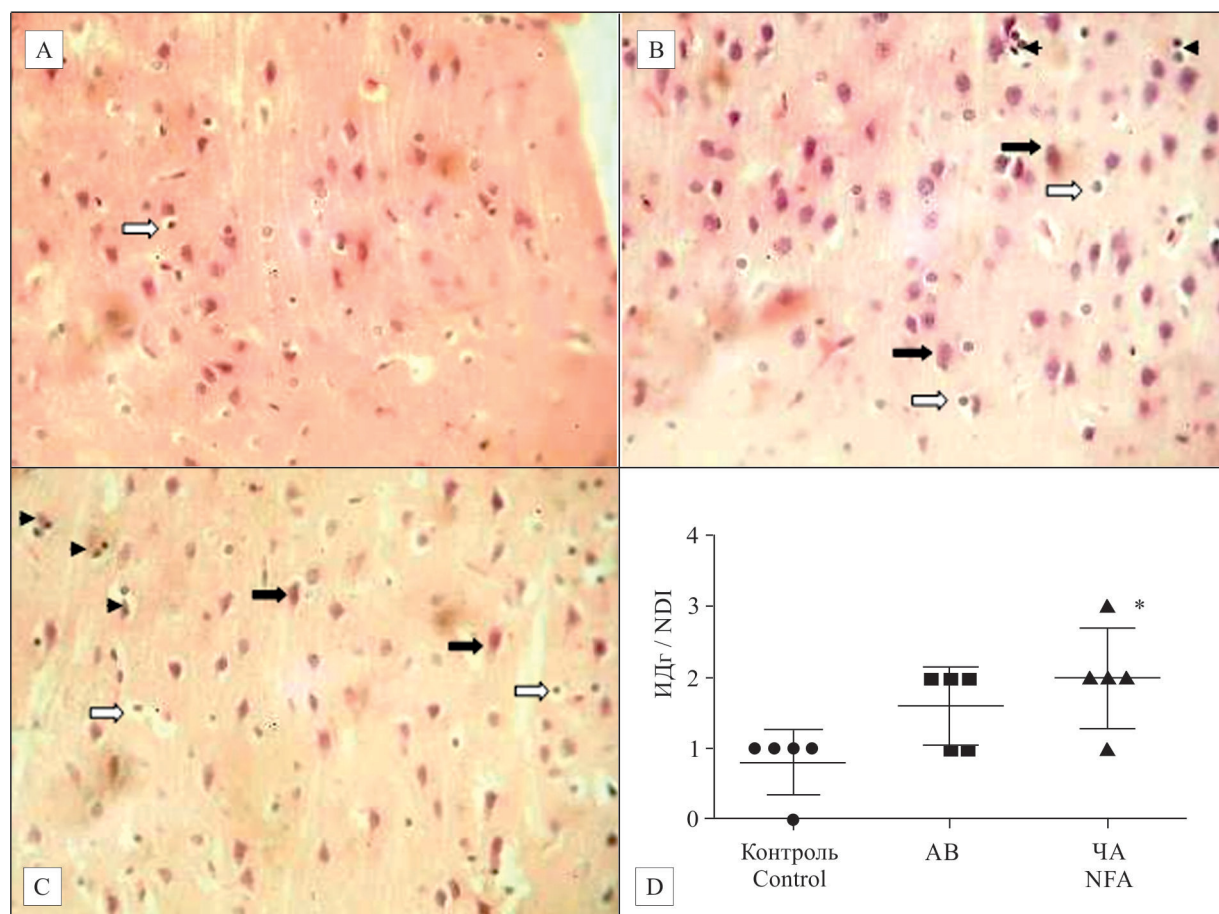


Рис. 3. Образцы контрольной группы (А), группы АВ (В) и группы ЧА (С). Клетки с признаками дегенеративных изменений и некроза (черные стрелки), конденсации ядер (белые стрелки), вероятными признаками нейронального апоптоза и некроза (черные стрелки) и фрагментации ядра (черные наконечники). Значимые различия ИД между контрольной группой и группами АВ и ЧА ($p < 0,05$), но не между АВ и ЧА (ИДг – индекс дегенерации; АВ – Action Bitters; ЧА – чистый алкоголь)

Fig. 3. Representative sections of control (A), AB (B), and NFA (C) groups, showing degenerating and necrotising cells (black arrows), nuclear condensation (white arrows), probably apoptotic neurons, necrotised neurons (black arrows), and nuclear fragmentation (black arrowheads). NDI (D) for the NFA group was significant ($*p < 0.05$) compared to control. But there was no significant difference between the NDIs of AB and NFA groups (AB – Action Bitters; NFA – neutral-flavoured alcohol; NDI – neurodegenerative index). Magnification $\times 400$. Stained with hematoxylin and eosin

Гистопатологическое исследование.

Результаты гистопатологического исследования образцов контрольной группы и групп АВ и ЧА представлены на рис. 3. Как видно из рис. 3, А, клеточная структура образцов контрольной группы без изменений, наблюдается значительное число неизмененных клеток. В образцах группы АВ (рис. 3, В), напротив, выявляется значительное количество ДН с признаками конденсации ядер (белые стрелки) и некроз нейронов (черные стрелки). Кора крыс группы ЧА (рис. 3, С) включает значительное количество ДН, что характерно и для группы АВ. Выявлены статистически значимые различия ИДг ($p < 0,05$) между контрольной группой и группами АВ и ЧА, тогда как между группами АВ и ЧА статистически значимых различий не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило влияние АВ и ЧА на когнитивные функции и префронтальную кору крыс стока Sprague Dawley при 4-дневном моделировании запойного потребления алкоголя. Полученные результаты дополняют представления о характере влияния изучаемых субстанций на когнитивные функции, поведение и кору головного мозга. ТРНО и тест «Т-лабиринт» продемонстрировали значительное когнитивное снижение у крыс групп АВ и ЧА. В ходе обоих тестов выявлено значительное уменьшение времени различения нового объекта в группах АВ и ЧА. Наше исследование показало, что снижение данного показателя было более выраженным в группе ЧА по сравнению с группой АВ (см. рис. 1 и 2). Известно, что уменьшение времени различения нового объекта, выявляемое в ТРНО и тесте «Т-лабиринт», свидетельствует о нарушениях опознающей памяти, поскольку исследовательское поведение является инстинктивным для крыс [9, 12].

Наше исследование показало, что уменьшение времени различения нового объекта в группах АВ и ЧА также ассоциировано со снижением процента спонтанного чередования (см. рис. 1 и 2). Снижение этого показателя, наблюдаемое как в группе АВ, так и ЧА, можно рассматривать как нарушение в поведении выбора рукавов, что свидетельствует о нарушении механизмов пространственной памяти [13]. Полученные результаты согласуются с данными, свидетельствующими о том, что высокие значения спонтанного чередования говорят о нормальном функционировании механизмов пространственной памяти [9, 14–16]. Наше исследование показало, что ИД

связано с более низким процентом СА (Fig. 1 and 2). The reduced SA percentage observed in both rat groups could be interpreted as a decrease in tendency of rat to alternate between arms, which is indicative of spatial memory impairment [13]. The result is in line with the previous studies which showed that high percentage of SA was indicative of good spatial memory [9, 14–16]. Our study showed that the NODI was significantly lower for both substance-exposed rats compared to the control animals. Although the NODI was lower for both groups, AB-induced rats exhibited a higher NODI compared with NFA-treated rats. Higher indexes for AB rats meant that these rats spent significantly more time with the novel objects compared to NFA-treated animals. This is indicative of lesser cognitive impairment in the AB group compared to the NFA group. These findings are consistent with earlier researches that found cognitive deficits after alcohol intake [17–19]. The cognitive deficits observed in the present study may be attributed to the neurotoxic effects of AB and NFA on brain regions, involved in memory and cognition, such as the hippocampus and prefrontal cortex [17, 20]. Furthermore, histological examination of brain tissues revealed significant neuronal damage in the PFCs (Fig. 3) of rats, exposed to both substances. The PFC is a crucial region for executive function, decision-making, and cognitive control [21]. The detected alteration or damage (Fig. 3) in this region may explain the cognitive impairments seen in the behavioural tests.

The present study found that the severity of cognitive impairments and neurodegeneration was more pronounced in the NFA-feed rats compared to the AB-feed ones. This suggests that, although AB may have some negative effects, it may be less neurotoxic than NFA, presumably due to its herbal constituents [3, 4]. Our result is in line with other research that documented the neuroprotective benefits of some botanical remedies [22, 23]. The present study also observed significant changes in behaviour of animals in both experimental groups. The locomotor activity was decreased in the AB group, while it was increased in the NFA group (Table 1). This suggests that AB may have a calming or euphorising effect, while NFA retained its stimulatory effect. However, both substances modified the behavioural patterns which indicates, perhaps arguably, a serious impact on emotional well-being, supported indirectly by the significant neurodegeneration caused by both substances (Fig. 3). The findings of this study have significant implications for human brain health and substance use disorders. Alcohol is a widely used substance that can have detrimental effects on brain

был статистически значимо ниже в группах АВ и ЧА в сравнении с контрольной группой, но в группе АВ он был выше, чем в группе ЧА. Более высокие значения ИД в группе АВ показывают, что животные этой группы больше времени тратят на исследование новых объектов по сравнению с животными группы ЧА. Это свидетельствует о меньшем нарушении когнитивных функций у животных группы АВ по сравнению с группой ЧА и согласуется с полученными ранее данными о развитии когнитивного дефицита после употребления алкоголя [17–19]. Когнитивный дефицит, выявленный у крыс в нашем эксперименте, может быть ассоциирован с нейротоксическим влиянием АВ и ЧА на регионы мозга, ответственные за память и распознавание, такие как гиппокамп и префронтальная кора [17–19]. Более того, гистологическое исследование образцов ткани мозга выявило значительное повреждение нейронов в префронтальной коре (см. рис. 3) крыс, получавших АВ и ЧА. Префронтальная кора является крайне значимым регионом, ответственным за целенаправленную деятельность, принятие решений и управление когнитивными процессами [21]. Выявленные в ходе гистологического исследования изменения в этом регионе могут объяснять когнитивные нарушения, которые наблюдались в поведенческих тестах.

Настоящее исследование показало, что когнитивные и нейродегенеративные нарушения были более выражены в группе ЧА по сравнению с АВ. Это свидетельствует о том, что АВ оказывает негативное влияние на организм крыс, но это влияние менее выражено, вероятно, из-за наличия ряда фитокомпонентов [3, 4]. Наши результаты согласуются с данными других исследований о нейропротективном эффекте ряда лекарственных препаратов растительного происхождения. Проведенное нами исследование также показало значительные изменения в поведении крыс, получавших АВ и ЧА. Двигательная активность была снижена в группе АВ и, напротив, увеличена в группе ЧА (см. табл. 1), что может свидетельствовать о наличии у АВ релаксирующего или эйфоризирующего эффекта, а у ЧА – стимулирующего. Однако обе субстанции изменяют модели поведения, что так или иначе указывает на их негативное воздействие на эмоциональную сферу и косвенно подтверждается наличием значимых нейродегенеративных изменений, вызванных АВ и ЧА (см. рис. 3). Полученные нами данные дополняют наши представления о нормальном функционировании мозга человека

health, particularly in cases of chronic and excessive consumption [17].

CONCLUSION

The present study suggests that binge consumption of АВ, an herbal alcoholic beverage, may have some negative effects on cognitive function and brain tissue, although it may be less neurotoxic than NFA of the same strength.

Authors' contributions

C.A. Oyinbo: conceptualization, methodology, investigation, result analysis and writing.

A.M. Eghoi: methodology, validation, result analysis and writing.

G. Moruma: conceptualization, methodology, investigation and result analysis.

All authors contributed to writing the final manuscript.

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

и расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, прежде всего алкоголя (вследствие его широкой распространенности), который оказывает крайне негативное влияние на работу мозга, особенно при неумеренном употреблении [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование подтверждает, что неумеренное потребление АВ, горькой алкогольной настойки на травах, может оказывать негативное влияние на когнитивные функции и головной мозг, хотя это влияние и менее выражено по сравнению с алкоголем той же крепости, но без растительных компонентов.

Вклад авторов

Ч.А. Ойинбо: концепция, методология, проведение исследования, анализ результатов и написание статьи.

А.М. Эгой: методология, валидация, анализ результатов и написание статьи.

Г. Морума: концепция, методология, проведение исследования и анализ результатов.

Все авторы принимали участие в написании окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jani B.D., McQueenie R., Nicholl B.I. et al. Association between patterns of alcohol consumption (beverage type, frequency and consumption with food) and risk of adverse health outcomes: a prospective cohort study // *BMC Med.* 2021;19(1):8. DOI: 10.1186/s12916-020-01878-2.
2. Nutt D., Hayes A., Fonville L. et al. Alcohol and the brain // *Nutrients.* 2021;13(11):3938. DOI: 10.3390/nu13113938.
3. Onugwu S.O., Ezugwu C.O., Odoh U.E., Onugwu A.L. Phytochemical, biochemical and biological evaluation of five herbal bitters sold in pharmacy shops in Eastern Nigeria // *J. Adv. Med. Pharmaceut. Sci.* 2021;23(9):1-11. DOI: 10.9734/jamps/2021/v23i930255.
4. Johnson J.T., Okafor E.O. Effects of various alcoholic bitters on the hepatological indices of albino Wistar rats // *Eur. J. Biomed. Pharmaceut. Sci.* 2021;8(8):293-298.
5. Waribo H.A., Edamisan E., Elekima I., Bartimaeus E.A.S. Effect of oral consumption of action bitters on renal indices of apparently healthy subjects in Port Harcourt Metropolis // *Asian J. Biochem. Gen. Mol. Biol.* 2021;9(3):14-19. DOI: 10.9734/ajbgmb/2021/v9i330217.
6. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. 2011. URL: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> (accessed 22/01/2025).
7. West R.K., Rodgers S.P., Leasure J.L. Neural perturbations associated with recurrent binge alcohol in male and female rats // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2021;45(2):365-374. DOI: 10.1111/acer.14529.
8. Fedosova E.A., Shatskova A.B., Sarkisova K.Yu. Ethosuximide increases exploratory motivation and improves episodic memory in the novel object recognition test in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2021;51(4):501-512. DOI: 10.1007/s11055-021-01097-z.
9. Tournier B.B., Barca C., Fall A.B. et al. Spatial reference learning deficits in absence of dysfunctional working memory in the TgF344-AD rat model of Alzheimer's disease // *Genes, Brain and Behavior.* 2021;20(5):e12712. DOI: 10.1111/gbb.12712.
10. Aguwa U.S., Eze C.E., Obinwa B.N. et al. Comparing the effect of methods of rat euthanasia on the brain of Wistar rats: Cervical dislocation, chloroform inhalation, diethyl ether inhalation and formalin inhalation // *J. Adv. Med. Medic. Res.* 2020;32(17):8-16. DOI: 10.9734/jammr/2020/v32i1730636.
11. Elmore S.A., Dixon D., Hailey J.R. et al. Recommendations from the INHAND apoptosis/necrosis working group // *Toxicol. Pathol.* 2016;44(2):173-188. DOI: 10.1177/0192623315625859.
12. d'Isa R., Comi G., Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation T-maze // *Sci. Rep.* 2021;11(1):21177.
13. Kim J., Kang H., Lee Y.B. et al. A quantitative analysis of spontaneous alternation behaviors on a Y-maze reveals adverse effects of acute social isolation on spatial working memory // *Sci. Rep.* 2023;13(1):14722.

REFERENCES

1. Jani B.D., McQueenie R., Nicholl B.I. et al. Association between patterns of alcohol consumption (beverage type, frequency and consumption with food) and risk of adverse health outcomes: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2021;19(1):8. DOI: 10.1186/s12916-020-01878-2.
2. Nutt D., Hayes A., Fonville L. et al. Alcohol and the brain. *Nutrients.* 2021;13(11):3938. DOI: 10.3390/nu13113938.
3. Onugwu S.O., Ezugwu C.O., Odoh U.E., Onugwu A.L. Phytochemical, biochemical and biological evaluation of five herbal bitters sold in pharmacy shops in Eastern Nigeria. *J. Adv. Med. Pharmaceut. Sci.* 2021;23(9):1-11. DOI: 10.9734/jamps/2021/v23i930255.
4. Johnson J.T., Okafor E.O. Effects of various alcoholic bitters on the hepatological indices of albino Wistar rats. *Eur. J. Biomed. Pharmaceut. Sci.* 2021;8(8):293-298.
5. Waribo H.A., Edamisan E., Elekima I., Bartimaeus E.A.S. Effect of oral consumption of action bitters on renal indices of apparently healthy subjects in Port Harcourt Metropolis. *Asian J. Biochem. Gen. Mol. Biol.* 2021;9(3):14-19. DOI: 10.9734/ajbgmb/2021/v9i330217.
6. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. 2011. URL: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> (дата обращения 22.01.2025).
7. West R.K., Rodgers S.P., Leasure J.L. Neural perturbations associated with recurrent binge alcohol in male and female rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2021;45(2):365-374. DOI: 10.1111/acer.14529.
8. Fedosova E.A., Shatskova A.B., Sarkisova K.Yu. Ethosuximide increases exploratory motivation and improves episodic memory in the novel object recognition test in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2021;51(4):501-512. DOI: 10.1007/s11055-021-01097-z.
9. Tournier B.B., Barca C., Fall A.B. et al. Spatial reference learning deficits in absence of dysfunctional working memory in the TgF344-AD rat model of Alzheimer's disease. *Genes, Brain and Behavior.* 2021;20(5):e12712. DOI: 10.1111/gbb.12712.
10. Aguwa U.S., Eze C.E., Obinwa B.N. et al. Comparing the effect of methods of rat euthanasia on the brain of Wistar rats: Cervical dislocation, chloroform inhalation, diethyl ether inhalation and formalin inhalation. *J. Adv. Med. Medic. Res.* 2020;32(17):8-16. DOI: 10.9734/jammr/2020/v32i1730636.
11. Elmore S.A., Dixon D., Hailey J.R. et al. Recommendations from the INHAND apoptosis/necrosis working group. *Toxicol. Pathol.* 2016;44(2):173-188. DOI: 10.1177/0192623315625859.
12. d'Isa R., Comi G., Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation T-maze. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21177.
13. Kim J., Kang H., Lee Y.B. et al. A quantitative analysis of spontaneous alternation behaviors on a Y-maze reveals adverse effects of acute social isolation on spatial working memory. *Sci. Rep.* 2023;13(1):14722.

14. Jordan J.T., Tong Y., Pytte C.L. Transection of the ventral hippocampal commissure impairs spatial reference but not contextual or spatial working memory // *Learn. Mem.* 2022;29(1):29-37. DOI: 10.1101/lm.053483.121.
15. Zhou Z., Kim K., Ramsey J.J., Rutkowski J.M. Ketogenic diets initiated in late mid-life improved measures of spatial memory in male mice // *Geroscience.* 2023;45(4):2481-2494. DOI: 10.1007/s11357-023-00769-7.
16. Memudu A.E., Adewumi A.E. Alpha lipoic acid ameliorates scopolamine induced memory deficit and neurodegeneration in the cerebello-hippocampal cortex // *Metab. Brain Dis.* 2021;36(7):1729-1745. DOI: 10.1007/s11011-021-00720-9.
17. Crews F.T., Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism // *Alcohol Alcohol.* 2009;44(2):115-127. DOI: 10.1093/alcac/agn079.
18. Lao Y., Hou L., Li J. et al. Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose-response meta-analysis // *Aging Clin. Exp. Res.* 2021;33(5):1175-1185. DOI: 10.1007/s40520-020-01605-0.
19. García-Baos A., Puig-Reyne X., García-Algar Ó., Valverde O. Cannabidiol attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure in a mice model // *Biomed. Pharmacother.* 2021;141:111813. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111813.
20. Hedayati-Moghadam M., Razazpour F., Pourfridoni M. et al. Ethanol's impact on the brain: a neurobiological perspective on the mechanisms of memory impairment // *Mol. Biol. Rep.* 2024;51(1):782. DOI: 10.1007/s11033-024-09748-3.
21. Friedman N.P., Robbins T.W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function // *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(1):72-89.
22. Dev P., Pathak A. Neuroprotective activities of medicinal plants and natural bioactive compounds // *Biopharmacological Activities of Medicinal Plants and Bioactive Compounds* / Dr. Ajeet Singh, Dr. Navneet (eds.). Nova Science Pub Inc, 2021. P. 49.
23. Kabra S., Priya T., Basu T. et al. A review study on herbal nutraceuticals: A leading edge in the treatment of neurological disorders with the help of medicinal plants // *J. Nat. Remed.* 2024;24(5):995-1004. DOI: 10.18311/jnr/2024/36026.
14. Jordan J.T., Tong Y., Pytte C.L. Transection of the ventral hippocampal commissure impairs spatial reference but not contextual or spatial working memory. *Learn. Mem.* 2022;29(1):29-37. DOI: 10.1101/lm.053483.121.
15. Zhou Z., Kim K., Ramsey J.J., Rutkowski J.M. Ketogenic diets initiated in late mid-life improved measures of spatial memory in male mice. *Geroscience.* 2023;45(4):2481-2494. DOI: 10.1007/s11357-023-00769-7.
16. Memudu A.E., Adewumi A.E. Alpha lipoic acid ameliorates scopolamine induced memory deficit and neurodegeneration in the cerebello-hippocampal cortex. *Metab. Brain Dis.* 2021;36(7):1729-1745. DOI: 10.1007/s11011-021-00720-9.
17. Crews F.T., Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 2009;44(2):115-127. DOI: 10.1093/alcac/agn079.
18. Lao Y., Hou L., Li J. et al. Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose-response meta-analysis. *Aging Clin. Exp. Res.* 2021;33(5):1175-1185. DOI: 10.1007/s40520-020-01605-0.
19. García-Baos A., Puig-Reyne X., García-Algar Ó., Valverde O. Cannabidiol attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure in a mice model. *Biomed. Pharmacother.* 2021;141:111813. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111813.
20. Hedayati-Moghadam M., Razazpour F., Pourfridoni M. et al. Ethanol's impact on the brain: a neurobiological perspective on the mechanisms of memory impairment. *Mol. Biol. Rep.* 2024;51(1):782. DOI: 10.1007/s11033-024-09748-3.
21. Friedman N.P., Robbins T.W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(1):72-89.
22. Dev P., Pathak A. Neuroprotective activities of medicinal plants and natural bioactive compounds. In Dr. Ajeet Singh, Dr. Navneet (eds.) *Biopharmacological Activities of Medicinal Plants and Bioactive Compounds*. Nova Science Pub Inc, 2021. P. 49.
23. Kabra S., Priya T., Basu T. et al. A review study on herbal nutraceuticals: a leading edge in the treatment of neurological disorders with the help of medicinal plants. *J. Nat. Remed.* 2024;24(5):995-1004. DOI: 10.18311/jnr/2024/36026.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ойинбо Чарльз Айдемайз – PhD, доцент, Университет дельты Нигера, Колледж медицинских наук, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, Нигерия. ORCID: 0000-0001-7911-1392.

Эгой Азибадия Милтон – PhD, доцент, Медицинский университет Байэлсы, штат Байэлса, Нигерия. ORCID: 0000-0003-0975-6173.

Морума Гезсеман – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, Колледж медицинских наук, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, Нигерия.

ABOUT THE AUTHORS

Charles Aidemise Oyinbo – PhD, Associate Professor, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, Bayelsa State, Nigeria. ORCID: 0000-0001-7911-1392.

Azibaediya Milton Eghoi – PhD, Assistant Professor, Bayelsa Medical University, Bayelsa State, Nigeria. ORCID: 0000-0003-0975-6173.

Gethsemene Moruma – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, Bayelsa State, Nigeria.

Анализ судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам в гражданском процессе

О.М. Кормилиная¹, С.Г. Шамовская¹, С.Б. Дорофеев², С.В. Савченко³

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический наркологический диспансер», Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время в России отмечается ежегодное увеличение количества возбужденных уголовных и особенно гражданских дел в связи с профессиональной деятельностью медицинских работников, что связано с ростом числа адвокатов, появлением «института независимых экспертиз» и страховых компаний, пытающихся возложить выплату компенсаций на врачей или лечебно-профилактические учреждения.

Цель. Анализ материалов судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам с целью выявления недостатков оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. Был проведен анализ материалов 23 судебно-медицинских экспертиз, выполненных в связи с гражданскими делами по исковым заявлениям об оказании медицинской помощи. Все судебно-медицинские экспертизы были комиссионными, для их производства, наряду с врачами – судебно-медицинскими экспертами, были привлечены квалифицированные врачи в соответствии со специализацией разбираемой клинической ситуации (акушеры-гинекологи, хирурги, травматологи и др.). Производство комиссионных судебно-медицинских экспертиз было осуществлено экспертной организацией, учрежденной Новосибирской областной ассоциацией врачей и имеющей соответствующую документацию на осуществление деятельности по оценке качества оказания медицинской помощи (лицензия и др.).

Результаты. В большинстве проанализированных случаев проведение экспертиз обусловлено претензиями истцов по поводу несвоевременной или ненадлежащей диагностики и лечения, а также отсутствия достоверной информации, предоставляемой родственникам о состоянии пациента. Во всех 23 случаях суд был в полной мере удовлетворен трактовкой и научной обоснованностью экспертных выводов, что послужило основой для принятия судебных решений. При рассмотрении выполненных экспертиз у судов не возникло непонимания или несогласия с содержанием выводов, ни один пункт не был поставлен под сомнение. В 96 % рассмотренных дел решением суда исковые требования истцов удовлетворены частично, в 4 % (одном деле) стороны пришли к заключению мирового соглашения. В 18 % на вынесенные судебные решения были поданы апелляционные жалобы как истцами, так и ответчиками, однако лишь в одном случае из четырех решение суда первой инстанции было изменено в части взыскания в пользу истца. В одном случае решение суда первой инстанции было отменено в части назначения медицинской организации штрафов. Одно исковое заявление рассматривалось кассационным судом, решение суда первой инстанции было оставлено без изменений.

Заключение. На основании проведенного анализа материалов судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам и литературных источников можно сделать вывод об отсутствии единого подхода в решении ряда вопросов на стыке медицины и юриспруденции. Для решения этих вопросов необходима разработка новых методологических подходов. Решение вопроса о причинении вреда здоровью в результате дефектов при оказании медицинской помощи может быть осуществлено только при наличии прямой причинно-следственной связи между действиями врача и неблагоприятным исходом у пациента.

Ключевые слова: экспертиза, правонарушения медицинских работников, гражданский процесс.

Образец цитирования: Кормилиная О.М., Шамовская С.Г., Дорофеев С.Б., Савченко С.В. Анализ судебно-медицинских экспертиз по «врачебным» делам в гражданском процессе // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):52-60. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-52-60

Поступила в редакцию 12.09.2024
Прошла рецензирование 09.10.2024
Принята к публикации 14.10.2024

Автор, ответственный за переписку
Савченко Сергей Владимирович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: dr.serg62@yandex.ru

Received 12.09.2024
Revised 09.10.2024
Accepted 14.10.2024

Corresponding author
Sergey V. Savchenko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dr.serg62@yandex.ru

An analysis of forensic examinations in civil medical “malpractice” cases

O.M. Kormilina¹, S.G. Shamovskaya¹, S.B. Dorofeev², S.V. Savchenko³

¹Novosibirsk Regional Clinical Narcological Dispensary, Novosibirsk, Russia

²City Outpatient Clinic No. 1, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Currently, in Russia there is an annual increase in the number of criminal and especially civil cases brought in connection with the professional activities of healthcare workers, which is associated with the growth in the number of lawyers, the emergence of the institution of independent examination and insurance companies trying to lay the compensation payments on physicians or healthcare facilities.

A i m . An analysis of forensic examinations in civil medical “malpractice” cases in order to identify defects in medical care providing.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An analysis of the materials of 23 forensic examinations in civil medical “malpractice” cases was performed. All forensic examinations were carried out by expert panels; for their performing, along with forensic medicine experts, qualified physicians were involved in accordance with the specialization of the clinical situation being examined (obstetricians-gynecologists, surgeons, traumatologists, etc.). The forensic examinations were carried out by an expert organization established by the Novosibirsk Regional Association of Physicians and having the appropriate authorization for the implementation of activities to evaluate the quality of medical care (license, etc.).

R e s u l t s . In most of the cases analyzed, the examinations were performed due to the plaintiffs’ claims regarding untimely or inadequate diagnostics and treatment, as well as the lack of reliable information provided to relatives about the patient’s condition. In all 23 cases, the court was satisfied with the interpretation and scientific validity of the expert opinions, which served as the basis for making judicial decisions. When considering the performed examinations, the courts did not have any misunderstandings or disagreements with the content of the conclusions; not a single point was called into question. In 96% of the cases considered, the plaintiffs’ claims were partially satisfied by the court; in 4% (one case), the parties came to a voluntary settlement. In 18% of cases, appeals were filed against the court decisions by both the plaintiffs and the defendants; however, only in one case out of four was the decision of the first-instance court changed in terms of recovery in favor of the plaintiff. In one case, the decision of the first-instance court was overturned in terms of imposing fines on a healthcare facility. One claim was considered by the cassation court, the decision of the first-instance court was left unchanged.

C o n c l u s i o n . Based on the analysis of materials of civil forensic examinations and the literature, it can be concluded that there is no unified approach to working out a number of problems at the intersection of medicine and jurisprudence. To settle these problems, it is necessary to develop new methodological approaches. The issue of personal injury due to defects in the provision of medical care can only be resolved if there is a direct cause-and-effect relationship between the physician’s actions and adverse outcome for a patient.

Keywords: examination, law violations of healthcare workers, civil proceeding.

Citation example: Kormilina O.M., Shamovskaya S.G., Dorofeev S.B., Savchenko S.V. An analysis of forensic examinations in civil medical “malpractice” cases. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):52-60. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-52-60

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития здравоохранения в России отмечается ежегодное увеличение количества возбужденных уголовных и в особенности гражданских дел в связи с профессиональной деятельностью медицинских работников [1–3]. Это связано со многими факторами, такими как увеличение количества адвокатов, специализирующихся на ведении «врачебных»

INTRODUCTION

Currently, the healthcare of the Russian Federation experiences an annual increase in the number of criminal and especially civil cases initiated in connection with the professional activities of healthcare workers [1–3]. This is due to many factors, such as an increase in the number of lawyers specializing in performing medical “malpractice” cases, the emergence of the institution of independent examination,

дел, появление «института независимых экспертиз», а также страховых компаний, пытающихся возложить выплату компенсаций на врачей или лечебно-профилактические учреждения. Кроме того, отмечена активизация части населения, не информированного в возможностях современной медицины [4, 5].

В случае возбуждения так называемых врачебных дел нельзя переоценить значение проводимых судебно-медицинских экспертиз, от выводов которых часто зависит профессиональная судьба врачей, оказывавших медицинскую помощь, и репутация лечебно-профилактического учреждения [6].

При производстве судебно-медицинской экспертизы в связи с профессиональной деятельностью медицинских работников в распоряжение судебно-медицинской экспертной комиссии предоставляются все необходимые материалы – гражданские дела, оригиналы медицинских документов, в которых отражено состояние здоровья пациента, в отношении которого проводится экспертиза. В материалах обязательно должны содержаться все данные о проведении диагностических и лечебных манипуляций, а в случае летального исхода – данные патологоанатомического исследования или судебно-медицинской экспертизы. Основной задачей проведения комиссионной судебно-медицинской экспертизы в случае «врачебных» дел является объективная оценка проведенных лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с действующими нормативными документами о порядке оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями и стандартами [7, 8].

Производство профессионально обоснованной судебно-медицинской экспертизы по делам, связанным с оказанием медицинской помощи, возможно при участии врачей-клиницистов, которые объективно могут провести оценку всех этапов диагностики патологии и проводимого лечения [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ материалов судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам с целью выявления недостатков оказания медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ материалов 23 судебно-медицинских экспертиз, выполненных в связи с гражданскими делами по исковым заявлениям об оказании медицинской помощи.

as well as insurance companies trying to lay the payment of compensation on physicians or healthcare facilities. In addition, there is an increase in the activity of a part of the population that is not informed about the possibilities of modern medicine [4, 5].

In the event of so-called medical “malpractice” cases, the importance of forensic examinations cannot be overestimated, the conclusions of which often determine the professional fate of the physicians who provided medical care and the reputation of a healthcare facility [6].

When proceeding a forensic medical examination in relation to the professional activities of healthcare workers, all necessary materials are provided to an expert panel – civil cases, original medical records that represent the health status of the patient under medical expert examination. The materials must necessarily contain all data on the diagnostics and treatment, and in the case of fatal outcome – data from post-mortem examination or forensic examination. The main task of forensic examination performed in an expert panel format in medical “malpractice” cases is an objective assessment of the therapeutic and diagnostic measures carried out in accordance with the current regulatory documents on the procedure for providing medical care, clinical recommendations and standards [7, 8].

The production of a professionally reasonable forensic examination in cases related to the providing medical care is possible with the participation of clinicians who can objectively assess all stages of the pathology diagnosis and treatment [8].

AIM OF THE RESEARCH

An analysis of forensic examinations in civil medical “malpractice” cases in order to identify disadvantages in providing medical care.

MATERIALS AND METHODS

An analysis of the materials of 23 forensic examinations carried out in connection with civil cases on medical “malpractice” claims was performed.

All forensic examinations were performed by expert panels. For their production, along with forensic medicine experts, qualified physicians were involved in accordance with the profile of the clinical situation under examination (obstetricians-gynecologists, surgeons, traumatologists, etc.). The production of forensic examinations in an expert panel format was carried out by an expert organization established by the Novosibirsk Regional Association of Physicians and having the appropriate allowance for the implementation of activities to evaluate the quality of medical care (license, etc.).

Все судебно-медицинские экспертизы были комиссионными. Для их производства, наряду с врачами – судебно-медицинскими экспертами, были привлечены квалифицированные врачи в соответствии с профилем разбираемой клинической ситуации (акушеры-гинекологи, хирурги, травматологи и др.). Производство комиссионных судебно-медицинских экспертиз было осуществлено экспертной организацией, учрежденной Новосибирской областной ассоциацией врачей и имеющей соответствующую документацию на осуществление деятельности по оценке качества оказания медицинской помощи (лицензия и др.).

На предварительном этапе проводилось изучение законодательных документов, регламентирующих правовые отношения врача и пациента. При изучении исследовательской части судебно-медицинских экспертиз обращали внимание на полноту изложения первичной медицинской документации, включая данные клинико-лабораторных исследований, на основе которых проводилась диагностика и определение основной нозологической единицы, послужившей причиной госпитализации. При летальных исходах проводилась оценка оформления заключительного клинического диагноза и наличия его рубрик, а также внесения значимых медицинских манипуляций и оперативных вмешательств, выполненных пациенту. В этих случаях также подробно изучали данные, касающиеся морфологических изменений, выявленных на аутопсии и при микроскопическом исследовании органов и тканей, в протоколах патологоанатомического исследования или Заключении эксперта. Оценивали правильность проведения сопоставлений заключительного клинического и морфологического диагнозов. Кроме того, оценивались сведения, касающиеся служебных и министерских проверок на предварительных этапах рассмотрения «врачебных» дел по результатам жалоб родственников.

При выполнении работы использовались аналитический и статистические методы исследования. Учитывая, что распределение большей части полученных данных было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе материалов судебно-медицинских экспертиз было выявлено, что чаще их проведение было связано с гражданскими делами в случаях оказания медицинской помощи опери-

At the preliminary stage, the legislative documents regulating the legal relations between a physician and a patient were studied. When studying the investigatory part of forensic examinations, attention was paid to the completeness of the presentation of the primary care medical records, including the data on clinical investigation and laboratory tests, on the basis of which the diagnosis was made and the main nosology determined, that caused hospitalization. In cases of fatal outcomes, an assessment of the presentation of the final clinical diagnosis and the presence of its headings, as well as the input of the data on significant medical manipulations and surgical interventions undergone by a patient, were made. In these cases, the data on morphological changes, revealed during autopsy and microscopic examination of organs and tissues, in the pathological examination reports or the Expert Witness Testimony, were also studied in detail. The correctness of the comparison of the final clinical and morphological diagnoses was assessed. In addition, the data on official and ministerial inspections at the preliminary stages of medical “malpractice” cases based on the results of relatives’ complaints were assessed.

Analytical and statistical methods were used. Taking into account that the distribution of most of the obtained data was different from normal, methods of non-parametric statistics were used.

RESULTS AND DISCUSSION

When analyzing the materials of forensic medical examinations, it was found that they were most often performed in connection with civil claims on providing medical care by operating medical specialists – surgeons (30.5%), obstetricians-gynecologists (21.7%) and traumatologists-orthopedists (17.5%). In addition, examinations were carried out regarding the provision of medical care by general practitioners (13.0%), neurologists (13.0%), pediatricians, dentists, psychiatrists, infectious disease specialists and emergency physicians (4.3%).

The main reasons for considering medical “malpractice” cases in civil proceedings according to the data on statements of claim, were various cases of providing medical care, when there was a need, in the opinion of the plaintiffs, for compensation for non-pecuniary damage.

During the analysis of the case materials, the main plaintiff claims were identified, which served as the reason for initiating civil proceedings and assigning forensic examinations. In most cases, in plaintiffs’ opinion, inadequate diagnostics of the disease (injury) (59,6% of cases) was conducted and, accordingly, the clinical diagnosis was made untimely

рующими медицинскими специалистами – хирургами (30,5 %), акушерами-гинекологами (21,7 %) и травматологами-ортопедами (17,5 %). Кроме того, экспертизы были проведены по поводу оказания медицинской помощи терапевтами (13,0 %), неврологами (13,0 %), педиатрами, стоматологами, психиатрами, инфекционистами и анестезиологами-реаниматологами (4,3 %).

Основными причинами рассмотрения так называемых врачебных дел в гражданском процессе по данным исковых заявлений были различные случаи оказания медицинской помощи, когда возникала необходимость, по мнению истцов, материальной компенсации полученного (истцами) морального вреда.

При проведении анализа материалов дел были выявлены основные претензии истцов, послужившие причиной возбуждения гражданских дел и назначения судебно-медицинских экспертиз. В большинстве случаев, по мнению истцов, была проведена ненадлежащая диагностика заболевания (повреждения) (59,6 % случаев) и, соответственно, имела место несвоевременная постановка клинического диагноза (27,4 % случаев). В 21,7 % случаев истцы указывали на несвоевременно проведенное и ненадлежащее лечение; в 17,4 % – на отсутствие достоверной информации о состоянии пациента, предоставляемой родственникам. Кроме того, поводом для возбуждения гражданского дела в единичных случаях являлись: ненадлежащее, по мнению родственников, проведение оперативного вмешательства; несвоевременные перевод из реанимации или выписка пациента; отсутствие должного внимания к пациенту; отказ в вызове бригады скорой помощи и переводе в профильную медицинскую организацию, а также недооценка рисков развития осложнений.

Наряду с вышеуказанными причинами, при обращении в суды истцами указывались такие претензии к медицинским работникам, как несоответствие действительности данных, представленных в медицинской документации; несоблюдение мер безопасности при оказании медицинской помощи; разглашение врачебной тайны.

Экспертизы были проведены в связи с гражданскими делами, рассматриваемыми в 56,5 % случаев в районных судах г. Новосибирска, в 34,3 % – в судах Новосибирской области, в 10 % – в Бердском городском суде.

При анализе данных исследовательской части судебно-медицинских экспертиз в 70 % случаев были выявлены недостатки при оформлении первичной медицинской документации вра-

(27,4% of cases). In 21,7% of cases, the plaintiffs pointed to untimely and inadequate treatment; in 17,4% – to the lack of reliable information about the patient's condition provided to relatives. In addition, the grounds for initiating a civil case in particular cases were: inadequate, in relatives' opinion, surgical intervention; untimely transfer from the intensive care unit or patient discharge; lack of due attention to the patient; refusal to call an ambulance team and transfer to a specialized healthcare facility, as well as underestimation of the risks of complications.

Along with the above mentioned reasons, when recursing to the courts, the plaintiffs indicated such claims against healthcare workers as the discrepancy between the data from the medical records and the true facts; failure to ensure safety measures when providing medical care; disclosure of confidential information.

The examinations were performed in connection with civil proceedings, considered in 56,5% of cases in district courts of Novosibirsk, in 34,3% – in courts of the Novosibirsk region, and in 10% – in Berdsk City Court.

When analyzing the data from the investigatory part of forensic examinations, in 70% of cases, shortcomings were identified in filling out primary medical records by physicians – for example, the lack of appropriate completeness in presenting information about the patient, or headings of the final clinical diagnosis, or illegible handwriting, etc.

In 35% of cases, independent medical examination revealed defects in clinical investigation and laboratory testing, inadequate diagnostics and untimely prescription of treatment, incorrectly formulated diagnosis, underestimation of the severity of the patient's condition, untimely surgical treatment, untimely transfer of the patient to another department (or hospital), unreasonable performance of surgery, lack of ensuring patient safety (claim due to fatal outcome).

If the decision on the professional competence in the providing medical and diagnostic measures is made by clinicians who are members of an expert panel, then the establishment of a causal relationship is determined by a forensic medical expert. The establishment of a causal relationship in the presence of such a question in the Decision of the Court is very important for the court to make a decision on a specific medical "malpractice" case [8].

In one of the medical experts' opinions, the untimely diagnosis of the disease was explained by the peculiarities of the disease, which is characterized by the difficulty of making a diagnosis at the early stages of its development. Since a defect in pro-

чами – например, отсутствие должной полноты изложения сведений о пациенте или рубрик Заключительного клинического диагноза, «нечитаемый почерк» и др.

В 35 % случаев в ходе независимой медицинской экспертизы выявлены недостатки в клинико-лабораторной работе, ненадлежащее проведение диагностики и несвоевременное назначение лечения, некорректно сформулированный диагноз, недооценка тяжести состояния пациента, несвоевременное проведение оперативного лечения, несвоевременный перевод пациента в другое отделение (или стационар), необоснованное выполнение операции, отсутствие обеспечения безопасности пациента (исковое заявление в связи с летальным исходом).

Если решение о профессиональной грамотности проведения лечебно-диагностических мероприятий принимается врачами клинического профиля, входящими в состав комиссии, то установление причинно-следственной связи определяется врачом – судебно-медицинским экспертом. Установление причинно-следственной связи при наличии подобного вопроса в Определении суда является очень важным для принятия судом решения по конкретному «врачебному» делу [8].

Несвоевременная диагностика заболевания в одном из заключений медицинских экспертов объяснялась особенностями заболевания, характеризующегося сложностью постановки диагноза на ранних стадиях развития рассматриваемой патологии. Поскольку под дефектом оказания медицинской помощи понимается совокупность действий медицинских работников, при которых не были приняты все возможные меры, направленные на предотвращение неблагоприятных последствий при проявлении медицинскими работниками необходимой заботы и осмотрительности, которые требуются от них, экспертам был поставлен вопрос о том, все ли необходимые меры были приняты медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи надлежащего качества. Приведенное выше заключение стало аргументом в пользу медицинской организации – прямая причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья пациента признана экспертами отсутствующей, а непринятие мер, очевидных при должной степени осмотрительности, не подлежит рассмотрению.

Несмотря на то, что в выводах эксперты указывают на факты нарушения медицинскими работниками установленных норм надлежащего

оказания медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимание надлежащего оказания медицинской помощи в данном случае не является предметом исследования. Предоставление медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимается как совокупность действий медицинских работников, направленных на предотвращение неблагоприятных последствий при проявлении медицинскими работниками необходимой заботы и осмотрительности, которые требуются от них, экспертам был поставлен вопрос о том, все ли необходимые меры были приняты медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи надлежащего качества. Приведенное выше заключение стало аргументом в пользу медицинской организации – прямая причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья пациента признана экспертами отсутствующей, а непринятие мер, очевидных при должной степени осмотрительности, не подлежит рассмотрению.

Несмотря на то, что в выводах эксперты указывают на факты нарушения медицинскими работниками установленных норм надлежащего оказания медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимание надлежащего оказания медицинской помощи в данном случае не является предметом исследования. Предоставление медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимается как совокупность действий медицинских работников, направленных на предотвращение неблагоприятных последствий при проявлении медицинскими работниками необходимой заботы и осмотрительности, которые требуются от них, экспертам был поставлен вопрос о том, все ли необходимые меры были приняты медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи надлежащего качества. Приведенное выше заключение стало аргументом в пользу медицинской организации – прямая причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья пациента признана экспертами отсутствующей, а непринятие мер, очевидных при должной степени осмотрительности, не подлежит рассмотрению.

Несмотря на то, что в выводах эксперты указывают на факты нарушения медицинскими работниками установленных норм надлежащего оказания медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимание надлежащего оказания медицинской помощи в данном случае не является предметом исследования. Предоставление медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимается как совокупность действий медицинских работников, направленных на предотвращение неблагоприятных последствий при проявлении медицинскими работниками необходимой заботы и осмотрительности, которые требуются от них, экспертам был поставлен вопрос о том, все ли необходимые меры были приняты медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи надлежащего качества. Приведенное выше заключение стало аргументом в пользу медицинской организации – прямая причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья пациента признана экспертами отсутствующей, а непринятие мер, очевидных при должной степени осмотрительности, не подлежит рассмотрению.

Несмотря на то, что в выводах эксперты указывают на факты нарушения медицинскими работниками установленных норм надлежащего оказания медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимание надлежащего оказания медицинской помощи в данном случае не является предметом исследования. Предоставление медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимается как совокупность действий медицинских работников, направленных на предотвращение неблагоприятных последствий при проявлении медицинскими работниками необходимой заботы и осмотрительности, которые требуются от них, экспертам был поставлен вопрос о том, все ли необходимые меры были приняты медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи надлежащего качества. Приведенное выше заключение стало аргументом в пользу медицинской организации – прямая причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья пациента признана экспертами отсутствующей, а непринятие мер, очевидных при должной степени осмотрительности, не подлежит рассмотрению.

Несмотря на то, что в выводах эксперты указывают на факты нарушения медицинскими работниками установленных норм надлежащего оказания медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимание надлежащего оказания медицинской помощи в данном случае не является предметом исследования. Предоставление медицинской помощи, предоставляющей медицинскую помощь, понимается как совокупность действий медицинских работников, направленных на предотвращение неблагоприятных последствий при проявлении медицинскими работниками необходимой заботы и осмотрительности, которые требуются от них, экспертам был поставлен вопрос о том, все ли необходимые меры были приняты медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи надлежащего качества. Приведенное выше заключение стало аргументом в пользу медицинской организации – прямая причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья пациента признана экспертами отсутствующей, а непринятие мер, очевидных при должной степени осмотрительности, не подлежит рассмотрению.

оказания медицинской помощи, в ответах на ключевые вопросы, имеющие решающее значение при установлении прямой причинно-следственной связи между действиями медицинского работника и наступившими неблагоприятными последствиями, такие факты приводятся крайне редко.

К сожалению, многие судьи не информированы о том, что при оценке недостатков в деятельности медицинских работников не существует косвенной (непрямой или опосредованной) причинно-следственной связи между действиями врачей и неблагоприятным исходом. Причинно-следственная связь устанавливается лишь в тех случаях, когда она является именно прямой. Это крайне редкие клинические случаи, когда врачом, например, повреждается крупный сосуд, что вызывает обильную кровопотерю.

В одном из дел эксперты дали отрицательный ответ на вопрос, поставленный перед экспертами судом по просьбе адвокатов, по поводу возможности влияния лекарственных препаратов, применяемых медицинскими работниками в ходе оказания пациенту медицинской помощи, на состояние его здоровья (при этом, в соответствии с гражданским законодательством, лекарственные препараты отнесены к источнику повышенной опасности как объекты, потенциально обладающие вредоносными свойствами).

В ответе на вопрос, поставленный экспертам в рамках рассмотрения искового заявления о возмещении морального вреда, связанного со смертью ребенка, используемый термин «недооценка» признан экспертами немедицинским и относящимся к психологической сфере деятельности медицинского работника. В качестве аргумента указано, что «медицинская документация не отражает мыслительных процессов и сознательно-волевых актов в работе врача». Однако, возвращаясь к определению дефекта медицинской помощи, неоднократно приводимому в других проанализированных экспертных заключениях, сложно игнорировать условие должной осмотрительности медицинского работника, которое включает в себя в том числе и адекватную оценку существующих рисков, и неукоснительное соблюдение установленных нормативов.

Во всех 23 случаях суд был в полной мере удовлетворен мотивированностью и научной обоснованностью экспертных выводов, что послужило основой для принятия судебных решений. При рассмотрении выполненных экспертиз у суда не возникло непонимания или несогласия с

care worker, which includes, among other things, an adequate assessment of existing risks and strict compliance with established standards.

In all 23 cases, the court was fully satisfied with the motivation and scientific validity of the expert opinions which served as the basis for making judicial decisions. When reviewing the performed examinations, the court did not show any misunderstanding or disagreement with the content of the conclusions; not a single point was called into question.

In 96% of the cases examined, the plaintiffs' claims were partially satisfied by the court, in 4% (one case) the parties came to a voluntary settlement. In 18% of cases, appeals were filed against the court decisions by both plaintiffs and defendants, but only in one case out of four, the decision of the court of first instance was changed in terms of recovery in favor of the plaintiff. In one case, the decision of the first-instance court was overturned in terms of the appointment of fines to the healthcare facility. One claim was considered by the cassation court, and the decision of the first-instance court was left unchanged.

The analysis of the materials of forensic medical examinations in civil proceedings and the literature indicates the absence of a unified approach to solving many issues at the intersection of medicine and jurisprudence. At the present stage, in order to resolve existing medical and legal dispositions when performing forensic medical examinations in medical "malpractice" cases, according to Shmarov (2023) [8], it is necessary to develop new methodological approaches.

CONCLUSION

In most cases, forensic medical examinations in civil proceedings are due to claims by plaintiffs regarding untimely or inadequate diagnostics and treatment, as well as the lack of reliable information about the patient's condition provided to relatives. The issue of personal injury caused by defects in providing medical care can only be resolved if there is a direct cause-and-effect relationship between the physician's actions and the adverse outcome for the patient. The evaluation of a cause-and-effect relationship and the harm to person's health is not within the competence of clinicians, participating in examination conducted by an expert panel, and should be carried out by a forensic medical expert.

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

содержанием выводов, ни один пункт не был поставлен под сомнение.

В 96 % рассмотренных дел решением суда исковые требования истцов были удовлетворены частично, в 4 % (одном деле) стороны пришли к заключению мирового соглашения. В 18 % случаев на вынесенные судебные решения были поданы апелляционные жалобы как истцами, так и ответчиками, однако лишь в одном случае из четырех решение суда первой инстанции было изменено в части взыскания в пользу истца. В одном случае решение суда первой инстанции было отменено в части назначения медицинской организации штрафов. Одно исковое заявление рассматривалось кассационным судом, решение суда первой инстанции было оставлено без изменений.

Проведенный анализ материалов судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам и литературных источников свидетельствует об отсутствии единого подхода в решении многих вопросов на стыке медицины и юриспруденции. На современном этапе для решения имеющихся медико-юридических диспозиций при выполнении судебно-медицинских экспертиз по «врачеб-

ным» делам, по мнению Л.А. Шмарова (2023) [8], необходима разработка новых методологических подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев проведение судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам обусловлено претензиями истцов по поводу несвоевременной или ненадлежащей диагностики и лечения, а также отсутствия достоверной информации о состоянии пациента, предоставляемой родственникам. Решение вопроса о причинении вреда здоровью в результате дефектов при оказании медицинской помощи может быть осуществлено только при наличии прямой причинно-следственной связи между действиями врача и неблагоприятным исходом у пациента. Оценка причинно-следственной связи и причиненного вреда здоровью не входит в компетенцию врачей клинического профиля, участвующих в комиссионной экспертизе, и должна проводиться судебно-медицинским экспертом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринов Е.Х. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском процессе по медицинским делам: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 – судебная медицина. М., 2014. 49 с.
2. Божченко А.П. К вопросу об установлении причинно-следственной связи при производстве судебно-медицинской экспертизы // Медицинское право. 2021;4:39-46.
3. Божченко А.П., Толмачев И.А., Бelykh А.Н. Наступление летального исхода вследствие ятрогенного повреждения ветви межреберной артерии при проведении плевральной пункции // Судебно-медицинская экспертиза. 2019;62(6):58-62. DOI: 10.17116/sudmed20196206158.
4. Ерофеев С.В., Эделев Н.С., Малахов Н.В., Семенов А.С. Проблема экспертной оценки неблагоприятного исхода медицинской помощи: мониторинг, развитие и современное состояние // Судебная медицина. 2017;3(1):4-10. DOI: 10.19048/2411-8729-2017-3-1-4-10.
5. Калинин Р.Э., Баринов Е.Х. Выход эксперта за пределы компетенции и его правовые последствия в гражданском процессе // Вестник судебной медицины. 2019;8(3):50-54.
6. Каменева К.Ю. Критерии обоснованности заключения судебно-медицинской экспертизы по «медицинским» делам в гражданском судопроизводстве: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 – судебная медицина. М., 2019. 25 с.
7. Кильдюшов Е.М., Егорова Е.В., Кузин А.Н., Калашников Д.П. Иностранное тело пищевода как повод

REFERENCES

1. Barinov E.Kh. (2014). Forensic medical examination in civil proceedings on medical cases: Dr. Sci. (Med.) thesis. 14.03.05 – Forensic medicine. Moscow. 49 p. (In Russ.)
2. Bozhchenko A.P. On the issue of establishing a causal relationship in the production of a forensic medical examination. *Medical Law*. 2021;4:39-46. (In Russ.)
3. Bozhchenko A.P., Tolmachev I.A., Belykh A.N. Occurrence of a lethal outcome due to iatrogenic damage of an intercostal vessel during a pleural puncture procedure. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2019;62(6):58-62. DOI: 10.17116/sudmed20196206158. (In Russ.)
4. Erofeev S.V., Edelev N.S., Malakhov N.V., Semenov A.S. The problem of peer review of adverse outcome of health care: monitoring, the development and modern state. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2017;3(1):4-10. DOI: 10.19048/2411-8729-2017-3-1-4-10. (In Russ.)
5. Kalinin R.E., Barinov E.H. Exceeding the limits of expert competence, and its legal consequences in civil proceedings. *Bulletin of Forensic Medicine*. 2019;8(3):50-54. (In Russ.)
6. Kameneva K.Yu. (2019). Criteria for the validity of a forensic medical examination report in civil medical malpractice cases: Cand. Sci. (Med.) thesis. 14.03.05 – Forensic medicine. Moscow. 25 p. (In Russ.)
7. Kildyushov E.M., Egorova E.V., Kuzin A.N., Kalashnikov D.P. Foreign body in the esophagus as a reason to assess the medical aid quality during the forensic medical examination. *Forensic Medical*

для установления правильности оказания медицинской помощи при производстве судебно-медицинской экспертизы // Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(1):48-50. DOI: 10.17116/sudmed20216401148.

8. Шмаров Л.А. Современные судебно-медицинские экспертные методологические подходы к решению вопросов в случаях ненадлежащего оказания медицинской помощи: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.24 – судебная медицина. М., 2023. 382 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кормилина Ольга Михайловна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический наркологический диспансер», Новосибирск, Россия.

Шамовская Софья Григорьевна – специалист организационно-методического отдела ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический наркологический диспансер», Новосибирск, Россия.

Дорофеев Сергей Борисович – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 1», Новосибирск, Россия.

Савченко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8525-5883.

Expertise. 2021;64(1):48-50. DOI: 10.17116/sudmed20216401148. (In Russ.)

8. Shmarov L.A. (2023). Modern forensic medical expert methodological approaches to solving issues in cases of inadequate medical care: Dr. Sci. (Med.) thesis. 14.03.05 – Forensic medicine. Moscow. 382 p.

ABOUT THE AUTHORS

Olga M. Kormilina – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Narcological Dispensary, Novosibirsk, Russia.

Sofia G. Shamovskaya – Specialist, Organizational and Methodological Department, Novosibirsk Regional Clinical Narcological Dispensary, Novosibirsk, Russia.

Sergey B. Dorofeev – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, City Outpatient Clinic No. 1, Novosibirsk, Russia.

Sergey V. Savchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8525-5883.

Разработка методического подхода к микросегментации льготных категорий граждан (на примере Новосибирской области)

А.С. Джупаров, А.А. Гербер, И.А. Джупарова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Для оценки эффективности деятельности исполнительных органов субъектов Российской Федерации (РФ) по реализации переданных полномочий по организации обеспечения граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами для медицинского применения, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов необходим не только мониторинг объемов финансирования, выполненных контрактов, произведенных поставок лекарственных средств, но и анализ льготных категорий граждан с использованием инструментов фармацевтического маркетинга, в частности сегментации.

Цель. Разработка методического подхода к микросегментации льготных категорий граждан (на примере Новосибирской области (НСО)).

Материалы и методы. Источниками информации служили Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (по НСО); ведомственные материалы Министерства здравоохранения НСО, ГКУ НСО «Новосибоблфарм», база данных ГКУ НСО «Новосибоблфарм» по стоимости и количеству обеспеченных рецептов за период 2019–2023 гг. по муниципальным районам (МР) и городским округам (ГО) региона.

Методы исследования – контент-анализ, логический, статистический, ретроспективный, маркетинговый анализ. Разработанный методический подход включал сегментацию льготополучателей по географическому критерию, уровню обеспечения (финансирования) льготополучателей. Проводилась сегментация федеральных и региональных льготополучателей, реализующих право на меры социальной поддержки, по половозрастному составу, а также таким критериям, как категории граждан, категории заболеваний, группы населения в соответствии с законодательством РФ. Проводили сравнительный анализ выделенных сегментов за период 2019–2023 гг.

Результаты. По географическому критерию выделены два сегмента льготополучателей: проживающие в ГО и проживающие в МР. Сегмент льготополучателей, проживавших в ГО, в 3,92 раза превышал сегмент льготополучателей, проживавших в МР НСО. Проведение сегментации по критерию «уровень обеспечения (источник финансирования)» позволило выделить два сегмента льготополучателей: федеральный (доля в 2023 г. – 26,17 %) и региональный (доля в 2023 г. – 73,83 %). За анализируемый период произошел прирост доли федерального сегмента на 19,12 %, при сокращении доли регионального сегмента на 8,29 %. В процессе сегментации по категориям заболеваний было выделено 9 сегментов льготополучателей, установлен прирост в сегментах: ревматизм и ревматоидный артрит (на 22,93 %); сахарный диабет (на 36,75 %); бронхиальная астма (на 29,73 %); болезнь Паркинсона (на 0,96 %); туберкулез (на 3,29 %); шизофрения и эпилепсия (на 31,60 %); другие (сифилис, СПИД, ВИЧ) (на 3,72 %); в двух сегментах: онкологические заболевания и глаукома, катаракта – прирост имел отрицательное значение: –0,65 и –11,8 % соответственно.

Заключение. Мониторинг льготополучателей на основе микросегментации позволит оптимизировать деятельность органов исполнительной власти, отвечающих за реализацию льготного лекарственного обеспечения, совершенствовать систему регионального управления лекарственным обеспечением, что, в свою очередь, позволит реализовать государственные гарантии по предоставлению социальной поддержки населению в полном объеме, создаст условия и механизмы для эффективного использования финансовых, материальных и информационных ресурсов, обеспечит стабильность оказания доступной квалифицированной медицинской помощи.

Поступила в редакцию 09.12.2024
Прошла рецензирование 14.01.2025
Принята к публикации 22.01.2025

Автор, ответственный за переписку
Джупарова Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefarm@mail.ru

Received 09.12.2024
Revised 14.01.2025
Accepted 22.01.2025

Corresponding author
Irina A. Dzhuparova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefarm@mail.ru

Ключевые слова: микросегментация, сегмент, группы населения, отдельные категории граждан, льготополучатели, Новосибирская область.

Образец цитирования: Джупаров А.С., Гербер А.А., Джупарова И.А. Разработка методического подхода к микросегментации льготных категорий граждан (на примере Новосибирской области) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):61-75. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-61-75

Development of a methodological approach to micro-segmentation of beneficiary categories of citizens (on example of the Novosibirsk region)

A.S. Dzhuparov, A.A. Gerber, I.A. Dzhuparova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. To assess the effectiveness of the executive bodies of the constituent entities of the Russian Federation (RF) in implementing the delegated powers to provide citizens, included in the Federal Register of Individuals Entitled to receive state social assistance with medicines for medical use, medical devices, as well as special medical foods for children with disabilities, monitoring the amount of funding, completed contracts, made supplies of medicines, and also the analysis of beneficiary categories of citizens using pharmaceutical marketing tools and segmentation, in particular, are needed.

Aim. Development of a methodological approach to micro-segmentation of beneficiary categories of citizens (on the example of the Novosibirsk region (NR)).

Materials and methods. The sources of information were the Federal Register of Individuals Entitled to receive state social assistance as a set of social services (for the NR); departmental materials of the Ministry of Health of the NR, Novosiboblfarm, the database of Novosiboblfarm on the cost and number of provided prescriptions over the period of 2019–2023 by municipal districts (MD) and urban districts (UD) of the region.

Research methods were: content analysis, logical, statistical, retrospective, and marketing methods of analysis. The developed methodological approach included segmentation of beneficiaries according to a geographical criterion, the level of provision (financing) of beneficiaries. Federal and regional beneficiaries exercising the right to social support measures were segmented by gender and age, as well as criteria such as categories of citizens, categories of diseases, and population groups under the legislation of the RF. A comparative analysis of the identified segments over the period of 2019–2023 was carried out.

Results. According to the geographical criterion, two segments of beneficiaries are distinguished: those living in UD and those living in MD. The segment of beneficiaries who lived in the UD was 3,92 times higher than the segment of beneficiaries who lived in the MD of the NR. Segmentation according to the criterion “level of provision (source of financing)” allowed to identify two segments of beneficiaries: federal (proportion in 2023, 26,17%) and regional (proportion in 2023, 73,83%). During the period analyzed, the proportion of the federal segment increased by 19,12%, while the proportion of the regional segment decreased by 8,29%. During segmentation by disease category, 9 segments of beneficiaries were identified, with an increase in the following segments: rheumatism and rheumatoid arthritis (by 22,93%); diabetes mellitus (by 36,75%); bronchial asthma (by 29,73%); Parkinson’s disease (by 0,96%); tuberculosis (by 3,29%); schizophrenia and epilepsy (by 31,60%); others (syphilis, AIDS, HIV) (by 3,72%); in two segments (cancers and glaucoma, cataract) the increase had a negative value: –0,65 and –11,8%, respectively.

Conclusion. Micro-segmentation-based monitoring of beneficiaries will optimize the activities of executive authorities responsible for implementing beneficiary provision of medicines, improve the system of regional drug management, which, in turn, will allow the implementation of state guarantees for the social support to the population on a full scale, create conditions and mechanisms for the effective use of financial, material and information resources, ensure the stability of providing the accessible qualified medical care.

Keywords: micro-segmentation, segment, population groups, certain categories of citizens, beneficiaries, Novosibirsk region.

Citation example: Dzhuparov A.S., Gerber A.A., Dzhuparova I.A. Development of a methodological approach to micro-segmentation of beneficiary categories of citizens (on example of the Novosibirsk region). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):61-75. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-61-75

ВВЕДЕНИЕ

В результате последовательной реализации государственных программ в области здравоохранения и социально-экономического развития начиная с 2005 г. лекарственное обеспечение стало более доступным для отдельных категорий граждан, социальных групп населения, лиц, имеющих определенные категории заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и медицинские изделия, специализированные продукты лечебного питания для детей-инвалидов отпускаются по рецептам врачей бесплатно или с 50% скидкой. Произошли и другие изменения: повысился уровень жизни пациентов, снизилась общая и специфическая заболеваемость, на уровне отрасли сформировался государственный сегмент здравоохранения и фармацевтического рынка, интенсивно развивается отечественная фармацевтическая промышленность.

Для более эффективного управления и повышения ответственности были переданы исполнительным органам субъектов Российской Федерации (РФ) полномочия по организации обеспечения граждан лекарственными препаратами (ЛП) для медицинского применения, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания. Полномочия РФ по организации обеспечения ЛП, медицинскими изделиями, специализированными продуктами лечебного питания граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (НСУ), переданы Министерству здравоохранения Новосибирской области (НСО). В обязанности Министерства здравоохранения НСО входит также организация льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) – гарантированного в соответствии с законодательством и нормативными правовыми актами Российской Федерации и НСО обеспечения на амбулаторном этапе лечения ограниченного количества граждан по социальным группам и категориям заболеваний лекарственными препаратами, медицинскими изделиями бесплатно (100% льгота) или со скидкой в 50 % от стоимости лекарственного препарата (50% льгота) [1–4].

Для оценки эффективности деятельности исполнительных органов субъектов РФ по реализации переданных полномочий необходим мониторинг не только объемов финансирования, выполненных контрактов, произведенных поставок лекарственных средств, но и льготных категорий граждан. Надежным инструментом в

INTRODUCTION

As a result of the consistent implementation of state programs in the field of healthcare and socio-economic development since 2005, provision of medicines has become more accessible to certain categories of citizens, social groups, and people with certain categories of diseases, for whom outpatient treatment medicines and medical devices, and special medical foods for children with disabilities are available on prescription of physicians for free or with a 50% discount. Other changes have also occurred: the standard of living of patients has increased, general and specific morbidity has decreased, the state segment of healthcare and the pharmaceutical market has been formed at the industry level, and the domestic pharmaceutical industry is developing intensively.

For more effective management and increased responsibility, the executive bodies of the constituent entities of the Russian Federation (RF) were given the authority to provide citizens with medicines, medical devices, and special medical foods. The authorities of the RF to organize the provision of medicines, medical devices, and special medical foods to citizens included in the Federal Register of Individuals Entitled to receive state social assistance as a set of social services package were delegated to the Ministry of Health of the Novosibirsk region (NR). The responsibilities of the Ministry of Health of the NR also include the organization of subsidized provision of medicines (SPM), which is guaranteed in accordance with the legislation and regulatory legal acts of the RF and the NR to provide outpatient treatment for a limited number of citizens by social groups and categories of diseases with medicines, medical products for free (100% discount) or with a 50% discount [1–4].

To evaluate the effectiveness of the executive bodies of the constituent entities of the RF in implementing the devolved authorities, monitoring of both the funding amount, completed contracts, delivered medicines and the analysis of beneficiary categories of citizens is necessary. A reliable tool in monitoring of the latter is the marketing technique of segmentation [5].

AIM OF THE RESEARCH

Development of a methodological approach to micro-segmentation of beneficiary categories of citizens (using the example of the NR).

MATERIALS AND METHODS

The sources of information were the Federal Register of Individuals Entitled to receive state social

мониторинге последних является маркетинговый прием сегментации [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методического подхода к микро-сегментации льготных категорий граждан (на примере НСО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источниками информации служили Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (по НСО); ведомственные материалы Министерства здравоохранения НСО, ГКУ НСО «Новосибоблфарм», база данных ГКУ НСО «Новосибоблфарм» по стоимости и количеству обеспеченных рецептов за период 2019–2023 гг. по муниципальным районам (МР) и городским округам (ГО) региона.

Методы исследования – контент-анализ, логический, статистический, ретроспективный, маркетинговый анализы.

Обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ «Статистика+3.5.0» и STATISTICA 6.0.

Сегментация представляет собой систематический процесс, который заключается в делении пациентов на сегменты (группы), различающиеся по своим параметрам (полу, возрасту, социальному статусу и др.) или по реакции на те или иные виды деятельности (реализации права на обеспечение необходимыми ЛП (ОНЛП)/ЛЛО). Использование микросегментации позволяет выделить сегменты льготополучателей одного субъекта РФ. Сегмент – это выделенная часть рынка, т.е. льготополучателей, которая характеризуется устойчивыми параметрами. Мониторинг сегментов позволяет более эффективно оценивать (планировать) денежные средства для обоснования объемов финансирования на ОНЛП/ЛЛО, обеспечивать равные возможности получения льготной лекарственной помощи гражданам.

В результате контент-анализа научной маркетинговой и фармацевтической литературы, федеральных законов, нормативных документов Минздрава РФ и НСО был разработан методический подход к микросегментации льготных категорий населения, проживающих в НСО (рис. 1). Данный подход включал на первом этапе сегментацию льготополучателей по географическому критерию – месту проживания в соответствии с законом «Об административно-территориальном устройстве Новосибирской области» – прожива-

assistance as a package of social services (according to the NR); departmental materials of the Ministry of Health of the NR, Novosiboblfarm, the database of Novosiboblfarm on the cost and number of prescriptions provided over the period of 2019–2023 by municipal districts (MD) and urban districts (UD) of the region.

Research methods were: content analysis, logical, statistical, retrospective, and marketing methods of analysis.

The results of the study were processed using Statistica+ 3.5.0 and STATISTICA 6.0.

Segmentation is a systematic process that consists in dividing patients into segments (groups) that differ in their parameters (gender, age, social status, etc.) or in response to certain types of activities (exercising the right to provision of essential medicines (PEM)/SPM). Micro-segmentation allows to identify segments of beneficiaries of one constituent entity of the RF. A segment is a selected part of the market, i.e. beneficiaries, which is characterized by stable parameters. Segment monitoring makes it possible to more effectively evaluate (plan) funds to justify the amount of funding for PEM/SPM, and ensure equal opportunities for citizens to receive beneficiary pharmaceutical care.

As a result of a content analysis of scientific marketing and pharmaceutical literature, federal laws, and regulatory documents of the Ministry of Health of the RF and the NR, a methodological approach to micro-segmentation of beneficiary categories of the population living in the NR was developed (Fig. 1). At the first stage, this approach included the segmentation of beneficiaries by geographical criterion: place of residence in accordance with the law “On the administrative-territorial structure of the Novosibirsk region” – living in the MD or UD of the region, the detection and description of segments of beneficiaries.

At the second stage, the beneficiary categories of citizens were segmented by socio-demographic parameters: the level of provision (funding) of beneficiaries: from the federal (the RF) or regional (the NR) budgets, i.e. federal or regional beneficiaries. Federal beneficiaries include citizens who receive a package of social services in terms of medicines at the expense of the federal budget. Regional beneficiaries include those who receive medicines for free (100% benefit) or at a 50% discount (50% benefit) at the expense of the constituent entity of the Russian Federation – the NR.

Behavioral segmentation was carried out using the criterion of exercising the right to PEM or SPM, included a description of the selected segments, the

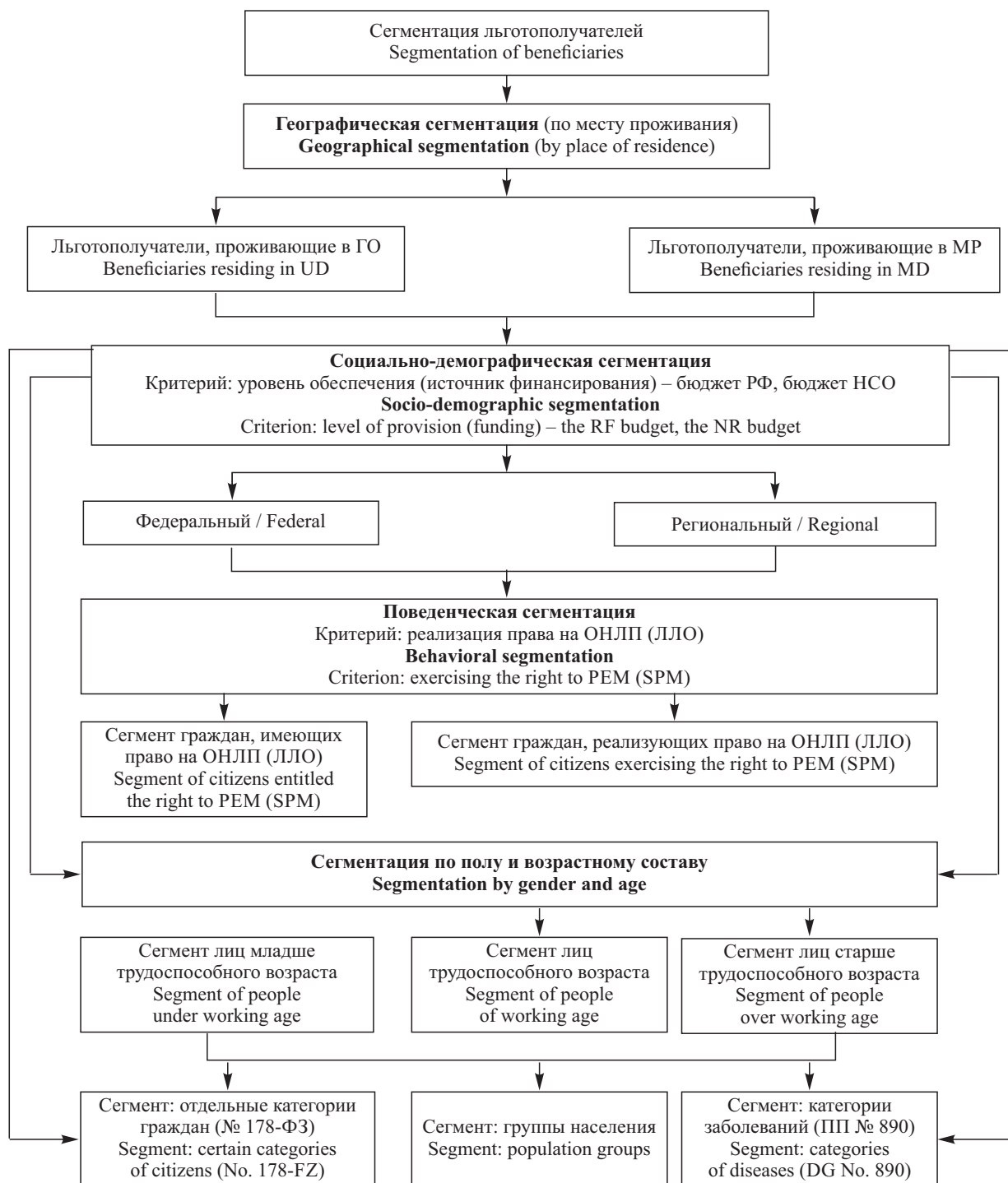


Рис. 1. Схема, отражающая методический подход к микросегментации льготополучателей (ГО – городской округ; МР – муниципальный район; ОНЛП – обеспечение необходимыми лекарственными препаратами; ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение; ФЗ – федеральный закон; ПП – постановление Правительства РФ)

Fig. 1. A diagram of a methodological approach to micro-segmentation of beneficiaries (UD – urban district; MD – municipal district; PEM – provision of essential medicines; SPM – subsidized provision of medicines; FZ – Federal Law; DG – Decree of the Government of the Russian Federation)

ющие в МР или ГО региона, выделение и описание сегментов-льготополучателей.

На втором этапе проводилась сегментация льготных категорий граждан по социально-демографическим показателям: уровню обеспечения (финансирования) льготополучателей – из федерального (РФ) или регионального (НСО) бюджетов, т.е. федеральные или региональные льготополучатели. К федеральным льготополучателям относятся граждане, получающие набор социальных услуг в части лекарственного обеспечения за счет федерального бюджета. К региональным льготополучателям относятся лица, получающие ЛП бесплатно (100% льгота) или со скидкой в 50 % от стоимости лекарственного препарата (50% льгота) за счет субъекта РФ – НСО.

Поведенческая сегментация проводилась с использованием критерия реализации права на ОНЛП или ЛЛО, включала описание выделенных сегментов, расчет относительных показателей устойчивости сегментов – доли и темпов прироста за период 2019–2023 гг. для выявления тенденций за исследуемый период.

На третьем этапе был выбран сегмент льготополучателей, реализующих право на ОНЛП или ЛЛО, и применялся прием сегментации «вглубь» по демографическим показателям: по полу и возрастному составу. В результате были выделены отдельно сегменты федеральных и региональных льготополучателей: 1) младше трудоспособного возраста (дети до 15 лет); 2) трудоспособного возраста (в 2019 г. трудоспособным считался возраст: для мужчин 16–59 лет, для женщин 16–54 года; в 2020 г. для мужчин 16–60 лет, для женщин 16–55 лет; в 2021–2023 гг. для мужчин 16–61 год, для женщин 16–56 лет); 3) старше трудоспособного возраста (в 2019 г. женщины в возрасте 56 лет и старше, мужчины 60 лет и старше, в 2020 г. женщины в возрасте 56 лет и старше, мужчины 61 года и старше и с 2021 г. соответственно женщины в возрасте 56 лет и старше, мужчины 62 года и старше).

Затем федеральные и региональные льготополучатели, реализующие право на меры социальной поддержки, были разделены на 3 сегмента: категории граждан, категории заболеваний, группы населения в соответствии с законодательством РФ. Проведен сравнительный анализ этих сегментов за период 2019–2023 гг. К федеральным льготополучателям относили получателей НСУ в части лекарственного обеспечения в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи». К региональным льготополу-

calculation of relative indicators of segment stability – the proportion and growth rates over the period of 2019–2023 to identify trends for the period under study.

At the third stage, a segment of beneficiaries exercising the right to PEM or SPM was selected, and the method of segmentation in depth by demographic indices was applied: by gender and age. As a result, the segments of federal and regional beneficiaries were singled out separately: 1) under working age (children under 15 years old); 2) working age (in 2019, working age was defined as follows: for men 16–59 years old, for women 16–54 years old; in 2020, for men 16–60 years old, for women 16–55 years old; in 2021–2023, for men 16–61 years old, for women 16–56 years old); 3) over working age (in 2019, women aged 56 and over, men 60 and over; in 2020, women aged 56 and over, men 61 and over, and from 2021 respectively, women aged 56 years and over, men 62 years and over).

Then, federal and regional beneficiaries exercising the right to social support measures were divided into 3 segments: categories of citizens, categories of diseases, and the population group in accordance with the legislation of the RF. A comparative analysis of these segments over the period of 2019–2023 was carried out. Federal beneficiaries included beneficiaries entitled to provision of medicines in accordance with Federal Law No. 178-FZ dated 07.17.1999 “On State Social Assistance”. Regional beneficiaries included individuals with diseases or belonging to the population groups entitled to SPM in accordance with the Decree of the Government of the RF No. 890 of 30.07.1994.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of geographical segmentation (place of residence), it was found that the segment of beneficiaries who lived in five UD was 3,92 times larger than the segment of beneficiaries who lived in 30 MD in the NR. This trend has been maintained throughout the analyzed period, and it requires further in-depth research to ensure equal opportunities for citizens to beneficiary pharmaceutical care.

Segmentation according to the criterion “level of provision (source of financing)” made it possible to identify the federal segment of beneficiaries, the proportion of which in 2023 was 26,17%, and the regional segment, with 73,83%. During the period analyzed, the proportion of the federal segment increased by 19,12%, while the proportion of the regional segment decreased by 8,29%.

It is important to determine the proportions of beneficiaries of the federal and regional segments of the

чателям относили лиц, имеющих заболевания или относящихся к группам населения, имеющим право на ЛЛО в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате сегментации по географическому признаку (месту проживания) было установлено, что сегмент льготополучателей, проживавших в пяти ГО, в 3,92 раза превышал сегмент льготополучателей, проживавших в 30 МР НСО. Данная тенденция сохраняется на протяжении анализируемого периода и требует дальнейших углубленных исследований для обеспечения равных возможностей получения льготной лекарственной помощи гражданам.

Проведение сегментации по критерию «уровень обеспечения (источник финансирования)» позволило выделить федеральный сегмент льготополучателей, доля которого в 2023 г. составляла 26,17 %, и региональный сегмент (73,83 %). За анализируемый период произошел прирост доли федерального сегмента на 19,12 %, при сокращении доли регионального сегмента на 8,29 %.

Важным является определение доли льготополучателей федерального и регионального сегментов от численности населения НСО (рис. 2). Результаты расчетов показали, что прирост доли льготополучателей федерального сегмента составил 18,85 %, доля регионального сегмента, напротив, снизилась на 18,47 % от численности населения НСО.

population of the NR (Fig. 2). The calculation results showed that an increase in the proportion of beneficiaries of the federal segment amounted to 18,85%, the proportion of the regional segment, on the contrary, decreased by 18,47% of the population of the NR.

Then, the federal and regional segments of beneficiaries were studied in the context of the implementation of the right to PEM/SPM.

The results of segmentation of federal beneficiaries by the criterion of exercising the right to PEM are shown in Fig. 3. The proportion of the segment of federal beneficiaries exercising the right to state social assistance (SSA) decreased from 60,8% in 2019 to 53,5% in 2023 during the analyzed period. The segment growth is characterized by negative values: -12%. The proportion of the segment of federal beneficiaries who chose monetization of benefits during the analyzed period increased from 39,2% in 2019 to 46,5% in 2023 and is characterized by the positive increase of 18,62%.

The results of segmentation of regional beneficiaries according to the criterion of exercising the right to SPM are shown in Fig. 4. It was found that the proportion of the segment of regional beneficiaries exercising the right to SPM during the analyzed period increased from 28,5% in 2019 to 33,9% in 2023. An increase in this segment amounted to 18,9%. The proportion of the segment of regional beneficiaries who do not exercise the right to SPM has significantly decreased over the analyzed period by 75,52 %.

In accordance with the developed methodological approach (Fig. 1), the segments of federal and regional beneficiaries who exercise the right to PEM/SPM were selected for further research, and socio-

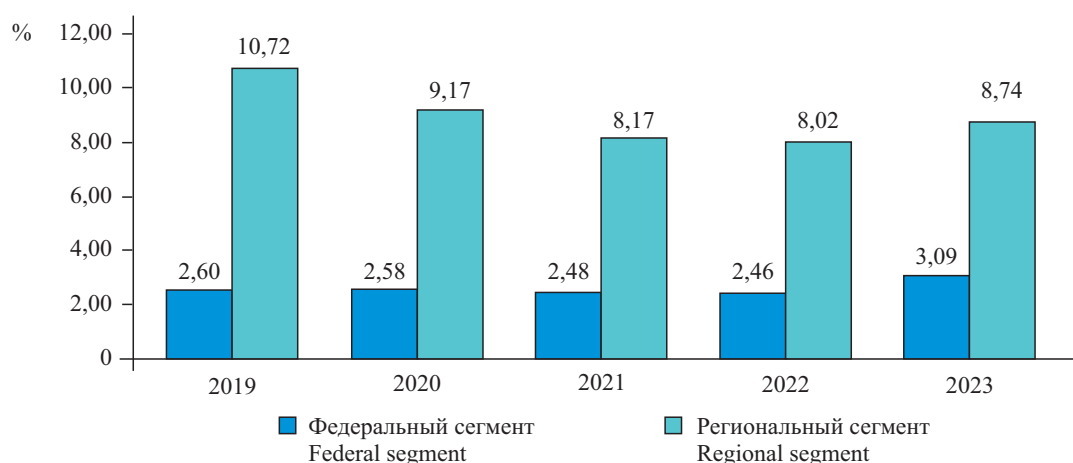


Рис. 2. Доли льготополучателей федерального и регионального сегментов от численности населения НСО за период 2019–2023 гг.

Fig. 2. The proportions of beneficiaries of the federal and regional segments of the population of the NR over the period of 2019–2023



Рис. 3. Результаты сегментации федеральных льготополучателей по критерию реализации права на ОНЛП за 2019–2023 гг.

Fig. 3. The results of segmentation of federal beneficiaries by the criterion of exercising the right to PEM over the period of 2019–2023

Затем федеральные и региональные сегменты льготополучателей изучались в контексте реализации права на ОНЛП/ЛЛО.

Результаты сегментации федеральных льготополучателей по критерию реализации права на ОНЛП представлены на рис. 3. Доля сегмента федеральных льготополучателей, реализующих право на государственную социальную помощь (ГСП), за анализируемый период снизилась с 60,8 % в 2019 г. до 53,5 % в 2023 г. Прирост сегмента характеризуется отрицательными значениями: –12 %. Доля сегмента федеральных льготополучателей, которые выбрали монетизацию льгот за анализируемый период, увеличилась с 39,2 % в 2019 г. до 46,5 % в 2023 г. и характеризуется положительным приростом: 18,62 %.

Результаты сегментации региональных льготополучателей по критерию реализации права на ЛЛО представлены на рис. 4. Установлено, что доля сегмента региональных льготополучателей, реализующих право на ЛЛО, за анализируемый период увеличилась с 28,5 % в 2019 г. до 33,9 % в 2023 г. Прирост сегмента составляет 18,95 %. Доля сегмента региональных льготополучателей, которые не пользуются правом на ЛЛО, за анализируемый период существенно сократилась – на 75,52 %.

В соответствии с разработанным методическим подходом (см. рис. 1) для дальнейших исследований были выбраны сегменты федеральных и региональных льготополучателей, которые реализуют право на ОНЛП/ЛЛО, проводилась социально-демографическая сегментация по признакам «пол», «возрастная группа».

demographic segmentation was carried out according to the “gender” and “age group” criteria.

The calculations showed that in the segment of federal beneficiaries, the proportion of women was 57,3% in 2023, with an increase of 12,3%; in the segment of regional beneficiaries, the proportion of women was even higher – 78,2%, with an increase of 5,1%.

Three segments of federal beneficiaries exercising the right to PEM/SPM were identified by age (Fig. 5), with the segment of beneficiaries over working age was the largest: 67,9% in 2019 and 67,0% in 2023; the growth in this age group was negative: –1.33%. The proportion of the segment of working age beneficiaries was 26,0% in 2019 and 25,8% in 2023; the growth was also negative: –0,77%. The proportion of the segment of under working age beneficiaries was 6,1% in 2019 and 7,2% in 2023; the increase was 18,0%.

The results of segmentation of regional beneficiaries exercising the right to SPM by age over the period of 2019–2023 are presented in Fig. 6. It should be noted that the segment of individuals over working age, which increased in the studied period by 7,20%, was predominant; also, the increase in the segment of working age individuals by 1,25% with a significant decrease in the proportion of individuals working age by 25,42% were recorded.

Then, the dynamics of the age group proportions of federal beneficiaries exercising the right to PEM in the total number of beneficiaries was analyzed (Fig. 7). The study showed that the proportion of beneficiaries of over working age who exer-



Рис. 4. Результаты сегментации региональных льготополучателей по критерию реализации права на льготное государственное обеспечение
Fig. 4. The results of segmentation of regional beneficiaries according to the criterion of exercising the right to subsidized provision of medicines

Как показали расчеты, в сегменте федеральных льготополучателей доля женщин составляла 57,3 % в 2023 г., прирост 12,3 %; в сегменте региональных льготников доля женщин еще больше – 78,2 %, прирост 5,1 %.

Были выделены три сегмента федеральных льготополучателей, реализующих право на ОНЛП/ЛЛО, по возрастному составу (рис. 5), причем наибольшим был сегмент льготников старше трудоспособного возраста: 67,9 % в 2019 г.

cise the right to PEM, decreased from 72,3% in 2019 to 68,6% in 2023, thus indicating that patients with chronic diseases remain in the program. The proportion of the segment of working age beneficiaries also decreased from 45,5% in 2019 to 37% in 2023, and the proportion of the under-working-age beneficiaries – from 45,1% to 36,4%, respectively. Patients monetize the benefit, choose a monetary equivalent, and transfer into the regional segment.

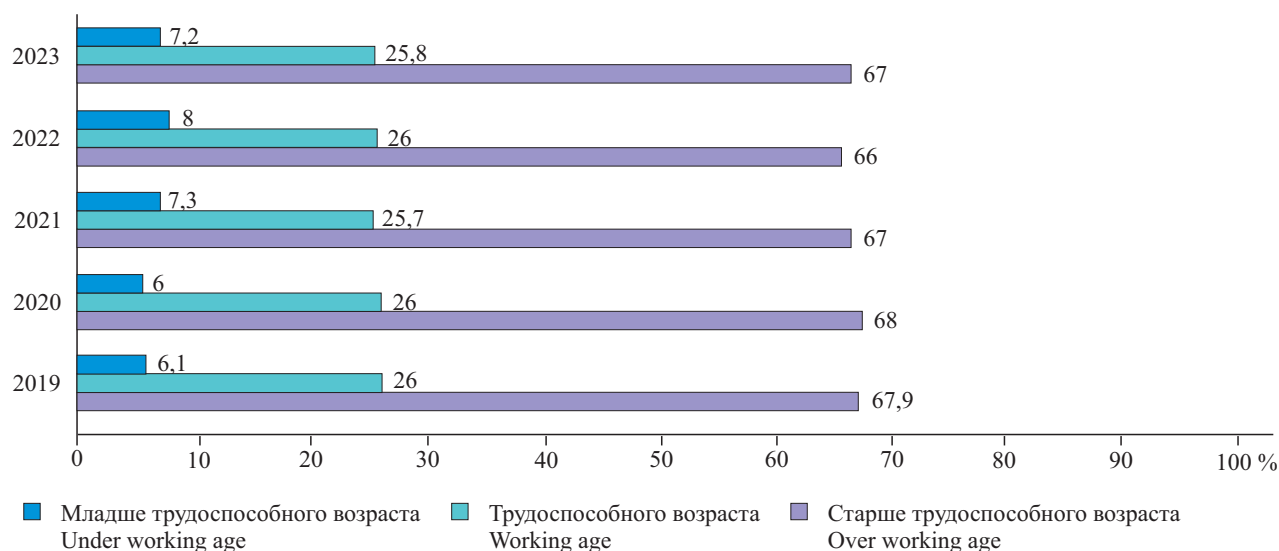


Рис. 5. Результаты сегментации федеральных льготополучателей, реализующих право на льготное лекарственное обеспечение, по возрастному составу за период 2019–2023 гг.
Fig. 5. The results of segmentation of federal beneficiaries exercising the right to subsidized provision of medicines by age over the period of 2019–2023

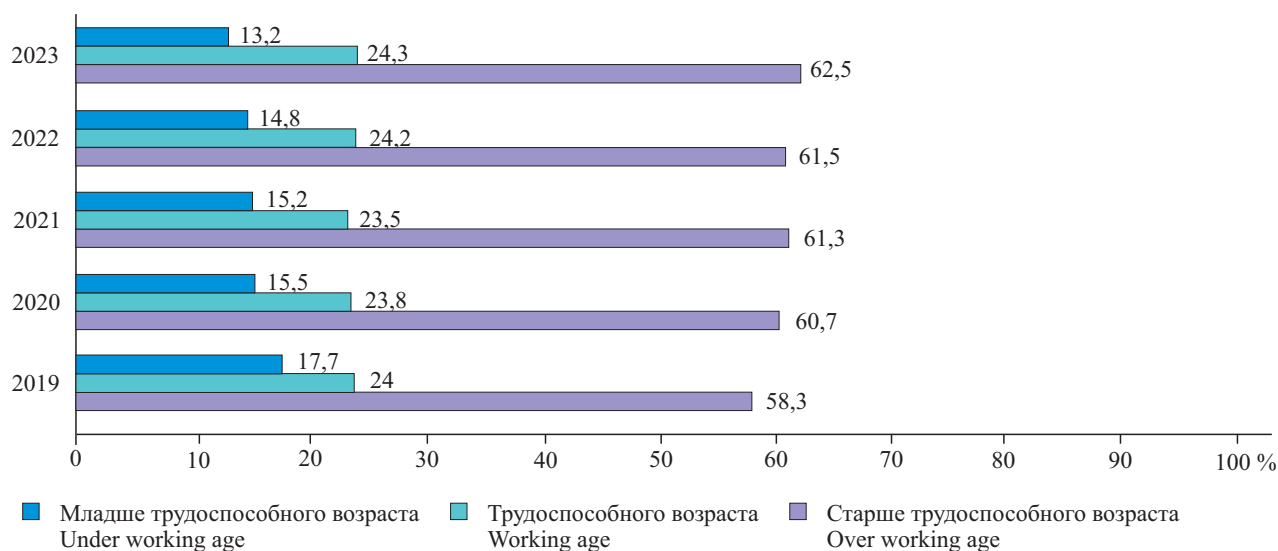


Рис. 6. Результаты сегментации региональных льготополучателей, реализующих право на льготное лекарственное обеспечение, по возрастному составу за период 2019–2023 гг.
Fig. 6. The results of segmentation of regional beneficiaries exercising the right to subsidized provision of medicines by age over the period of 2019–2023

и 67,0 % в 2023 г., прирост в данной возрастной группе был отрицательным: –1,33 %. Доля сегмента льготников трудоспособного возраста составляла 26,0 % в 2019 г. и 25,8 % в 2023 г., прирост также был отрицательный: –0,77 %. Доля сегмента льготников младше трудоспособного возраста равнялась 6,1 % в 2019 г. и 7,2 % в 2023 г., прирост 18,0 %.

Результаты сегментации региональных льготополучателей, реализующих право на ЛЛО, по возрастному составу за период 2019–2023 гг. представлены на рис. 6. Здесь следует отметить преобладание сегмента лиц старше трудоспособного возраста, который увеличился в анализируемом периоде на 7,20 %; также отмечается прирост и в сегменте лиц трудоспособного возраста на 1,25 % при существенном сокращении доли лиц младше трудоспособного возраста на 25,42 %.

Затем проводился анализ динамики долей возрастных групп федеральных льготополучателей, пользующихся правом на ОНЛП, в общем количестве льготополучателей (рис. 7). Исследование показало, что доля сегмента льготополучателей, пользующихся правом на ОНЛП, старше трудоспособного возраста снизилась с 72,3 % в 2019 г. до 68,6 % в 2023 г., это свидетельствует о том, что в программе остаются пациенты, имеющие хронические заболевания. Доля сегмента льготополучателей трудоспособного возраста также сократилась с 45,5 % в 2019 г. до 37 % в

The proportion of regional beneficiaries exercising the right to SPM by age group in the total number of beneficiaries over the period of 2019–2023 is shown in Fig. 8.

Regional beneficiaries have not the right to monetize SPM, so the situation in the age groups is different. In the age group of the segment of regional beneficiaries, the proportion of the over-working-age individuals increased from 27,9% in 2019 to 38% in 2023; the proportion of working-age individuals remained unchanged at the level of 30,1%, and the proportion of under-working-age individuals increased from 28,5% in 2019 to 37,2% in 2023.

Subsequently, federal and regional beneficiaries exercising the right to PEM/SPM in accordance with the legislation of the RF and the developed methodological approach, were divided into segments by individual categories, population groups and categories of diseases.

The results of segmentation of federal beneficiaries, exercising the right to PEM by individual categories over the period of 2019–2023 are shown in Fig. 9. Five segments of beneficiaries were identified, the increase of 8,22% was recorded in the segments of children with disabilities, grade 1 disabled people – by 22,30%, in the segments of grade 2 and 3 disabled people, the growth had negative values: –23,10% and 7,83%, respectively, which is explained by their reduction and transition into the segment of regional beneficiaries. Because of paucity, veterans of the Great Patriotic War (GPW), disabled war veterans, individuals awarded with the

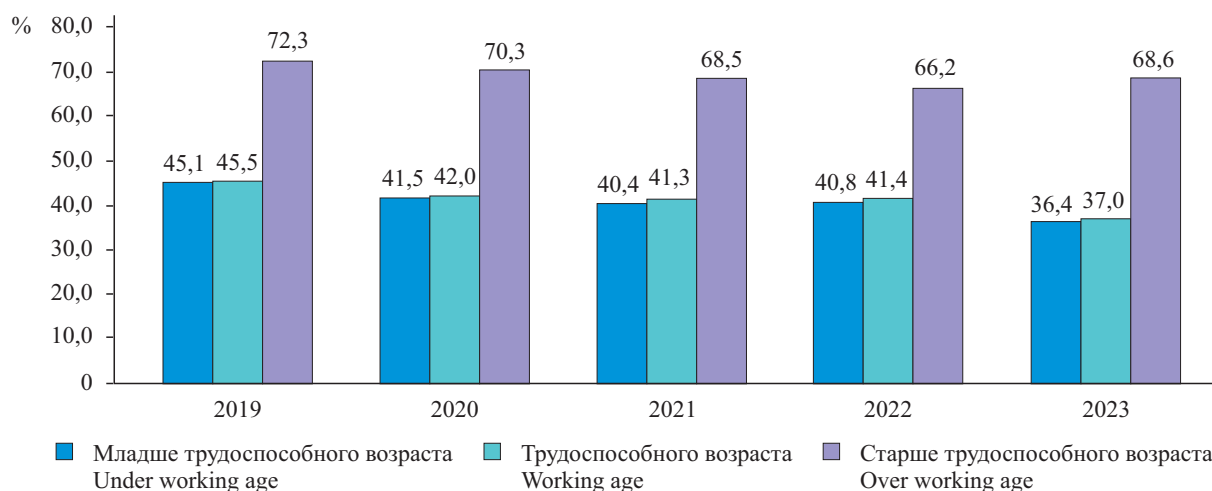


Рис. 7. Доли федеральных льготополучателей, пользующихся правом на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами, по возрастным группам в общем количестве льготополучателей за период 2019–2023 гг.
Fig. 7. The proportions of federal beneficiaries exercising the right to provision of essential medicines by age group in the total number of beneficiaries over the period of 2019–2023

2023 г., младше трудоспособного возраста – с 45,1 до 36,4 % соответственно. Пациенты монетизируют льготу, выбирают денежный эквивалент, переходят в региональный сегмент.

Доля региональных льготополучателей, реализующих право на ЛЛО, по возрастным группам в общем количестве льготополучателей за период 2019–2023 гг. представлена на рис. 8.

Региональные льготополучатели не наделены правом монетизации ЛЛО, поэтому ситуация в возрастных группах отличается. В возрастной группе сегмента региональных льготополучателей доля лиц старше трудоспособного возраста

“Resident of Blockaded Leningrad” badge, family members of deceased disabled GPW veterans and GPW veterans, and combat veterans were grouped into the “other categories” segment, which was characterized by the growth of 9,35% only due to an increase of the segment of combat veterans.

The results of segmentation of regional beneficiaries exercising the right to SPM by population group over the period of 2019–2023 are shown in Fig. 10. Five segments of beneficiaries were also identified, and the positive increase was found in only one segment: children from large families – by 9,13%, in the rest segments, the increase had negative values: in the segment of peo-

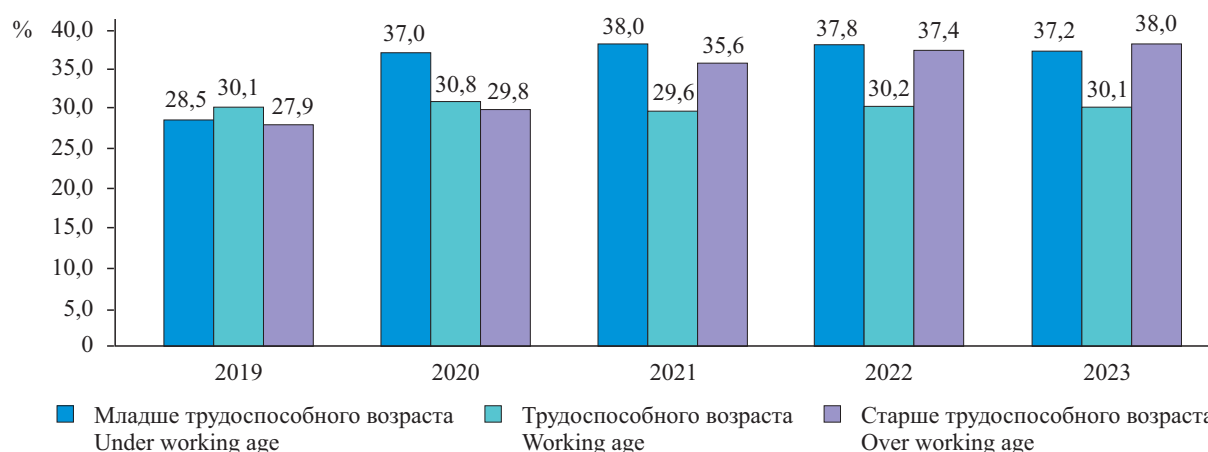


Рис. 8. Доля региональных льготополучателей, реализующих право на льготное лекарственное обеспечение, по возрастным группам в общем количестве льготополучателей за период 2019–2023 гг.
Fig. 8. The proportion of regional beneficiaries exercising the right to provision of essential medicines by age groups in the total number of beneficiaries over the period of 2019–2023

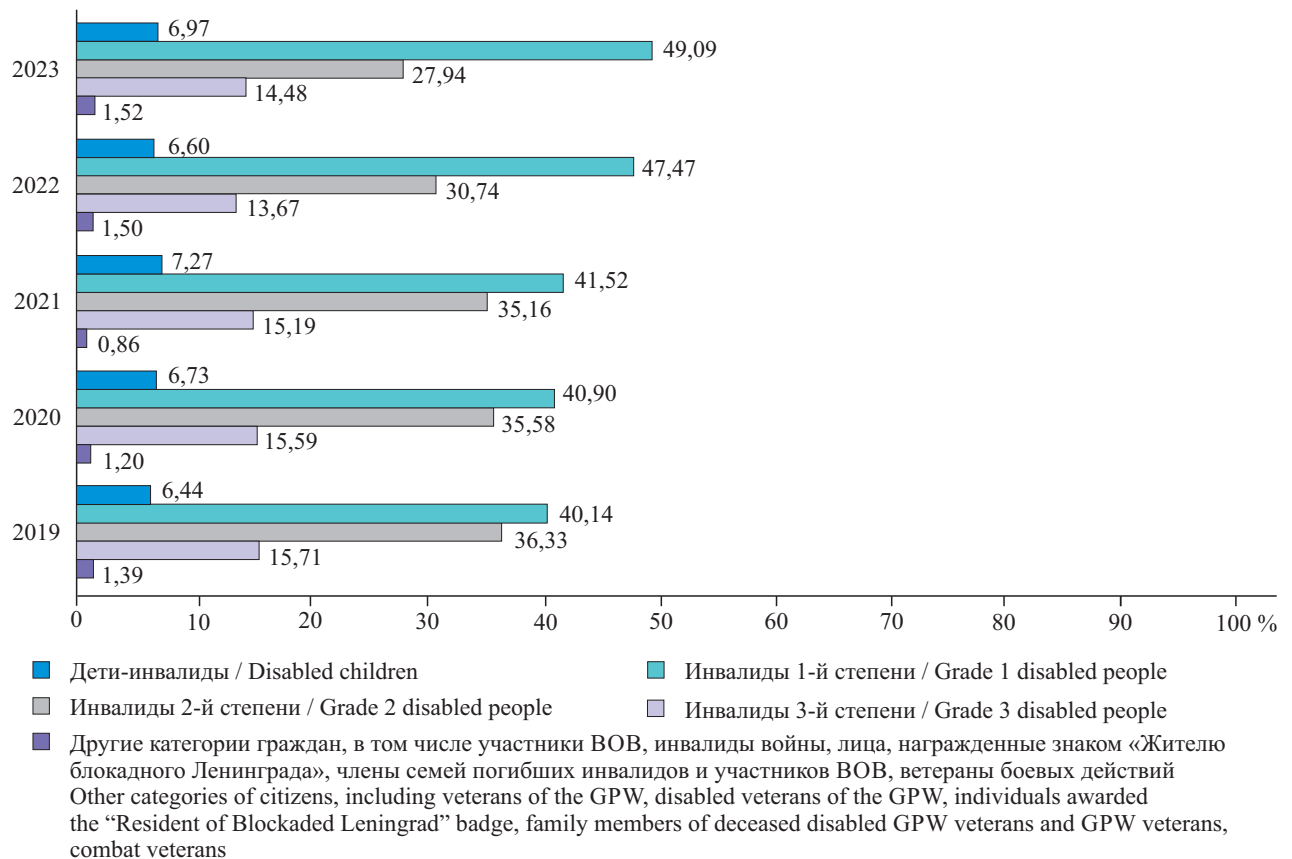


Рис. 9. Сегментация федеральных льготополучателей, реализующих право на обеспечение необходимыми лекарственными препаратами, по отдельным категориям за период 2019–2023 гг.

Fig. 9. Segmentation of federal beneficiaries exercising the right to provision of essential medicines by individual categories over the period of 2019–2023 (GPW – Great Patriotic War)

увеличилась с 27,9 % в 2019 г. до 38 % в 2023 г., доля лиц трудоспособного возраста осталась неизменной – 30,1 %, а доля лиц младше трудоспособного возраста увеличилась с 28,5 % в 2019 г. до 37,2 % в 2023 г.

В дальнейшем федеральные и региональные льготополучатели, участвующие в системе ОНЛП/ЛЛО, в соответствии с законодательством РФ и разработанным методическим подходом, были разделены на сегменты по отдельным категориям, группам населения и категориям заболеваний.

Результаты сегментации федеральных льготополучателей, реализующих право на ОНЛП, по отдельным категориям за период 2019–2023 гг. представлены на рис. 9. Было выделено пять сегментов льготополучателей, установлен прирост в сегментах «дети-инвалиды» на 8,22 %, инвалиды 1-й степени – на 22,30 %, в сегментах инвалидов 2-й и 3-й степени прирост имел отрицательные значения: –23,10 и –7,83 % соответственно, что объясняется их сокращением, переходом в сег-

менты признанные жертвами политических репрессий, – 10,17%; в сегменте жертв политических репрессий: –11,06 %; в сегменте детей в первые три года жизни: –71,33%, что, по нашему мнению, объясняется резким снижением рождаемости в РФ.

Результаты сегментации региональных льготополучателей, реализующих право на СЛП, по категориям заболеваний за период 2019–2023 гг. представлены на рис. 11. Было выделено девять сегментов льготополучателей. Увеличение было найдено в следующих сегментах: ревматизм и ревматоидный артрит – 22,93%; диабет mellitus – 36,75 %; бронхиальная астма – 29,73 %; болезнь Паркинсона – 0,96%; туберкулез – 3,29 %; шизофрения и эпилепсия – 31,60 %; глаукома – 8,49 %, другие заболевания (сифилис, ВИЧ, ВИД) – 3,72 %; в двух сегментах (онкология и глаукома, катаракта) рост имел отрицательные значения: –0,65 и 11,8 %, соответственно.

Рост в сегментах льготополучателей по категориям заболеваний объясняется увеличением финансирования из регионального бюджета и своевременным обеспечением лекарствами.

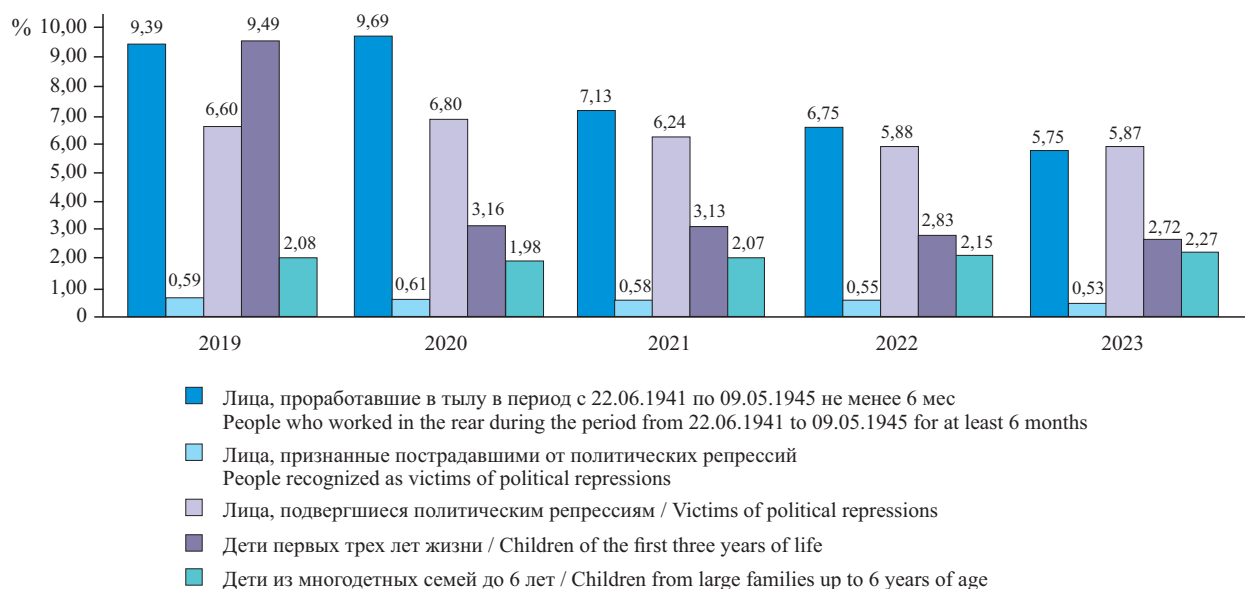


Рис. 10. Сегментация региональных льготополучателей, реализующих право на льготное лекарственное обеспечение, по группам населения за период 2019–2023 гг.
Fig. 10. Segmentation of regional beneficiaries exercising the right to subsidized provision of medicines by population groups over the period of 2019–2023

мент региональных льготополучателей. В сегмент «другие категории» были объединены вследствие малочисленности участники Великой Отечественной войны (ВОВ), инвалиды войны, лица, награжденные знаком «Жителю блокадного Ленинграда», члены семей погибших инвалидов и участников ВОВ, ветераны боевых действий, который характеризовался приростом в 9,35 % исключительно за счет увеличения в сегменте ветеранов боевых действий.

Результаты сегментации региональных льготополучателей, реализующих право на ЛЛО, по группам населения за период 2019–2023 гг. представлены на рис. 10. Также было выделено пять сегментов льготополучателей, установлен положительный прирост только в одном сегменте: дети из многодетных семей: на 9,13 %, в остальных сегментах прирост имел отрицательные значения: в сегменте лиц, признанных пострадавшими от политических репрессий: –10,17 %; в сегменте лиц, подвергшихся политическим репрессиям: –11,06 %; в сегменте детей первых трех лет жизни: –71,33 %, что объясняется, на наш взгляд, резким сокращением рождаемости в НСО.

Результаты сегментации региональных льготополучателей, реализующих право на ЛЛО, по категориям заболеваний за период 2019–2023 гг. представлены на рис. 11. Было выделено девять сегментов льготополучателей. Установлен прирост в сегментах: ревматизм и ревматоидный

CONCLUSION

As a result of implementation of the developed methodological approach to micro-segmentation of beneficiaries on the example of the NR, two segments were identified by the geographical criterion, besides, the segment of beneficiaries residing in the UD was 3,92 times larger than the segment of beneficiaries residing in the MD of the NR. Segmentation according to the criterion “level of provision (source of funding)” allowed to identify two segments of beneficiaries: the federal segment with the proportion of 26,17% in 2023 and the regional segment with the proportion of 73,83%. During the period analyzed, the proportion of the federal segment increased by 19,12%, while that of the regional segment decreased by 8,29%.

Micro-segmentation-based monitoring of beneficiaries will optimize feedback from executive authorities responsible for operation of the system of SPM, improve work with them, improve the system of management of regional provision of medicines, which, in turn, will allow the implementation of state guarantees for the provision of social support to the population in full, create conditions and mechanisms for the effective use of financial, material and information resources, will ensure the stability of the provision of accessible qualified medical care.

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



Рис. 11. Сегментация региональных льготополучателей, реализующих право на льготное лекарственное обеспечение, по категориям заболеваний за период 2019–2023 гг.
Fig. 11. Segmentation of regional beneficiaries exercising the right to subsidized provision of medicines by disease categories over the period of 2019–2023

артрит – на 22,93 %; сахарный диабет – на 36,75 %; бронхиальная астма – на 29,73 %; болезнь Паркинсона – на 0,96 %; туберкулез – на 3,29 %; шизофрения и эпилепсия – на 31,60 %; глаукома – на 8,49 %, другие заболевания (сифилис, СПИД, ВИЧ) – на 3,72 %; в двух сегментах: онкологические заболевания и глаукома, катаракта – прирост имел отрицательное значение: –0,65 и –11,8 % соответственно.

Прирост в сегментах льготополучателей по категориям заболеваний объясняется увеличением объемов финансирования из регионального бюджета, оперативностью поставок лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате реализации разработанного методического подхода к микросегментации льготополучателей на примере НСО выделены два сегмента по географическому признаку, причем сегмент льготополучателей, проживавших в ГО, в 3,92 раза превышал сегмент льготополучателей, проживавших в МР НСО. Проведение сегментации по критерию «уровень обеспечения

(источник финансирования)» позволило выделить два сегмента льготополучателей: федеральный сегмент с долей в 2023 г. 26,17 % и региональный сегмент – 73,83 %. За анализируемый период произошел прирост доли федерального сегмента на 19,12 %, при сокращении доли регионального сегмента на 8,29 %.

Мониторинг льготополучателей на основе микросегментации позволит оптимизировать обратную связь с органами исполнительной власти, отвечающими за реализацию ЛЛО, улучшить работу с ними, совершенствовать систему регионального управления лекарственным обеспечением, что, в свою очередь, позволит реализовать государственные гарантии по предоставлению социальной поддержки населению в полном объеме, создаст условия и механизмы эффективного использования финансовых, материальных и информационных ресурсов, обеспечит стабильность оказания доступной квалифицированной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О государственной социальной помощи: федер. закон от 17.07.1999 N 178-ФЗ (последняя версия) // КонсультантПлюс. URL: <http://www.consultant.ru/>

REFERENCES

1. On state social assistance: Federal Law No. 178-FZ dated 17.07.1999 (latest version) // ConsultantPlus. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735 (accessed 05.01.2025).

- document/cons_doc_LAW_23735 (дата обращения: 05.01.2025).
2. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федер. закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя версия) // КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 05.01.2025).
 3. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: постановление Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) // КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/ (дата обращения: 05.01.2025).
 4. Об утверждении Методических указаний по осуществлению исполнительными органами субъектов Российской Федерации переданных полномочий по организации обеспечения граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами для медицинского применения, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, в том числе с использованием электронного сертификата: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.11.2024 № 596н. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202412060004> (дата обращения: 13.01.2025).
 5. Фармацевтический маркетинг / Е.Л. Абдулманова, И.И. Басакина, Д.А. Болдышев и др.; под ред. И.А. Наркевича, О.Д. Немытых. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 616 с.
 2. On the basics of public health protection in the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ dated 21.11.2011 (latest version) // ConsultantPlus. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (accessed 05.01.2025).
 3. On state support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical products to the population and health-care facilities: Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 dated 30.07.1994 (ed. from 14.02.2002) // ConsultantPlus. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/ (accessed 05.01.2025).
 4. On approval of Methodological Guidelines for the implementation by the executive bodies of the constituent entities of the Russian Federation of delegated powers to organize the provision of citizens included in the Federal Register of Individuals Entitled to receive state social assistance with medicines for medical use, medical devices, as well as special medical foods for children with disabilities, including using a digital certificate: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 596n dated 02.11.2024. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202412060004> (accessed 13.01.2025).
 5. Abdulmanova E.L., Basakina I.I., Boldyshev D.A. et al. (2023). *Pharmaceutical Marketing*/ Narkievich I.A., Nemytykh O.D. (eds.). Moscow: GEOTAR-Media. 616 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Dzhuparov – Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7178-6117.

Alexandra A. Gerber – Post-graduate Student, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Irina A. Dzhuparova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8249-0220.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Джупаров Александр Сергеевич – преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7178-6117.

Гербер Александра Александровна – аспирант кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Джупарова Ирина Алексеевна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8249-0220.

Вирусный гепатит А у жителей Новосибирска: клиничко-эпидемиологическая и лабораторная характеристика

Е.Н. Усолкина¹, Е.И. Краснова¹, В.Г. Кузнецова¹, Ю.В. Казакова¹, В.В. Проворова¹, И.В. Красильникова², М.В. Безноскова², Л.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Вирусный гепатит А (ВГА) остается актуальной проблемой в связи с широким распространением в мире, в том числе в России, регистрируемой высокой заболеваемостью среди взрослых, наличием характерных эпидемических вспышек, полиморфизмом клинических форм. В мире условно проводят разделение на страны с высокой, средней, низкой и очень низкой эндемичностью. Россия относится к странам со средним уровнем эндемичности, и отмечается неравномерность возникновения случаев заболевания по отдельным территориям страны. В Новосибирской области заболеваемость ВГА в 2015–2023 гг. имела неравномерный, часто взрывной характер, а ее показатели варьировали в пределах от 28 до 239 случаев, что происходило в примерно равных санитарно-эпидемиологических условиях в регионе. Максимальный подъем заболеваемости ВГА зарегистрирован в 2017, 2019 и 2023 гг. Показатель заболеваемости в 2023 г. (3,04 на 100 тыс. населения) превысил на 20,4 % показатель заболеваемости ВГА по Российской Федерации.

Ц е л ь . Оценить клиничко-эпидемиологические и лабораторные показатели у больных ВГА, госпитализированных в городскую инфекционную клиническую больницу № 1 г. Новосибирска с февраля по апрель 2024 г.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проанализированы клиничко-эпидемиологические и лабораторные показатели у 56 госпитализированных с февраля по апрель 2024 г. больных ВГА. Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 22 (41,4 %), женщин – 34 (58,6 %). Средний возраст – 30,3 (15; 62) года. Диагноз ВГА верифицировался методом иммуноферментного анализа. Для исключения вирусных гепатитов В и С в сыворотке крови определялись суммарные антитела к вирусу гепатита С, антигены и антитела к вирусу гепатита В. Анализировались показатели гемограммы и биохимического исследования крови. Для диагностики заболеваний внутренних органов брюшной полости применялось ультразвуковое исследование. При оценке степени тяжести ВГА руководствовались критериями клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ.

Р е з у л ь т а т ы . Доминирующая возрастная группа представлена лицами от 15 до 20 лет (25 %), больные в возрасте от 30 до 62 лет составили 46 %, преобладали женщины. У 19,2 % больных установлен контактно-бытовой путь инфицирования, у 80,8 % – пищевой. Зарегистрировано 4 очага вспышечной заболеваемости ВГА. Желтушная форма ВГА превалировала (87,5 %), тяжелая степень тяжести диагностировалась в 37 % случаев. Отмечена связь пути передачи и степени тяжести – при пищевом пути передачи чаще наблюдалась тяжелая степень тяжести. Клиническая картина ВГА характеризовалась типичной цикличностью течения с наличием гриппоподобного, астеновегетативного и диспепсического синдромов в преджелтушном периоде. У 9 % больных в преджелтушном периоде отмечались боли в животе, что являлось поводом для дифференциальной диагностики с хирургической патологией. Выявлена вариабельность показателей синдрома цитолиза и холестаза. При тяжелой степени тяжести ВГА имелись проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия до 24 г/л, снижение протромбинового индекса до 33 %).

З а к л ю ч е н и е . Активизация эпидемического процесса наблюдалась в не типичный для ВГА сезон (февраль – апрель). Преобладал пищевой путь передачи. 46 % больных были старше 30 лет. У госпитализированных преобладала желтушная форма (87,5 %), тяжелая степень тяжести – у 37 %. Отмечена значительная вариабельность показателей синдрома цитолиза и холестаза. Синдром печеночно-клеточной недостаточности наблюдался у больных с тяжелой степенью тяжести.

Поступила в редакцию 05.11.2024
Прошла рецензирование 28.11.2024
Принята к публикации 25.12.2024

Автор, ответственный за переписку
Усолкина Елена Николаевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: el.lotos@bk.ru

Received 05.11.2024
Revised 28.11.2024
Accepted 25.12.2024

Corresponding author
Elena N. Usolkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: el.lotos@bk.ru

Ключевые слова: вирусный гепатит А, заболеваемость, вспышка, клиническая картина, степень тяжести, диагностика.

Образец цитирования: Усолкина Е.Н., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Казакова Ю.В., Проворова В.В., Красильникова И.В., Безносикова М.В., Поддубная Л.В. Вирусный гепатит А у жителей Новосибирска: клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):76-86. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-76-86

Viral hepatitis A in residents of Novosibirsk: clinical, epidemiological and laboratory characteristics

E.N. Usolkina¹, E.I. Krasnova¹, V.G. Kuznetsova¹, Yu.V. Kazakova¹, V.V. Provorova¹, I.V. Krasilnikova², M.V. Beznosikova², L.V. Poddubnaya¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Viral hepatitis A (VHA) remains an urgent problem due to its widespread prevalence in the world, including Russia, high incidence among adults, characteristic epidemic outbreaks, and polymorphism of clinical forms. The world is conventionally divided into countries with high, medium, low, and very low endemicity. Russia is classified as a medium-endemicity country, and there is uneven distribution of cases of the disease across individual territories of the country. In the Novosibirsk region, the incidence of hepatitis A virus (HAV) infection in 2015–2023 was uneven, often explosive, and its rates varied from 28 to 239 cases, which occurred under approximately equal sanitary and epidemiological conditions in the region. The maximum rise in the incidence of HAV infection was recorded in 2017, 2019, and 2023. The incidence rate in 2023 (3,04 per 100 000) exceeded the hepatitis A incidence rate in the Russian Federation by 20,4%.

A i m . To evaluate clinical, epidemiological and laboratory parameters in VHA patients hospitalized in the City Infectious Clinical Hospital No. 1 in Novosibirsk from February to April 2024.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Clinical, epidemiological and laboratory parameters were analyzed in 56 patients with VHA hospitalized from February to April 2024. The distribution of patients by gender was as follows: 22 men (41,4%), 34 women (58,6%). The median age was 30.3 (15; 62) years. The diagnosis of HAV infection was verified by enzyme immunoassay. To exclude viral hepatitis B and C, hepatitis C total antibodies, hepatitis B antigens and antibodies were determined in the blood serum. Hemogram and blood biochemistry indices were analyzed. Ultrasound examination was used to diagnose pathology of the abdominal cavity organs. When assessing the severity of HAV infection, we followed the criteria of the Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation.

R e s u l t s . The dominant age group was represented by individuals aged 15 to 20 years (25%), patients aged 30 to 62 years accounted for 46%, and women predominated. In 19,2% of patients, the contact route of transmission was identified, in 80,8% – the food-borne transmission route. Four outbreaks of VHA were registered. The icteric form of hepatitis A prevailed (87,5%); the severe form was diagnosed in 37% of cases. A relationship between the route of transmission and severity of the disease was found – the severe form was more often observed in food-borne transmission. The clinical picture of VHA was characterized by a typical cyclical course with the presence of influenza-like syndrome, asthenia and dyspeptic syndrome during the pre-icteric phase. In 9% of patients during the pre-icteric phase, abdominal pain was noted, which was a reason for differential diagnosis with surgical pathology. Variability of cytolysis and cholestasis parameters was revealed. In severe cases of VHA, there were manifestations of hepatocellular insufficiency syndrome (hypoalbuminemia down to 24 g/l, a decrease in the prothrombin index down to 33%).

C o n c l u s i o n . Activation of the epidemic process was observed in a season that was not typical for hepatitis A (February – April). The food-borne transmission route was predominant; 46% of patients were over 30 years old. The icteric form prevailed in hospitalized patients (87,5%), and the severe form was observed in 37%. Significant variability in cytolysis and cholestasis syndromes parameters was noted. Hepatocellular insufficiency syndrome was observed in patients with the severe form of hepatitis A.

Keywords: hepatitis A virus, incidence, outbreak, clinical picture, severity, diagnostics.

Citation example: Usolkina E.N., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Kazakova Yu.V., Provorova V.V., Krasilnikova I.V., Beznosikova M.V., Poddubnaya L.V. Viral hepatitis A in residents of Novosibirsk: clinical, epidemiological and laboratory characteristics. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):76-86. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-76-86

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вирусный гепатит А (ВГА) остается актуальной проблемой в связи с широким распространением в мире, в том числе в России, регистрируемой высокой заболеваемостью среди взрослых, наличием характерных эпидемических вспышек, полиморфизмом клинических форм [1]. Ежегодно в мире ВГА заболевают более чем 1,4 млн чел., из них 0,5 % умирают [2]. Благодаря широкому внедрению вакцинации заболеваемость ВГА в ряде регионов мира снизилась [3]. ВГА распространяется в мире неодинаково, что обусловлено несколькими причинами: доминированием фекально-орального механизма передачи, внедрением программ вакцинации, отсутствием истинных цифр заболеваемости, так как ВГА может протекать без клинических проявлений, а диагностируются только манифестные формы болезни [2, 4]. Распространению инфекции способствует длительная вирусемия при парентеральной передаче вируса ВГА у наркозависимых, которые используют внутривенный способ введения [5]. Кроме того, отмечена чрезвычайно высокая восприимчивость к вирусу ВГА [6]. В мире условно проводят разделение на страны с высокой, средней, низкой и очень низкой эндемичностью. Инфицирование в раннем возрасте с дальнейшим формированием иммунитета наблюдается в странах с высокой эндемичностью, а для стран с низким числом местных случаев характерно заражение во время поездок, при проживании в эндемичных районах, гомосексуальных контактах, употреблении наркотиков [2]. Россия относится к странам со средним уровнем эндемичности ВГА (уровень заболеваемости колеблется от 9 до 210 на 100 тыс. населения), и отмечается неравномерность возникновения случаев заболевания по отдельным территориям страны [7]. Так, наиболее высокая заболеваемость ВГА в 2023 г. зарегистрирована в Удмуртской Республике (6,92 на 100 тыс. населения), Ярославской области (6,42 на 100 тыс. населения) и Челябинской области (5,15 на 100 тыс. населения). В то же время в некоторых регионах – в республиках Калмыкия, Алтай, Тыва, Кабардино-Балкарской Республике, Ненецком автономном округе, Еврейской автономной области не зарегистрированы случаи ВГА. В Ненецком автономном округе, республиках Калмыкия, Тыва, Кабардино-Балкарской Республике подобная тенденция сохраняется на протяжении последних пяти лет. Зафиксировано 4 очага групповой заболеваемости (в Белгородской, Рязанской, Смоленской, Челябинской областях) с

INTRODUCTION

Currently, hepatitis A virus (HAV) infection remains an urgent problem due to its widespread distribution worldwide, including in Russia, high incidence among adults, characteristic epidemic outbreaks and polymorphism of clinical forms [1]. Annually, more than 1,4 mln new cases of viral hepatitis A (VHA) were recorded, of which 0,5% cases were fatal [2]. Due to the widespread vaccination, the incidence of hepatitis A has decreased in a number of regions of the world [3]. VHA spreads unevenly around the world, which is due to several reasons: the dominance of the feco-oral transmission route, the implementation of vaccination programs, and the lack of true incidence figures, since VHA can occur without clinical manifestation, and only symptomatic forms of the disease are diagnosed [2, 4]. The spread of the infection is facilitated by long-term viremia in parenteral HAV transmission in intravenous drug abusers [5]. In addition, an extremely high susceptibility to HAV has been noted [6]. The world is conventionally divided into countries with high, medium, low, and very low endemicity. Infection at an early age with the following immunity is observed in countries with high endemicity, while countries with a low number of local cases are characterized by an infection during travel, while living in endemic areas, due to homosexual contacts, and drug abuse [2]. Russia is a country with a medium level of hepatitis A endemicity (the incidence rate ranges from 9 to 210 per 100 000), and unevenness in the occurrence of the disease cases is observed in individual territories of the country [7]. Thus, the highest incidence of VHA in 2023 was registered in the Udmurt Republic (6,92 per 100 000), the Yaroslavl region (6,42 per 100 000) and Chelyabinsk region (5,15 per 100 000). At the same time, in some regions – the Republics of Kalmykia, Altai, Tyva, Kabardino-Balkarian Republic, Nenets Autonomous Okrug, Jewish Autonomous Region, no cases of VHA were reported. In the Nenets Autonomous Okrug, the Republics of Kalmykia, Tyva, Kabardino-Balkarian Republic, a similar trend has been maintained over the past five years. Four sites of cluster HAV infection were recorded (in the Belgorod, Ryazan, Smolensk, Chelyabinsk regions) with the total number of 128 people affected [8]. During hepatitis A outbreaks, doctors are increasingly vigilant in order to identify cases of the disease through targeted examination of contact persons [9].

In the Novosibirsk Region, the incidence of VHA over the period 2015–2023 was uneven, sometimes explosive, and its rates varied from 28 to 239 cases,

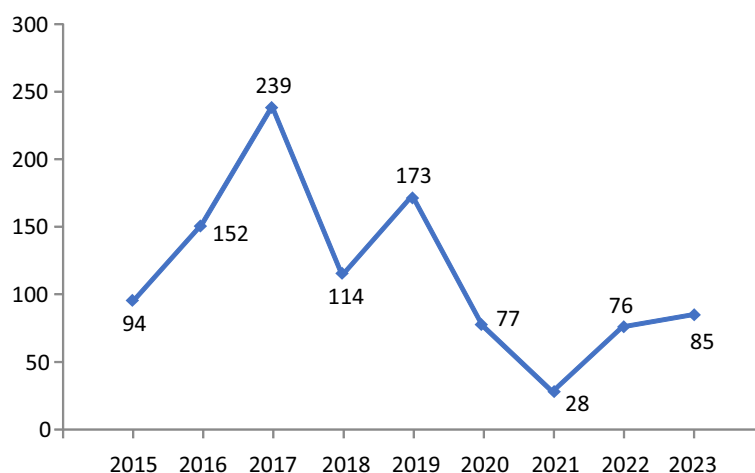


Рис. 1. Динамика заболеваемости (абсолютное число заболевших) вирусным гепатитом А в Новосибирской области за период 2015–2023 гг.

Fig. 1. Dynamics of the incidence (absolute number of cases) of hepatitis A virus infection in the Novosibirsk region for the period 2015–2023

общим числом пострадавших 128 чел. [8]. Во время вспышек ВГА усиливается настороженность врачей в целях выявления случаев болезни при целенаправленном обследовании контактных лиц [9].

В Новосибирской области заболеваемость ВГА за период 2015–2023 гг. имела неравномерный, порой взрывной характер, а ее показатели варьировали от 28 до 239 случаев, что происходило в примерно равных санитарно-эпидемиологических условиях в регионе (рис. 1). Максимальный подъем заболеваемости ВГА зарегистрирован в 2017 г. (239 случаев в сравнении с 2016 г. – 152 случая), за которым следовал ее спад до 114 случаев в 2018 г. Второй, менее существенный подъем заболеваемости наблюдался в 2019 г. (173 случая). В 2020 и 2021 гг. отмечалось снижение заболеваемости ВГА (77 и 28 случая соответственно), связанное, вероятно, с введением ограничительных и профилактических мер во время пандемии новой коронавирусной инфекции [10]. Новый постепенный рост заболеваемости ВГА зафиксирован в 2022 и 2023 гг. (76 и 85 случаев соответственно). Показатель заболеваемости в 2023 г. (3,04 на 100 тыс. населения) превысил показатель 2022 г. (2,73 на 100 тысяч населения) на 10,2 % и на 20,4 % – показатель заболеваемости ВГА по РФ (2,42 на 100 тыс. населения) [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-эпидемиологические и лабораторные показатели у больных ВГА, госпитализированных в городскую инфекционную клиническую больницу № 1 (ГИКБ № 1) г. Новосибирска с февраля по апрель 2024 г.

which occurred under approximately equal sanitary and epidemiological conditions in the region (Fig. 1). The maximum increase in the incidence of hepatitis A was recorded in 2017 (239 cases compared to 2016 – 152 cases), followed by a decline to 114 cases in 2018. The second, a less significant increase in the incidence was observed in 2019 (173 cases). In 2020 and 2021, there was a decrease in the VHA incidence (77 and 28 cases, respectively), probably associated with the implementation of restrictive and preventive measures during the pandemic of a novel coronavirus infection [10]. A new gradual increase in the incidence of the infection was recorded in 2022 and 2023 (76 and 85 cases, respectively). The incidence rate in 2023 (3,04 per 100 000) exceeded the 2022 rate (2,73 per 100 000) by 10,2% and the incidence rate of VHA in the Russian Federation – by 20,4% (2.42 per 100 000) [11].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate clinical, epidemiological and laboratory parameters in patients with VHA hospitalized in the Novosibirsk City Infectious Clinical Hospital No. 1 (CICH No. 1) from February to April 2024.

MATERIALS AND METHODS

We have retrospectively analyzed clinical, epidemiological and laboratory parameters in 56 adult patients with HAV hospitalized in the CICH No. 1 from February to April 2024. All patients provided written informed consent to participate in the study, observing the voluntary nature of the examination in accordance with the Federal Law “On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы клинико-эпидемиологические и лабораторные показатели у 56 взрослых больных ВГА, госпитализированных в ГИКБ № 1 г. Новосибирска с февраля по апрель 2024 г. От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением добровольности обследования в соответствии с федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 22 (41,4 %), женщин – 34 (58,6 %). Средний возраст больных составил 30,3 (15; 62) года.

Диагноз ВГА верифицировался методом иммуноферментного анализа: у всех больных выявлены антитела класса Ig M к вирусу гепатита А (анти-HAV Ig M), а у 48 чел. (85 %) – также антитела класса Ig G (анти-HAV Ig G).

Для исключения вирусных гепатитов В и С в сыворотке крови исследовались суммарные антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV), антигены и антитела к вирусу гепатита В (HBsAg, HBeAg, анти-HB cor Ig M, анти-HB cor Ig G).

Анализировались показатели гемограммы, биохимического исследования крови (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, альбумина, общего билирубина и его фракций, протромбиновый индекс (ПТИ)), которое выполнено колориметрическим методом на аппарате XL-640 с ионоселективным блоком (Erba Lachema s.r.o., Чехия) с использованием тест-систем производителя.

При оценке степени тяжести ВГА руководствовались критериями клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [12].

Для диагностики заболеваний внутренних органов брюшной полости применялось ультразвуковое исследование

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы JASP 0.18.3 и Microsoft Office Excel (Windows 10). Определяли доли, средние величины исследуемых параметрических показателей (M) и среднюю ошибку (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди госпитализированных с февраля по апрель 2024 г. в ГИКБ № 1 г. Новосибирска больных ВГА преобладали женщины – 34 чел. (58,6 %). Доминирующая возрастная группа

The distribution of patients by gender was as follows: men 22 (41,4%), women 34 (58,6%). The mean age of patients was 30,3 (15; 62) years.

The diagnosis of hepatitis A was verified by enzyme immunoassay: all patients had Ig M antibodies to HAV (anti-HAV Ig M), and 48 people (85%) also had Ig G antibodies (anti-HAV Ig G).

To exclude viral hepatitis B and C, total antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV), antigens and antibodies to hepatitis B virus (HBsAg, HBeAg, anti-HB cor Ig M, anti-HB cor Ig G) were studied in the blood serum.

The parameters of the hemogram, blood biochemistry (the level of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total protein, albumin, total bilirubin and its fractions, the prothrombin index (PTI)) were studied by the colorimetric method using a XL-640 biochemical analyzer with an ion-selective module (Erba Lachema s.r.o., Czech Republic) and the manufacturer's test kits.

When assessing the severity of HAV infection, we were guided by the criteria of the Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation [12].

Ultrasound examination was used to diagnose diseases of organs of the abdominal cavity.

Statistical data processing was performed using JASP 0.18.3 and Microsoft Office Excel (Windows 10). The proportions, mean values of the studied parametric indicators (M) and the error of mean (m) were determined.

RESULTS AND DISCUSSION

Among the patients with VHA hospitalized from February to April 2024 in the CICH No. 1, women predominated – 34 (58,6%). The dominant age group was represented by subjects from 15 to 20 years old (25%), but the age group over 30 years accounted for 46% (Fig. 2). Thus, our findings are consistent with the conclusions of a number of authors about “maturation” of VHA [6, 8].

Taking into account the epidemiological significance of infection sources in VHA, it is important to assess the isolation period of patients [6]. It was found that patients were admitted to hospital on the 1st–17th day from the onset of the disease ($8 \pm 3,4$ days). During the first week of the disease which coincides with the pre-icteric phase, most patients (73,2%) were hospitalized, during the second week (from the 8th to the 14th day) – 16%, and during the third week (from the 15th to the 21st day) – 10.7% of patients. When studying the epidemiological history

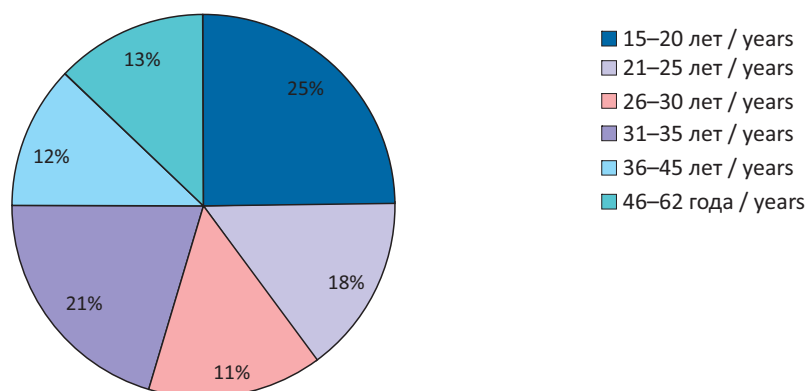


Рис. 2. Возрастная структура больных вирусным гепатитом А ($n = 56$)
Fig. 2. The age structure of patients with hepatitis A virus infection ($n = 56$)

представлена лицами от 15 до 20 лет (25 %), однако на долю возрастной группы старше 30 лет пришлось 46 % (рис. 2). Таким образом, наши данные согласуются с выводами ряда авторов о «повзрослении» ВГА [6, 8].

Учитывая эпидемиологическую значимость источников инфекции при ВГА, важным является оценка сроков изоляции пациентов [6]. Установлено, что больные поступали в больницу на 1–17-й день от начала заболевания ($8 \pm 3,4$ дня). На первой неделе заболевания, которая совпадает по времени с преджелтушным периодом, госпитализировано большинство больных (73,2 %), на второй неделе (с 8-го по 14-й день) – 16 % и на третьей неделе (с 15-го по 21-й день) – 10,7 % больных. При изучении эпидемиологического анамнеза у пациентов в 19,2 % случаев установлен контактно-бытовой путь инфицирования, в 80,8 % – пищевой. За анализируемый период (февраль – апрель) зарегистрировано 4 очага вспышечной заболеваемости ВГА: ресторан «Перчини» в ТЦ «Эдем», Гастрокорт на Центральном рынке, ресторан «ВИА Маргарита», кафе «Чашка кофе» в аэропорту Толмачево. В данный эпидемиологический процесс вовлечено 16 чел., все остальные случаи являлись спорадическими.

В различных источниках отмечено, что при ВГА безжелтушная и стертая формы встречаются чаще, чем желтушная [9]. У наблюдавшихся же нами больных желтушная форма ВГА была доминирующей (87,5 %); доля лиц с безжелтушной формой составила 12,5 %. Подобная же картина отмечалась в Новосибирске и в 2023 г.: желтушная форма ВГА регистрировалась у 89,4 % больных, безжелтушная – у 10,6 % [11].

Л.А. Иманбаева и соавт. отмечают, что в настоящее время ВГА нередко протекает в тяжелой

of patients, the contact route of transmission was revealed in 19,2% of cases, and food-borne transmission – in 80,8%. During the analyzed period (February – April), 4 outbreaks of hepatitis A were registered: the Perchini restaurant in the Eden shopping and entertainment center, Gastrocourt at the Central Market, the VIA Margarita restaurant, and the Cup of Coffee cafe at the Tolmachevo Airport. This epidemiological process involved 16 people, all other cases were sporadic.

It was noted in various sources that in VHA, the non-icteric and subclinical forms are more common than the icteric form [9]. In the patients we observed, the icteric form of hepatitis A was dominant (87,5%); the proportion of patients with the non-icteric form was 12,5%. A similar picture was observed in Novosibirsk in 2023: the icteric form of HAV infection was recorded in 89,4% of patients, the non-icteric form – in 10,6% [11].

Imanbaeva et al. note that currently, hepatitis A often takes a severe course [13]. In the patients we examined, the severe form of the diseases was recorded in 37% of cases, of medium severity – in 59%, and the subclinical form was found in only 4% of cases (Fig. 3). It is interesting to note, that 12 subjects who came from outbreak sites, had moderate VHA, while visitors to cafes and restaurants (4 patients) had severe VHA. It is likely that the route of transmission (food-borne in the case of visitors to the catering industry, and contact in the case of occupational infection) determined the disease severity.

The clinical picture of VHA in the patients was characterized by a cyclical course typical for this infectious form. The duration of the pre-icteric phase varied from 2 to 7 days ($4,4 \pm 1,5$ days), and it proceeded with characteristic classical syndromes. Influenza-like syndrome was in the majority of

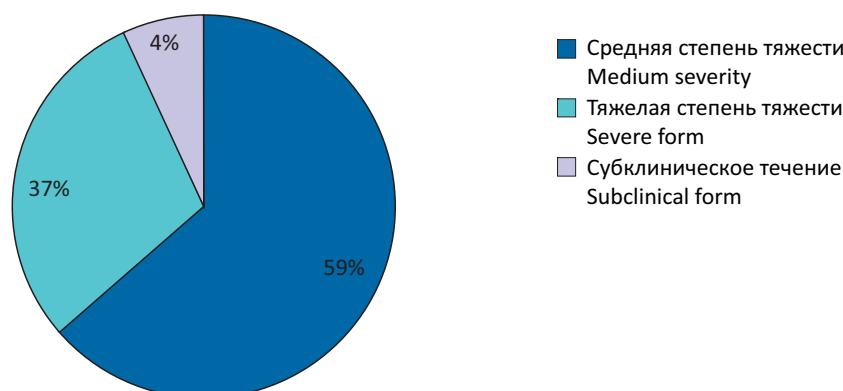


Рис. 3. Распределение больных вирусным гепатитом А по степени тяжести
Fig. 3. The distribution of patients with hepatitis A virus infection by severity

форме [13]. У обследованных нами пациентов тяжелая степень тяжести регистрировалась в 37 % случаев, средняя степень – в 59 %, а субклиническая форма встречалась только в 4 % случаев (рис. 3). Интересным является тот факт, что 12 чел., поступивших из очагов вспышек, перенесли ВГА средней степени тяжести, а посетители кафе и ресторанов (4 чел.) – тяжелой степени тяжести. Вероятно, именно путь заражения (у посетителей общепита – пищевой, а у больных, инфицировавшихся на рабочем месте – контактно-бытовой) определил степень тяжесть заболевания.

Клиническая картина ВГА у наблюдавшихся больных характеризовалась типичной для данной инфекционной формы цикличностью течения. Продолжительность преджелтушного периода колебалась от 2 до 7 дней ($4,4 \pm 1,5$ дня), и он протекал с характерными «классическими» синдромами. Гриппоподобный синдром отмечался у большинства больных (82,1 %); в 42,8 % случаев заболевание начиналось с фебрильной температуры тела, у 39,3 % отмечался субфебрилитет. Только у 17,9 % пациентов регистрировалась нормальная температура тела. Продолжительность лихорадочного периода варьировала от 4 до 12 дней ($5,4 \pm 3,5$ дня). Астено-вегетативный синдром регистрировался у 46 (82,1 %) больных. Диспепсический синдром (тошнота, сниженный аппетит, дискомфорт в животе) наблюдался у доминирующего числа больных (89,3 %), рвота в преджелтушном периоде – у 28,5 %.

Необходимо отметить, что у 9 % больных в преджелтушном периоде отмечалось появление довольно интенсивных болей в животе, что являлось поводом для их госпитализации в хирургическое отделение, и только при появлении желтухи им ставился диагноз ВГА. На амбулаторном

пациентах (82,1%); в 42,8% of cases, the disease began with fever; in 39,3%, subfebrile temperature was observed. Only 17,9% of patients had normal body temperature. The duration of fever varied from 4 to 12 days ($5,4 \pm 3,5$ days). Asthenia was recorded in 46 (82,1%) patients. Dyspeptic syndrome (nausea, decreased appetite, abdominal discomfort) was observed in the majority of patients (89,3%), vomit-ing during the pre-icteric phase – in 28,5%.

It should be noted that during the pre-icteric phase, 9% of patients experienced intense abdominal pain, which was the reason for their hospitalization in the surgical department, and only when jaundice appeared they were diagnosed with VHA. On an out-patient basis, during the initial period of the disease, the erroneous diagnosis of acute respiratory infection was made in 23% of patients.

Jaundice developed on days 3–8 of the disease ($5,09 \pm 1,4$ days) which was the reason for hospitalization of patients with hepatitis A. Improvement of health following the appearance of jaundice, typical for HAV infection, was observed in 40 patients. Jaundice was moderate in most cases (46%), and severe in 11% of cases. In half of the patients, it was accompanied with acholic stool, and in 12.5% with skin itching.

The duration of the icteric phase averaged $14 \pm 1,1$ days. Hepatomegaly was recorded in 42,8% of patients, splenomegaly – in 23%.

When analyzing biochemical parameters, it was revealed that cytolysis was observed in most cases, but the values of ALT and AST activity on admission varied significantly (from the reference range for ALT (0–40 units/l) and AST (0–38 units/l) to 6262 and 6622 units/l) (Table 1).

The bilirubin level was increased in all hospitalized patients (Fig. 4).

Таблица 1. Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у больных вирусным гепатитом А**Table 1.** Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) values in patients with hepatitis A virus infection

АЛТ (ед./л) / ALT (units/l)	Больных, % / Patients, %	АСТ (ед./л) / AST (units/l)	Больных, % / Patients, %
18–999	26	0–999	45
1000–1999	27	1000–1999	24
2000–2999	18	2000–2999	13
3000–3999	4	3000–3999	14
4000–4999	14	4000–4999	2
5000–6262	11	5000–6622	2

этапе в начальном периоде болезни ошибочный диагноз острой респираторной инфекции поставлен 23 % больным.

Желтуха развивалась на 3–8-й день болезни ($5,09 \pm 1,4$ дня), что и являлось причиной госпитализации заболевших ВГА. Типичное для ВГА улучшение самочувствия с появлением желтухи отмечалось у 40 больных. Желтуха в большинстве случаев была умеренной (46 %) и в 11 % случаев – выраженной. У половины больных она сопровождалась ахилией кала, у 12,5 % – кожным зудом.

Продолжительность желтушного периода составила в среднем $14 \pm 1,1$ дня. Гепатомегалия регистрировалась у 42,8 % больных, спленомегалия – у 23 %.

При анализе биохимических показателей выявлено, что синдром цитолиза отмечался в большинстве случаев, однако показатели активности АЛТ и АСТ при поступлении значительно варьировали (от допустимого диапазона для АЛТ (0–40 ед./л) и АСТ (0–38 ед./л) до 6262 и 6622 ед./л) (табл. 1).

Уровень билирубина был повышен у всех госпитализированных (рис. 4).

GGTP values were increased in all patients. A significant increase in GGTP activity (over 500 units/l) was observed in 4 patients. ALP activity increased in 69% of individuals to over 700 units/l and in 17% – over 1200 units/l.

In severe VHA, manifestations of hepatocellular insufficiency were recorded in 2 patients as hypoalbuminemia (33 and 24 g/l) and a decrease in the PTI (33 and 40%).

When analyzing the hemogram, we found that 33,9% of patients had leukopenia, 16% – lymphopenia, 5% – lymphocytosis, 5% – monocytopenia, signs of mild anemia were observed in 12.5%, and 37.5% of patients had thrombocytopenia (down to 66×10^9 cells).

During ultrasound examination of abdominal organs, 78.2% of patients with hepatitis A showed diffuse changes in the liver, reactive changes in the gallbladder wall, congestion of gallbladder, gallbladder deformity, splenomegaly and regional lymphadenopathy, of which 30% of patients had severe VHA.

CONCLUSION

The performed study allows to draw the following conclusions:

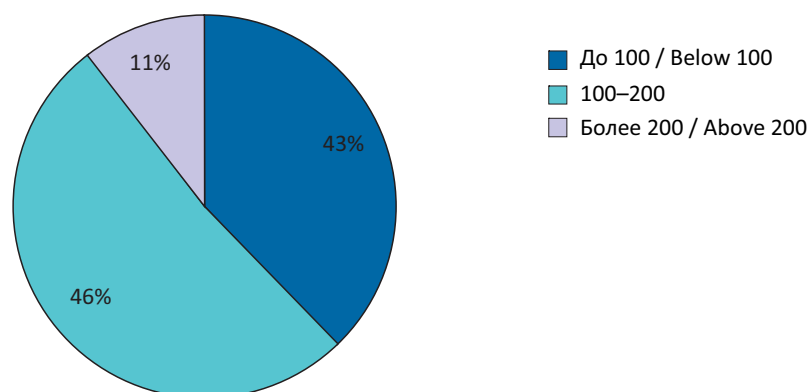


Рис. 4. Уровень билирубина (мкмоль/л) у больных вирусным гепатитом А
Fig. 4. The bilirubin level (μmol/l) in patients with hepatitis A virus infection

Показатели ГТТП оказались повышенными у всех больных. Значительное повышение активности ГТТП (более 500 ед./л) наблюдалось у 4 пациентов. Активность ЩФ увеличивалась у 69 % лиц до уровня более 700 ед./л и у 17 % – более 1200 ед./л.

При тяжелой степени тяжести ВГА проявления печеночно-клеточной недостаточности регистрировались у 2 больных в виде гипоальбуминемии (33 и 24 г/л) и снижения ПТИ (33 и 40 %).

При исследовании гемограммы установлено, что у 33,9 % больных отмечалась лейкопения, у 16 % – лимфопения, у 5 % – лимфоцитоз, у 5 % – моноцитопения, признаки анемии легкой степени тяжести были у 12,5 %, у 37,5 % больных наблюдалась тромбоцитопения (до 66×10^9 клеток).

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости у 78,2 % больных ВГА наблюдались диффузные изменения печени, реактивные изменения стенки желчного пузыря, застойный желчный пузырь, деформация желчного пузыря, спленомегалия и регионарная лимфоаденопатия, из них 30 % больных перенесли тяжелую форму ВГА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Выраженная активизация эпидемического процесса наблюдалась с февраля по апрель 2024 г., с формированием 4 очагов вспышечной заболеваемости, что не соответствует характерной для ВГА сезонности.

2. Преобладал пищевой пути передачи инфекции (80,8 %), что требует проведения неспецифической профилактики ВГА: улучшение санитарных условий в местах общественного питания, усиление контроля безопасности пищевых продуктов, повышение осведомленности населения о соблюдении правил личной гигиены.

3. Отмечается изменение типичной для ВГА возрастной структуры – лица старше 30 лет составили 46 %.

4. У большинства больных клиническая картина заболевания характеризовалась классическим течением, однако в ряде случаев диагностика ВГА была затруднена. Так, в преджелтушном периоде у 9 % больных регистрировались интенсивные боли в животе, у 23 % – проявления острой респираторной инфекции. Таким образом, полиморфизм клинических проявлений ВГА требует настороженности врачей, особенно в периоде повышения заболеваемости.

1. A significant activation of the epidemic process was observed from February to April 2024, with the emergence of 4 outbreaks, which does not correspond to the seasonality characteristic of VHA.

2. The food-borne route of transmission was predominant (80.8%), which requires non-specific prevention of hepatitis A: improving sanitary conditions in public catering establishments, strengthening food safety control, raising public awareness of personal hygiene rules.

3. A change in the age structure typical for hepatitis A is noted: subjects over 30 years of age accounted for 46%.

4. In most patients, the clinical picture of the disease was characterized by a classic course, but in some cases, the diagnosis of VHA was difficult. Thus, during the pre-icteric phase, 9% of patients had intense abdominal pain, and 23% had manifestations of acute respiratory infection. Thus, the polymorphism of clinical manifestations of VHA requires physicians to be alert, especially during periods of increased morbidity.

5. Among the hospitalized patients, the icteric form was predominant (87.5%), and severe form of the disease was diagnosed in a significant number of patients (37%).

6. Variability of cytolysis and cholestasis indices was revealed; biochemical manifestations of hepatocellular insufficiency were in 2 patients with the severe form of the disease, namely, hypoalbuminemia (down to 24 g/l) and a decrease in the PTI (down to 33%).

7. In 30% of patients with severe hepatitis A, changes in the biliary system were found during abdominal ultrasound examination, which could be one of the factors contributing to the severe course of the disease.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Concept and design: E.I. Krasnova, V.G. Kuznetsova, E.N. Usolkina.

Data collection and processing: E.N. Usolkina, Yu.V. Kazakova, V.V. Provorova, I.V. Krasilnikova, M.V. Beznosikova.

Provision of data for the study: I.V. Krasilnikova, M.V. Beznosikova.

Data analysis and interpretation: V.G. Kuznetsova, E.N. Usolkina, V.V. Provorova.

Preparation of the manuscript: V.G. Kuznetsova.

Final approval of the manuscript: E.I. Krasnova.

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

5. У госпитализированных преобладала желтушная форма (87,5 %), тяжелая степень тяжести диагностирована у значительного числа больных (37 %).

6. Выявлена вариабельность показателей синдрома цитолиза и холестаза, биохимические проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности отмечены у 2 больных с тяжелой степенью тяжести в виде гипоальбуминемии (до 24 г/л) и снижения ПТИ (до 33 %).

7. У 30 % больных ВГА тяжелой степени тяжести при проведении УЗИ органов брюшной полости отмечались изменения со стороны желчевыводящей системы, что могло явиться одним из факторов, способствующих развитию тяжелого течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булыкин З.А., Данилович С.Д., Курьянов А.П., Поздеева М.А. Гепатит А: Современные представления об эпидемиологии, скрининге и патофизиологических механизмах // *Universum: медицина и фармакология*. 2022;6(89):4-8.
2. Мозес К.Б., Мозес В.Г., Шибельгут М.Н. и др. Гепатит А и беременность – современные представления о эпидемиологии, патогенезе, лечении и профилактике // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2019;4(79):11-15.
3. Бургасова О.А., Волкова В.М., Тетова В.Б., Беляева Н.М. Взгляд клинициста на особенности клинического течения и вопросы вакцинопрофилактики вирусного гепатита А // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017;20(1):37-45. DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-1-37-45.
4. Jacobsen K.H. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(10):a031716. DOI: 10.1101/cshperspect.a031716.
5. Patterson J., Abdullahi L., Hussey G.D. et al. A systematic review of the epidemiology of hepatitis A in Africa // *BMC Infect. Dis.* 2019;19(1):651. DOI: 10.1186/s12879-019-4235-5.
6. Федорова И.В. Клинико-эпидемиологический профиль гепатита А в условиях низкой эндемичности // *Медицинские новости*. 2019;9(300):35-38.
7. Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Чупрова Г.А., Нахапетян Н.А. Вирусный гепатит А: Особенности клинического течения у взрослых // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2017;2:39-41.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 368 с. URL: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfslc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad_O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf (дата обращения: 26.12.2024)
9. Провоторов В.Я., Киселева В.В., Белоконова Л.В. К вопросу ранней диагностики вирусного гепа-

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.И. Краснова, В.Г. Кузнецова, Е.Н. Усолкина.

Сбор и обработка данных: Е.Н. Усолкина, Ю.В. Казакова, В.В. Провоторова, И.В. Красильникова, М.В. Безносилова.

Предоставление материалов исследования: И.В. Красильникова, М.В. Безносилова.

Анализ и интерпретация данных: В.Г. Кузнецова, Усолкина Е.Н. Кузнецова, В.В. Провоторова.

Подготовка рукописи: В.Г. Кузнецова.

Окончательное одобрение рукописи: Е.И. Краснова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Bulykin Z.A., Danilovich S.D., Kuryanov A.P., Pozdeeva M.A. Hepatitis A: modern concepts of epidemiology, screening and pathophysiological mechanisms. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2022;6(89):4-8. (In Russ.)
2. Mozes K.B., Mozes V.G., Shibelgut M.N. et al. Acute liver failure in pregnant women due to hepatitis A – current understanding of epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2019;4(79):11-15. (In Russ.)
3. Burgasova O.A., Volkova V.M., Tetova V.B., Beljaeva N.M. The view of the clinician on features of the clinical course and issues of vaccinal prevention of viral hepatitis A. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal*. 2017;20(1):37-45. DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-1-37-45. (In Russ.)
4. Jacobsen K.H. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(10):a031716. DOI: 10.1101/cshperspect.a031716.
5. Patterson J., Abdullahi L., Hussey G.D. et al. A systematic review of the epidemiology of hepatitis A in Africa. *BMC Infect. Dis.* 2019;19(1):651. DOI: 10.1186/s12879-019-4235-5.
6. Fyedorova I.V. Clinical and epidemiological profile of hepatitis A under the conditions of low endemicity. *Meditsinskie novosti*. 2019;9(300):35-38. (In Russ.)
7. Kalinina E.N., Emelyanova A.N., Chuprova G.A., Nakhapetyan N.A. Viral hepatitis A: clinical features in the adult patients. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2017;2:39-41. (In Russ.)
8. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. 368 p. URL: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfslc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad_O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf (accessed 26.12.2024).

- тата А // Вестник современной клинической медицины. 2018;11(1):49-52. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).49-52.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2016–2022 гг. Государственные доклады.
 11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2023 г.: Государственный доклад. 289 с. URL: https://54.rosпотреbnadzor.ru/sites/default/files/gosudarstvennyy_doklad_o_seb_v_novosibirskoy_oblasti_za_2023_god.pdf (дата обращения: 26.12.2024)
 12. Острый гепатит А у взрослых: Клинические рекомендации / Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». 2021. 66 с. URL: <https://www.policlinika-fts.ru/upload/medialibrary/644/6446609f9ad190b44fb7c9599e1089fd.pdf> (дата обращения: 26.12.2024)
 13. Иманбаева Л.А., Буранчиева А.А., Мухаммад С. Особенности течения вирусного гепатита А и острого вирусного гепатита В у лиц, инфицированных вирусом простого герпеса // Научное обозрение. Медицинские науки. 2022;2:56–61. DOI: 10.17513/srms.1241.
 9. Provotorov V.Ya., Kiseleva V.V., Belokonova L.V. The question of early viral hepatitis A diagnosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(1):49–52. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).49–52. (In Russ.)
 10. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Novosibirsk region in 2016–2022. State reports.
 11. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Novosibirsk region in 2023: State report. 289 p. URL: https://54.rosпотреbnadzor.ru/sites/default/files/gosudarstvennyy_doklad_o_seb_v_novosibirskoy_oblasti_za_2023_god.pdf (accessed 26.12.2024)
 12. Acute Hepatitis A in Adults: Clinical Practice Guidelines (2021) / National Scientific Society of Infectious Disease Specialists. 66 p. URL: <https://www.policlinika-fts.ru/upload/medialibrary/644/6446609f9ad190b44fb7c9599e1089fd.pdf> (accessed 26.12.2024)
 13. Imanbaeva L.A., Buranchieva A.A., Moukhammad S. Features of the course of viral hepatitis A and acute viral hepatitis B in persons infected with the herpes simplex virus. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2022;2:56–61. DOI: 10.17513/srms.1241. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Усолкина Елена Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0000-7852-6203.

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2625-5442.

Кузнецова Вера Гавриловна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-3057-577X.

Казакова Юлия Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3564-1863.

Проворова Вероника Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3475-9934.

Красильникова Ирина Вадимовна – канд. мед. наук, врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4342-4255.

Безносикова Марина Викторовна – врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-8027-419X.

Поддубная Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-5494-446X.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Usolkina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0000-7852-6203.

Elena I. Krasnova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2625-5442.

Vera G. Kuznetsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-3057-577X.

Yulia V. Kazakova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3564-1863.

Veronika V. Provorova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3475-9934.

Irina V. Krasilnikova – Cand. Sci. (Med.), Infectious Disease Specialist, City Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4342-4255.

Marina V. Beznosikova – Infectious Disease Specialist, City Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-8027-419X.

Lyudmila V. Poddubnaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5494-446X.

Определение микроэлементов-поллютантов и токсичности извлечений из различных органов медуницы мягкой

Д.С. Круглов, В.В. Величко, К.И. Ершов

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Медуница мягкая (*Pulmonaria mollis*) – многолетнее корневищное гемикриптофитное растение, мезофитный эфемероид, имеющий дициклическое развитие. В связи с этим выделяют три вида сырья: корневища и корни – *Pulmonariae rhizomata et radices*, траву (генеративный побег) – *Pulmonariae herba* и листья (вегетативные) – *Pulmonariae folia*. Фитопрепараты, полученные из них, имеют различное действие, позволяющее рассматривать их как перспективное сырье для использования в фитотерапии. Однако растение может содержать не только элементы-токсиканты, но и гепатотоксичные пирролизидиновые алкалоиды.

Ц е л ь . Определение острой токсичности извлечений из разных органов медуницы мягкой на лабораторных животных *in vivo*.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В качестве объектов исследования были использованы органы медуницы мягкой, произрастающей в сосновом бору в Колыванском районе Новосибирской области. Содержание микроэлементов-токсикантов (As, Cd, Pb, Hg, Be, Sr, Sb, Tl и U) в сырье определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Изучение острой токсичности проводили на 60 половозрелых белых неинбредных мышах стока CD-1 и 20 крысах Вистар.

Р е з у л ь т а т ы . Содержание микроэлементов-токсикантов в сырье оказалось ниже допустимых норм. Максимально возможные дозировки сухих экстрактов генеративных побегов, вегетативных листьев и корней, введенных мышам и крысам внутривенно, не оказывали токсического действия на организм животных при наблюдении за ними в течение 14 дней.

В ы в о д ы . В различных морфологических видах лекарственного растительного сырья *Pulmonaria mollis* алкалоиды присутствуют в следовых количествах, а содержание элементов-токсикантов не выходит за пределы норм. Отсутствие токсичности у суммарного извлечения из генеративных побегов в сочетании с ранее установленной антианемической активностью позволяет рассматривать сырье *Pulmonariae herba* в качестве перспективного источника для создания фитопрепаратов для терапии анемических состояний.

Ключевые слова: *Pulmonaria mollis*, пирролизидиновые алкалоиды, микроэлементы-токсиканты, токсичность.

Образец цитирования: Круглов Д.С., Величко В.В., Ершов К.И. Определение микроэлементов-поллютантов и токсичности извлечений из различных органов медуницы мягкой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):87-97. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-87-97

Determination of toxic trace elements and toxicity of extracts from different organs of *Pulmonaria mollis*

D.S. Kruglov, V.V. Velichko, K.I. Ershov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . *Pulmonaria mollis* is a perennial rhizomatous hemicryptophytic plant, a mesophytic ephemeroide with a dicyclic development. In this regard, three types of raw materials are distinguished: rhizomes and roots – *Pul-*

Поступила в редакцию 01.02.2024
Прошла рецензирование 05.03.2024
Принята к публикации 12.03.2024

Автор, ответственный за переписку
Величко Виктория Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Received 01.02.2024
Revised 05.03.2024
Accepted 12.03.2024

Corresponding author
Victoria V. Velichko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

monariae rhizomata et radices, grass (reproductive shoot) – *Pulmonariae herba*, and leaves (vegetative) – *Pulmonariae folia*. Phytopreparations from different organs of *Pulmonaria mollis* have different effects, allowing to consider them as promising raw materials for use in phytotherapy. However, the plant may contain not only toxic elements, but also hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids.

A i m . Determination of acute toxicity of extracts from different organs of *Pulmonaria mollis* in laboratory animals *in vivo*.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The organs of *Pulmonaria mollis*, which grows in a pine forest in the Kolyvansky district of the Novosibirsk region, were used as objects of research. The content of toxic trace elements (As, Cd, Pb, Hg, Be, Sr, Sb, Tl, and U) in the raw materials was determined by inductively coupled plasma mass spectroscopy. Acute toxicity was studied on 60 mature outbred albino mice (CD-1) and 20 Wistar rats.

R e s u l t s . The content of trace toxic elements in the raw materials turned out to be below acceptable standards. The maximal dosages of dry extracts of reproductive shoots, vegetative leaves and roots administered intragastrically to mice and rats did not have toxic effect on the animals during a 14-day follow-up.

C o n c l u s i o n . In different morphological types of medicinal raw materials of *Pulmonaria mollis*, alkaloids are present in trace amounts, and the content of trace toxic elements does not exceed the reference range. The absence of toxicity in the total extract from reproductive shoots, combined with the previously revealed anti-anemic activity, makes it possible to consider *Pulmonariae herba* raw materials as a promising source for development of preparations for the phytotherapy of anemic conditions.

Keywords: *Pulmonaria mollis*, pyrrolizidine alkaloids, toxic trace elements, toxicity.

Citation example: Kruglov D.S., Velichko V.V., Ershov K.I. Determination of toxic trace elements and toxicity of extracts from different organs of *Pulmonaria mollis*. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):87-97. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-87-97

ВВЕДЕНИЕ

Медуница мягкая (*Pulmonaria (P.) mollis* Wulf. ex Hornem.) – многолетнее корневищное гемикриптофитное растение, мезофитный эфемероид, имеющий дициклическое развитие [1]. В первый год внепочечного развития побег образует ползучее корневище с темно-зелеными крупными листьями, которые сохраняются до глубокой осени. Летом рост корневища прекращается, формируется почка возобновления и к осени образуется зачаточный, но полностью структурированный генеративный побег будущего года. Эти генеративные побеги медуницы, имеющие к началу зимнего покоя стебель с листьями и цветочными почками, трогаются в рост весной до схода снега, проходят короткие по времени стадии цветения и плодоношения и отмирают. После их отмирания трогаются в рост и разворачивают листья – побеги следующего поколения – вегетативные. Таким образом, каждый побег в первый год своего развития обеспечивает длительную вегетацию, а во второй – рано образует цветки и отмирает, что позволяет сделать вывод о том, что эфемероидным ритмом у растения обладают лишь генеративные побеги. В этой связи для медуницы можно выделить три органа и, соответственно, три морфологических вида лекарственного растительного сырья: под-

INTRODUCTION

Pulmonaria (P.) mollis Wulf. ex Hornem. is a perennial rhizomatous hemicryptophytic plant, a mesophytic ephemeroide with a dicyclic development [1]. In the first year of the out-of-bud development, a shoot forms a creeping rhizome with large dark green leaves that remain until late autumn. In summer, the growth of the rhizome stops, a renewal bud is formed, and by autumn, a generative but fully structured reproductive shoot of the next year appears. These reproductive shoots of *P. mollis*, which have a stem with leaves and flower buds at the beginning of winter dormancy, begin to grow in spring before the snow melting, go through short phases of flowering and fruiting and die off. After their dying-off, the shoots of the next generation, vegetative, start to grow and put forth leaves. Thus, each shoot provides long vegetation in the first year of its development, and in the second, it forms flowers early and dies off, which leads to the conclusion that in this plant, only the reproductive shoots have an ephemeroide rhythm. In this regard, three organs can be distinguished for *Pulmonaria* and, accordingly, three morphological types of medicinal raw materials: underground rhizomes and roots (*Pulmonariae rhizomata et radices*), grass (reproductive shoot) – *Pulmonariae herba*, and leaves (vegetative) – *Pulmonariae folia*.

земные корневища и корни (*Pulmonariae rhizomata et radices*), траву (генеративный побег) – *Pulmonariae herba* и листья (вегетативные) – *Pulmonariae folia*.

Следует заметить, что хотя медуница и является неморальным реликтом третичного периода, она имеет широкий ареал распространения от Урала до Читинской области России и обладает ресурсами производственных масштабов [2].

Фармакологические свойства фитопрепаратов медуницы различны в зависимости от используемого вида сырья. В частности, извлечения из подземных органов обладают контрацептивными свойствами [3], извлечения из надземных органов – антиоксидантными, антианемическими, дозозависимыми фибринолитическими и гемостатическими, а также диуретическими и желчегонными свойствами, что связано с наличием в их составе фенолокислот, кумаринов, оксикоричных кислот, флавоноидов и полисахаридов [4]. Важно отметить, что все эти исследования проводились или на объектах, представляющих собой неразделенную смесь цветоносных побегов и вегетативных листьев [5], или только на розеточных листьях [6]. В ходе проведенных нами исследований была показана разница как в химическом составе двух видов надземного сырья [7], так и в их специфической активности – в частности, было установлено наличие антианемического действия у извлечений из травы медуницы и отсутствие такового у извлечений из листьев [8], что, вероятнее всего, связано с различным микроэлементным статусом этих двух видов сырья медуницы [9].

Вместе с тем наличие в растениях семейства *Boraginaceae* пирролизидиновых алкалоидов, являющихся практически маркером данного семейства [10], ставит вопрос о токсичности фитопрепаратов из медуницы в связи с известной гепатотоксичностью этого класса алкалоидов. Кроме того, антианемическое действие фитопрепаратов медуницы связано с микроэлементами кроветворного комплекса, которых должно быть в растении вполне определенное количество. Однако при этом важно и содержание элементов-токсикантов, поскольку именно соотношением этих групп микроэлементов и будет определяться интервал между терапевтической и токсической дозами фитопрепарата. На настоящий момент Фармакопея XV издания нормирует содержание в лекарственном растительном сырье только таких элементов-токсикантов, как свинец, кадмий, мышьяк и ртуть. Вместе с

It should be noted that although *Pulmonaria* is a nemoral relict of the Tertiary period, it has a wide distribution range in Russia – from the Urals to the Chita region, and has production-scale resources [2].

Pharmacological properties of *Pulmonaria* phytopreparations are different depending on the type of raw material used. In particular, extracts from underground organs have contraceptive properties [3], extracts from aboveground organs have antioxidant, anti-anemic, dose-dependent fibrinolytic and hemostatic, as well as diuretic and choleretic properties, due to the presence of phenolic acids, coumarins, hydroxycinnamic acids, flavonoids and polysaccharides [4]. It is important to note that all these studies were conducted either on objects representing an undivided mixture of flowering shoots and vegetative leaves [5], or only on rosette leaves [6]. Our studies showed the difference both in the chemical composition of the two types of aboveground raw materials [7], and in their specific activity, in particular, the presence of anti-anemic effect in extracts from *Pulmonaria* herb and the absence of it in extracts from leaves [8], which is most likely due to the different trace element composition of these two types of *Pulmonaria* raw materials [9].

At the same time, the presence of pyrrolizidine alkaloids in plants of the *Boraginaceae* family, which are virtually a marker of this family [10], raises the question of the toxicity of phytopreparations from *Pulmonaria* due to the hepatotoxicity of this class of alkaloids. In addition, the anti-anemic effect of *Pulmonaria* phytopreparations is associated with microelements involved in hematopoiesis, of which there should be a well-defined amount in the plant. However, the content of toxic trace elements is also important, since it is the ratio of these groups of trace elements that will determine the range between therapeutic and toxic doses of a phytopreparation. At the moment, the Pharmacopoeia XV regulates the content of medicinal plant raw materials only of such toxic elements as lead, cadmium, arsenic and mercury. At the same time, the UNESCO Institute for Microelements lists Be, Sr, Sb, Tl and U as toxic elements, which have genotoxic, teratogenic, neurotoxic and carcinogenic effects, as well as delay in bone formation (strontium) [11].

AIM OF THE RESEARCH

Determination of the toxic element content and acute toxicity of extracts from different organs of *P. mollis* in laboratory animals *in vivo*.

MATERIALS AND METHODS

The organs of *P. mollis* growing in a pine forest in the Kolyvansky district of the Novosibirsk region

тем Институт микроэлементов ЮНЕСКО относит к токсичным элементам также Be, Sr, Sb, Tl и U, которые имеют генотоксическое, тератогенное, нейротоксическое и канцерогенное действие, а также задерживают формирование костей (стронций) [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение содержания токсических элементов и острой токсичности извлечений из разных органов растений медуницы мягкой на лабораторных животных *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были использованы органы медуницы мягкой, произрастающей в сосновом бору в Кольванском районе Новосибирской области (8 км на северо-запад от пос. Катковский, 55°12' с.ш. и 82°42' в.д.).

Генеративные побеги собирали в фазу цветения, листья – в фазу полного развития листовой пластинки, корневища с корнями – в фазу завершения вегетации. Надземные части срезали на высоте 5–7 см от уровня земли, очищали от примесей и доводили до воздушно-сухого состояния в естественных условиях. Подземные органы после извлечения промывали в течение 10–20 с в проточной холодной воде, затем отделяли остатки надземных частей выше корневой шейки и подвешивали на воздухе в течение суток, после чего разрезали на куски до 20 мм длиной (толстые корни и корневища дополнительно разрезали вдоль), затем сырье доводили до воздушно-сухого состояния.

Содержание микроэлементов в сырье определяли методом масс-спектропии с индуктивно-связанной плазмой. Для контроля правильности определения использовали метод добавок [12]. Все измерения проводили на 12 пробах, и в дальнейшем была проведена статистическая обработка результатов с определением основных параметров выборки – среднее значение $\bar{x}$, стандартное отклонение среднего по выборке σ и доверительный интервал Δ по формулам [13]

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i; \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n-1}}; \Delta = t \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$

где $t = 2,2$ – критерий Стьюдента при числе степеней свободы $f = n - 1 = 11$.

Для проведения качественного анализа состава алкалоидов в сырье были получены суммарные извлечения из сырья с использованием в качестве экстрагента 2% водного раствора кис-

(8 km northwest of the Katkovsky settlement, 55°12' N and 82°42' E) were used as study objects.

Reproductive shoots were harvested in the flowering phase, leaves – in the phase of full development of the lamina, rhizomes with roots – in the phase of completion of vegetation. The aboveground parts were cut off at a height of 5–7 cm from ground level, cleaned of impurities and brought to an air-dry state in natural conditions. After extraction, the underground organs were washed for 10–20 s in running cold water, then the remains of the aboveground parts above the root neck were separated and dried in air for a day, after which they were cut into pieces up to 20 mm long (thick roots and rhizomes were additionally cut lengthwise), then the raw materials were brought to an air-dry state.

The content of trace elements in the raw materials was determined by inductively coupled plasma mass spectroscopy. The spike-recovery test was used to control the correctness of the determination [12]. All measurements were performed on 12 samples, and further statistical processing of the results was carried out with determination of the main parameters of the sample – the mean value $\bar{x}$, standard deviation of the mean σ , and confidence interval Δ according to the formulas [13]

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i; \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n-1}}; \Delta = t \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$

where $t = 2,2$ in Student's test for the number of degrees of freedom $f = n - 1 = 11$.

For a qualitative analysis of the alkaloid composition in the raw materials, total extracts from the raw materials were obtained using 2% aqueous solution of hydrochloric acid as an extractant. The presence of alkaloids was determined by conducting a series of extraction reactions from the the raw materials with sedimentation reagents: Wagner-Bouchard, Dragendorff, Meyer, Marquis, Scheibler, Bertrand, Sonnenschein, tannin solution and picric acid solution [14].

The objects of the study in determining acute toxicity were samples of dry extract from three types of the raw materials. To obtain a dry extract, the raw materials were crushed and placed in a flask, filled with 20% ethyl alcohol at a ratio of 1:30. The flask was heated under reflux for 30 min on a boiling water bath, cooled with continuous stirring for 60 min. After cooling, the extract was centrifuged at 8000 rpm for 15 min to remove fine impurities. The supernatant was drained and the extractant was removed by convective extraction drying at a temperature of 30–40°C.

Acute toxicity was studied on 60 mature non-inbred albino mice (CD-1) of both sexes with a body weight of 28–35 g and 20 Wistar rats weighing 260–

лоты хлороводородной. Присутствие алкалоидов определяли проведением серии реакций извлечения из сырья с общеосадительными реактивами: Вагнера – Бушарда, Драгендорфа, Майера, Марки, Шейблера, Бертрана, Зонненшейна, раствором танина и раствором пикриновой кислоты [14].

Объектами исследования при определении острой токсичности служили образцы сухого экстракта из трех видов исследуемого сырья. Для получения сухого экстракта сырье измельчали и помещали в колбу, заливали 20% спиртом этиловым в соотношении 1:30. Колбу с присоединенным обратным холодильником выдерживали на кипящей водяной бане 30 мин, охлаждали при непрерывном перемешивании в течение 60 мин. После охлаждения экстракт центрифугировали со скоростью 8000 об./мин в течение 15 мин для удаления мелкодисперсных примесей. Надосадочную жидкость сливали и удаляли экстрагент конвективной сушкой извлечения при температуре 30–40 °С.

Изучение острой токсичности проводили на 60 половозрелых белых неинбредных мышах стока CD-1 обоего пола с массой тела 28–35 г и 20 крысах Вистар массой 260–310 г из вивария Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Содержание животных осуществляли в соответствии с установленными правилами [15]. Лабораторные животные, соответствующие требованиям для включения в эксперимент, разделялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу проводили в соответствии с Правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГМУ (протокол № 147 от 17.10.2022).

В эксперименте проводили определение переносимых, токсических и летальных доз сухих экстрактов при внутрижелудочном введении, причин наступления гибели животных в течение 14 дней наблюдения, изучение влияния сухих экстрактов на общее состояние, некоторые функциональные и морфологические показатели. Время непрерывного наблюдения составляло 8 ч после введения. Затем наблюдение за экспериментальными животными продолжали в течение 14 дней. В качестве параметров острой токсичности рассматривали изменение массы тела на 14-е сутки после введения сухих экстрактов, число павших и выживших животных.

310 g from the vivarium of the Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk). The animals were kept in accordance with the established rules [15]. Laboratory animals that met the inclusion criteria were divided into groups based on gender, age, weight, and the principle of randomization. Experiments were carried out in accordance with the Rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes No. 123 (Strasbourg, March 18, 1986). The study was approved by the local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 147 of 10/17/2022).

During the experiment, the tolerated, toxic and lethal doses of dry extracts under intragastric administration, the causes of death of animals during a 14-day follow-up were determined. The effect of dry extracts on the general condition, some functional and morphological parameters was studied. The time of continuous observation was 8 h after administration. The experimental animals were then followed up for 14 days. The change in body weight on the 14th day after the administration of dry extracts, the numbers of dead and surviving animals were considered as parameters of acute toxicity.

The dosage of the dry extract was carried out in milligrams per kilogram of body weight. The dry extract was administered twice intragastrically at the maximal total dose of 5,000 mg/kg to mice and 5,500 mg/kg to rats. The dry extract was dissolved in distilled water to the required volume of 1 ml for mice (20 g) and 6 ml for rats (300 g) with a 3-hour interval between administrations.

Statistical processing was performed according to the standard methods using the Student's test and the non-parametric Mann-Whitney test [13].

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 shows the results of determining the content of toxic trace elements.

Currently, there are no standards for the content of Be, Sr, Sb, Tl and U in the medicinal plant raw materials, so it is possible to assess the safe level based on the maximum permissible concentration of these elements in drinking water [16]. Taking into account the physiological range of maximal water consumption (2,5 l per day) [17], Table 2 shows the levels of the maximal safe intake of trace elements per day. To calculate the daily doses of the phytopreparation, we took into account that the usual daily dose of herbal medicinal product (HMP) is 10 g of raw materials.

The analysis of data on toxic trace elements shows that the content of toxic elements in the raw materials is lower than reference ranges. Therefore, phytoprepa-

Дозирование сухого экстракта проводилось в миллиграммах на килограмм массы тела. Введение сухого экстракта осуществляли двукратно внутрижелудочно в максимально возможной общей дозе 5000 мг/кг мышам и 5500 мг/кг крысам. Сухой экстракт растворяли в дистиллированной воде до необходимого объема – 1 мл/мышь (20 г), 6 мл/крыса (300 г) с интервалом между введениями 3 ч.

Статистическую обработку проводили по стандартной методике с использованием критерия Стьюдента и рангового непараметрического критерия Манна – Уитни [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены результаты определения содержания микроэлементов-токсикантов.

Нормы по содержанию Be, Sr, Sb, Tl и U в лекарственном растительном сырье на настоящий момент отсутствуют, поэтому можно провести оценку безопасного уровня исходя из предельно допустимой концентрации указанных элементов, приведенных в действующем стандарте на питьевую воду [16]. С учетом физиологических норм максимального потребления воды (2,5 л в сутки) [17] в табл. 2 приведены уровни максимального возможного безопасного потребления микроэлементов в сутки. Для расчетов суточных доз фитопрепарата мы учитывали, что обычная суточная доза лекарственного растительного препарата (ЛРП) составляет 10 г сырья.

Анализ данных по микроэлементам-токсикантам показывает, что в сырье содержание элементов-токсикантов ниже допустимых норм. Следовательно, фитопрепараты, приготовленные из всех видов сырья медуницы мягкой, не должны оказывать токсического действия на живой организм.

rations produced from all types of *P. mollis* raw materials should not have toxic effect on a living organism.

The qualitative analysis of the raw materials for the presence of alkaloids did not give a positive analytical signal with any of 9 sedimentation reagents, which indicates the absence of alkaloids or their insignificant content – below the sensitivity of reactions threshold. At the same time, it can be noted that, in general, the contamination of underground organs and vegetative leaves with toxic elements is higher than that of reproductive shoots, which is explained by two factors – the exogenous nature of raw material contamination and the short life span of reproductive shoots.

To determine the acute toxicity of dry extracts of rhizomes and roots, reproductive shoots, and vegetative leaves of *P. mollis*, the general condition of the animals was assessed (behavior, appearance, motor activity, food and water intake, response to external stimuli, and the total weight); as well as took into consideration the nature of clinical manifestations of intoxication, possible fatal outcome, and morphological changes in internal organs.

The choice of the highest dose was explained by the limit for intragastric administration to mice. According to Russian recommendations [18], it is allowed single drug administration in a volume of up to 1 ml per mouse (20 g), which in our case was 50 ml/kg, or 2500 mg/kg; in double administration – 5000 mg/kg. For two weeks, no deaths of animals were observed and no changes in appearance, behavior, or motor activity were detected. When weighing the mice at the end of the experiment (after 14 days), all the animals gained weight evenly (Table 3).

According to the Student's test, a significant, 7,5% (at a significance level of 95%) increase in body weight was observed only in mice receiving extract from reproductive shoots. Mice that received extracts from

Таблица 1. Содержание микроэлементов-токсикантов по органам растения (мкг/г)

Table 1. The content of toxic trace elements in plant organs (µg/g)

Элемент Element	Корневища с корнями Rhizomes with roots			Листья Leaves			Трава Grass		
	$\bar{x}$	σ	Δ	$\bar{x}$	σ	Δ	$\bar{x}$	σ	Δ
Бериллий / Beryllium (Be)	0,018	0,09	0,0057	0,013	0,006	0,004	0,003	0,0027	0,0017
Кадмий / Cadmium (Cd)	0,47	0,15	0,095	0,08	0,03	0,019	0,12	0,035	0,022
Мышьяк / Arsenic (As)	0,147	0,035	0,022	0,27	0,04	0,025	0,2	0,05	0,032
Свинец / Lead (Pb)	0,53	0,15	0,095	0,61	0,2	0,13	0,36	0,1	0,06
Стронций / Strontium (Sr)	84,8	8,4	5,3	53,5	5,1	3,2	33,7	4,8	3,1
Сурьма / Antimony (Sb)	0,015	0,002	0,0013	0,011	0,0016	0,001	0,01	0,001	0,0006
Ртуть / Mercury (Hg)	0,005	0,0026	0,0017	0,013	0,006	0,0038	0,004	0,002	0,001
Таллий / Thallium (Tl)	0,015	0,004	0,0025	0,025	0,0015	0,001	0,005	0,0014	0,001
Уран / Uranium (U)	0,005	0,0012	0,0008	0,009	0,002	0,0013	0,01	0,003	0,0016

Таблица 2. Уровни максимально возможного безопасного потребления микроэлементов в сутки
Table 2. Levels of the maximal safe daily intake of trace elements

Элемент Element	Максимальное содержание в сырье с учетом доверительного интервала, мкг/г Maximal content in the raw materials, taking into account the confidence interval, µg/g			Норма по ГФ, мкг/г [14] ST reference value, µg/g [14]	Количество в суточной дозе ЛРП, мкг Content in a daily dose of HMP, µg			Максимальное количество в дневной норме воды питьевой, мкг [16, 17] Maximal content of drinking water for daily intake, µg [16, 17]
	корневища с корнями rhizomes with roots	листья leaves	трава grass		корневища с корнями rhizomes with roots	листья leaves	трава grass	
Бериллий / Beryllium (Be)	0,024	0,017	0,0047	–	0,24	0,17	0,047	0,5
Кадмий / Cadmium (Cd)	0,565	0,099	0,142	1,0	–	–	–	–
Мышьяк / Arsenic (As)	0,169	0,295	0,232	0,5	–	–	–	–
Свинец / Lead (Pb)	0,625	0,74	0,42	6,0	–	–	–	–
Стронций / Strontium (Sr)	90,1	56,7	36,8	–	901,0	567,0	368,0	17500,0
Сурьма / Antimony (Sb)	0,0163	0,012	0,0106	–	0,163	0,12	0,11	12,5
Ртуть / Mercury (Hg)	0,0067	0,0168	0,005	0,1	–	–	–	–
Таллий / Thallium (Tl)	0,0175	0,024	0,006	–	0,175	0,24	0,06	0,25
Уран / Uranium (U)	0,0058	0,0103	0,0116	–	0,058	0,1	0,12	37,5

ГФ – Государственная Фармакопея; ЛРП – лекарственный растительный препарат.
 ST – State Pharmacopoeia; HMP – herbal medicinal product.

Качественный анализ сырья на присутствие алкалоидов не дал положительного аналитического сигнала ни с одним из 9 общесадительных реактивов, что свидетельствует об отсутствии алкалоидов или их незначительном содержании – ниже порога чувствительности реакций. В то же время можно отметить, что в целом загрязненность токсическими элементами подземных органов и вегетативных листьев выше, чем генеративных побегов, что объясняется двумя факторами – экзогенным характером загрязнения сырья и небольшой продолжительностью жизни генеративного побега.

Для определения острой токсичности сухих экстрактов корневищ и корней, генеративных побегов, вегетативных листьев медуницы оценивали общее состояние животных (следили за поведением, внешним видом, двигательной активностью, потреблением пищи и воды, реакцией на внешние раздражители, общей массой); принимали во внимание характер клинических проявлений интоксикации, возможный летальный исход и морфологические изменения внутренних органов.

Выбор наивысшей дозы объяснялся пределом для внутрижелудочного пути введения мышам. Согласно российским рекомендациям [18], допускается введение препарата в объеме до 1 мл/мышь (20 г) однократно, что в нашем случае

other raw materials did not show a significant increase in body weight. A similar result was obtained using the non-parametric Mann-Whitney rank test [13].

Due to the fact that the anti-anemic effect of extracts from reproductive shoots of *P. mollis* was revealed during experiments in rats, the acute toxicity of this dry extract in rats was additionally determined. The doses were calculated similarly to the doses for mice, based on the permissible volume of up to 6 ml per rat (300 g) for single intragastric administration of the preparation, which in our case was 20 ml/kg, or 2750 mg/kg; for double administration – 5500 mg/kg. During a 14-day follow-up, there were also no changes in the appearance, behavior, or motor activity of the animals.

Thus, the analysis of the results of the acute toxicity study allowed to establish that the maximal dosages for intragastric administration of dry extracts from reproductive shoots, vegetative leaves and roots of *P. mollis* to mice and rats in the maximal volume for this route of administration does not have a toxic effect on the animal body during the 14-day follow-up.

The results of the experiment revealed the absence of mortality in animals that received dry extracts of reproductive shoots, vegetative leaves and roots of *P. mollis* (Table. 3), which made it impossible to determine the parameters of acute toxicity using probit analysis (LD_{10} , LD_{50} , LD_{90} (LD – lethal dose)). Due to the absence of deaths during the

Таблица 3. Масса тела животных (г) после двукратного внутрижелудочного введения сухого экстракта медуницы мягкой, $\bar{X} \pm m$ **Table 3.** Animal body weight (g) after double intragastric administration of *P. mollis* dry extract, $\bar{X} \pm m$

Показатель Indicator	Сухой экстракт генеративных побегов Dry extract of reproductive shoots	Сухой экстракт вегетативных листьев Dry extract of vegetative leaves	Сухой экстракт корней Dry extract of roots
Средняя масса тела до введения, г Average body weight before administration, g	34,3 $\pm$ 1,3	35,8 $\pm$ 1,7	36,3 $\pm$ 1,5
Средняя масса тела на 14-е сутки, г Average body weight on the 14 th day, g	36,9 $\pm$ 0,8	38,3 $\pm$ 2,8	37,6 $\pm$ 1,6
Прирост массы тела, г Body weight increase, g	2,6	–	–
Прирост массы тела, % Body weight increase, %	7,5	–	–

П р и м е ч а н и е . Прочерк означает, что значение статистически не значимо.

N o t e . A dash means that the value is not statistically significant.

составило 50 мл/кг, или 2500 мг/кг; при двукратном введении – 5000 мг/кг. В течение двух недель не наблюдали гибели животных и не выявили никаких изменений внешнего вида, поведения и двигательной активности. При взвешивании мышей в конце эксперимента (через 14 дней) отмечено, что все животные равномерно прибавили в массе (табл. 3).

По критерию Стьюдента значимый (при уровне значимости 95 %) прирост массы тела – 7,5 % наблюдался только у мышей, получавших экстракт из генеративных побегов. Мыши, получавшие экстракты из других видов сырья, значимого прироста массы тела не показали. Аналогичный результат был получен и при использовании рангового непараметрического критерия Манна – Уитни [13].

В связи с тем, что антианемическое действие извлечений из генеративных побегов медуницы мягкой было установлено в ходе экспериментов на лабораторных животных – крысах, дополнительно проверили острую токсичность этого сухого экстракта на крысах. Дозы были рассчитаны аналогично дозам для мышей, исходя из допустимого объема до 6 мл на крысу (300 г) при внутрижелудочном введении препарата однократно, что в нашем случае составило 20 мл/кг, или 2750 мг/кг; при двукратном введении – 5500 мг/кг. В течение 14 дней наблюдения также не было выявлено никаких изменений внешнего вида, поведения и двигательной активности животных.

Таким образом, анализ полученных результатов изучения острой токсичности позволил установить, что максимально возможные дозировки для введения сухих экстрактов генеративных

эксперимент, there was no need for autopsy to collect morphological material. This indicates the safety of the preparation. Further study of subchronic toxicity will reveal functional disorders that may occur in intragastric administration of the extract.

Owing to the absence of fatal outcomes in the maximal dosage, LD₅₀ for dry extracts from reproductive shoots, vegetative leaves and roots of *P. mollis* in intragastric administration should be equal 5000 mg/kg for mice and 5500 mg/kg for rats, which allows to attribute the preparations to class 4 (low toxic substances) according to the current regulatory documentation [19].

CONCLUSION

The study has showed the following:

- 1) in different morphological types of medicinal plant raw materials of *P. mollis*, alkaloids, if present, are found in trace amounts, and the content of toxic trace elements does not exceed the reference range;
- 2) in terms of acute toxicity, the extracts from all types of *P. mollis* raw materials belong to the hazard class 4 (low-toxic substances);
- 3) when the total extract from reproductive shoots was administered in the maximal dosage, the experimental animals showed an increase in body weight by 7.4%;
- 4) the absence of toxicity in the total extract from reproductive shoots in combination with the anti-anemic activity previously found allows to consider this medicinal plant raw materials as a promising preparation for the phytotherapy of anemic conditions.

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

побегов, вегетативных листьев и корней медуницы мягкой мышам и крысам внутрижелудочно в максимально возможном для данного пути введения объеме не оказывает токсического действия на организм животных при наблюдении за ними в течение 14 дней.

Результаты эксперимента выявили отсутствие летальности у животных, получавших сухие экстракты генеративных побегов, вегетативных листьев и корней медуницы мягкой (см. табл. 3), что не позволило установить параметры острой токсичности методом пробит-анализа (LD_{10} , LD_{50} , LD_{90} (LD – летальная доза)). Из-за отсутствия смертельных исходов на протяжении эксперимента отсутствовала необходимость вскрытия животных и забора морфологического материала. Это говорит о безопасности препарата. Дальнейшее изучение субхронической токсичности позволит выявить функциональные нарушения, которые могут возникнуть при внутрижелудочном введении экстракта.

Из-за отсутствия летальных случаев при максимально возможной дозировке LD_{50} для сухих экстрактов генеративных побегов, вегетативных листьев и корней медуницы мягкой при внутрижелудочном введении мышам должна составлять 5000 мг/кг, а при внутрижелудочном введении крысам – 5500 мг/кг, что позволяет отнести

изучаемый препарат к 4-му классу (малотоксичные вещества) согласно действующей нормативной документации [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало:

1) в различных морфологических видах лекарственного растительного сырья медуницы мягкой алкалоиды если и присутствуют, то в следовых количествах, а содержание элементов-токсикантов не выходит за пределы норм;

2) по острой токсичности извлечения из всех видов сырья медуницы мягкой относятся к 4-му классу опасности – малотоксичным веществам;

3) при введении суммарного извлечения из генеративных побегов в максимально возможных дозах подопытные животные показали прирост массы тела на 7,4 %;

4) отсутствие токсичности у суммарного извлечения из генеративных побегов в сочетании с ранее установленной антианемической активностью позволяет рассматривать данное лекарственное растительное сырье в качестве перспективного препарата для фитотерапии анемических состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meeus S., Janssens S., Helsen K., Jacquemyn H. Evolutionary trends in the distylous genus *Pulmonaria* (Boraginaceae): Evidence of ancient hybridization and current interspecific gene flow// *Mol. Phylogenet. Evol.* 2016;98:63-73. DOI: 10.1016/j.ympev.2015.11.022.
2. *Pulmonaria* L. – Медуница// Флора Сибири: в 14 т. / сост. В.М. Доронькин и др. Новосибирск: Наука; Сиб. издат. фирма РАН, 1997. Т. 11: Pyrolaceae – Lamiaceae (Labiatae). С. 117–119.
3. Мац М.Н., Корхов В.В., Богаткина В.Ф. и др. Конtraceптивные свойства галеновых препаратов из некоторых растений семейства бурачниковых// Растительные ресурсы. 1982;18(1):87-91.
4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность /отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. Т. 4: Семейства Caprifoliaceae-Lobeliaceae. 630 с.
5. Cohen J.I. A phylogenetic analysis of morphological and molecular characters of Boraginaceae: evolutionary relationships, taxonomy, and patterns of character evolution// *Cladistics*. 2013;30(2):139-169. DOI: 10.1111/cla.12036.
6. Бубенчикова В.Н., Казакова В.С. Медуница неясная – новый источник полисахаридов// Фармация. 2008;2:19-21.

REFERENCES

1. Meeus S., Janssens S., Helsen K., Jacquemyn H. Evolutionary trends in the distylous genus *Pulmonaria* (Boraginaceae): Evidence of ancient hybridization and current interspecific gene flow. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2016;98:63-73. DOI: 10.1016/j.ympev.2015.11.022.
2. Doronkin V.M. et al. (1997). *Pulmonaria* L. – *Pulmonaria*. In *Flora of Siberia: in 14 volumes*. Novosibirsk: Nauka. Siberian Publishing House RAS, Vol. 11: Pyrolaceae – Lamiaceae (Labiatae). P. 117–119. (In Russ.)
3. Matz M.N., Korkhov V.V., Bogatkina V.F. et al. Contraceptive properties of galenic preparations from some plants of the *Boraginaceae* family. *Rastitelnye resursy*. 1982;18(1):87-91. (In Russ.)
4. Budantsev A.L. (ed.) (2011). *Plant Resources of Russia: Wild Flowering Plants, Their Composition and Biological Activity*. St. Petersburg; Moscow. Vol. 4: Caprifoliaceae-Lobeliaceae Families. 630 p. (In Russ.)
5. Cohen J.I. A phylogenetic analysis of morphological and molecular characters of Boraginaceae: evolutionary relationships, taxonomy, and patterns of character evolution. *Cladistics*. 2013;30(2):139-169. DOI: 10.1111/cla.12036.
6. Bubenchikova V.N., Kazakova V.S. Lungwort (*Pulmonaria obscura* L.) Is a new source of polysaccharides. *Pharmatsiya*. 2008;2:19-21. (In Russ.)

7. Kruglov D.S. Trace element structure of the most widespread plants of genus *Pulmonaria* // *Chronicles of Young Scientists*. 2012;3(3):223-226.
8. Kruglov D.S., Fursa N.S. Chemical structure of different morphological parts of *Pulmonaria mollis* // *Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology: Book of abstracts of the 4th Annual Russia-Korean Conference*. Novosibirsk, 2012. P. 38.
9. Kruglov D.S. Arzneipflanzen zur Prävention von Eisenmangel // *Die Zeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie*. 2018;3:15.
10. El-Shazly A., Wink M. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the Boraginaceae structures, distribution, and biological properties // *Diversity*. 2014;6(2):188-282; DOI: 10.3390/d6020188.
11. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
12. МУК 4.1.1483-03. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой: методические указания. М., 2003. 36 с.
13. Никитин В.И. Первичная статистическая обработка экспериментальных данных. Самара, 2017. 80 с.
14. Государственная Фармакопея. XV изд. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 11.10.2024).
15. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартинформ, 2016. 13 с.
16. Об утверждении Санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»: постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 2. URL: https://dou.su/files/docs/SP123685_21.pdf (дата обращения: 11.10.2024).
17. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. URL: https://sh25-pyatigorsk-r07.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/32/315/MR_2.3.1.0253_21.pdf (дата обращения: 11.10.2024).
18. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 944 с.
19. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартинформ, 2007. 7 с.
7. Kruglov D.S. Trace element structure of the most widespread plants of genus *Pulmonaria*. *Chronicles of Young Scientists*. 2012;3(3):223-226.
8. Kruglov D.S., Fursa N.S. (2012). Chemical structure of different morphological parts of *Pulmonaria mollis*. *Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology: Book of abstracts of the 4th Annual Russia-Korean Conference*. Novosibirsk. P. 38.
9. Kruglov D.S. Arzneipflanzen zur Prävention von Eisenmangel. *Die Zeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie*. 2018;3:15.
10. El-Shazly A., Wink M. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the Boraginaceae structures, distribution, and biological properties. *Diversity*. 2014;6(2):188-282; DOI: 10.3390/d6020188.
11. Rebrov V.G., Gromova O.A. (2008). *Vitamins, Macro- and Microelements*. Moscow: GEOTAR-Media. 960 p. (In Russ.)
12. Guidelines 4.1.1483-03 (2003). Determination of content of chemical elements in biosubstrates, preparations and dietary supplements by inductively coupled plasma mass spectroscopy. Moscow. 36 p. (In Russ.)
13. Nikitin V.I. (2017). *Primary Statistical Processing of Experimental Data*. Samara. 80 p. (In Russ.)
14. State Pharmacopoeia. XV ed. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (accessed 11.10.2024).
15. GOST 33215-2014 (2016). Guidelines for laboratory animal care. Rules of equipment of premises and organization of procedures. Moscow: Standartinform. 13 p. (In Russ.)
16. On the approval of SanPiN Sanitary Rules and Regulations 1.2.3685-21 "Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans": Resolution of the Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation dated 28.01.2021 N 2. URL: https://dou.su/files/docs/SP123685_21.pdf (accessed 11.10.2024).
17. Norms of physiological requirements of energy and nutrients for different population groups of the Russian Federation: Guidelines 2.3.1.0253-21. URL: https://sh25-pyatigorsk-r07.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/32/315/MR_2.3.1.0253_21.pdf (accessed 11.10.2024).
18. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasiliev A.N. et al. (2012). *Guidelines for Preclinical Studies of Medicines*. Moscow: Grif & Company. 944 p. (In Russ.)
19. GOST 12.1.007-76 (2007). System of occupational safety standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow: Standartinform. 7 p. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Круглов Дмитрий Семенович – канд. техн. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1904-7901.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Kruglov – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1904-7901.

Victoria V. Velichko – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosi-

Величко Виктория Владимировна – канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

Ершов Константин Игоревич – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4139-036X.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

Konstantin I. Ershov – Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4139-036X.



Возможности прогнозирования функциональных исходов ишемического инсульта

Т.А. Шустова, М.П. Топузова, А.А. Сыкыкова, П.А. Григорьева, Т.М. Алексеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Инсульт занимает лидирующие позиции среди причин инвалидности и смертности. Прогнозирование функциональных исходов инсульта потенциально способно повысить эффективность ведения пациентов, оптимизировать стратегии оказания медицинской помощи и реабилитационных мероприятий с учетом рационализации использования ресурсов. На сегодняшний день отсутствуют инструменты быстрой и комплексной оценки прогноза для принятия врачом своевременного решения о выборе наиболее подходящей и перспективной для каждого пациента тактики ведения, что требует систематизации известных данных по прогнозированию исходов инсульта для возможности дальнейшей оптимизации этого процесса. Нами были изучены существующие возможности прогнозирования функциональных исходов ишемического инсульта на платформах PubMed, Scopus, eLIBRARY, Cyberleninka, проанализированы их достоинства и недостатки.

Ключевые слова: ишемический инсульт, прогноз, исходы инсульта, прогнозирование исходов инсульта, функциональный исход, биомаркеры ишемии мозга, биомаркеры прогноза.

Образец цитирования: Шустова Т.А., Топузова М.П., Сыкыкова А.А., Григорьева П.А., Алексеева Т.М. Возможности прогнозирования функциональных исходов ишемического инсульта // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):98-123. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-98-123

Possibilities of predicting functional outcomes of ischemic stroke

T.A. Shustova, M.P. Topuzova, A.A. Sykykova, P.A. Grigorieva, T.M. Alekseeva

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Stroke occupies leading positions among the causes of disability and mortality. Prediction of functional outcomes of stroke has the potential to improve the efficiency of patient management, optimize strategies for providing medical care and rehabilitation measures, taking into account the rationalization of resource use. To date, there are no tools for rapid and comprehensive assessment of the prognosis for a physician to make a timely decision on choosing the most appropriate and promising management tactics for each patient, which requires systematization of known data on predicting stroke outcomes for the possibility of further optimization of this process. We have studied the existing possibilities for predicting the functional outcomes of ischemic stroke via PubMed, Scopus, eLIBRARY, Cyberleninka platforms, analyzed their advantages and disadvantages.

Keywords: ischemic stroke, prognosis, stroke outcomes, stroke outcome prediction, functional outcome, cerebral ischemia biomarkers, prognosis biomarkers.

Citation example: Shustova T.A., Topuzova M.P., Sykykova A.A., Grigorieva P.A., Alekseeva T.M. Possibilities of predicting functional outcomes of ischemic stroke. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):98-123. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-98-123

Поступила в редакцию 02.10.2024
Прошла рецензирование 25.10.2024
Принята к публикации 31.10.2024

Автор, ответственный за переписку
Шустова Татьяна Алексеевна: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
E-mail: shustova_ta@almazovcentre.ru

Received 02.10.2024
Revised 25.10.2024
Accepted 31.10.2024

Corresponding author
Tatyana A. Shustova: Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia.
E-mail: shustova_ta@almazovcentre.ru

Инсульт занимает второе место в мире в глобальном списке всех причин смерти. Ежегодно инсульт случается у 13,8 млн чел. по всему миру, в 5,8 млн случаев приводя к смерти [1]. С 1990 по 2019 г. включительно распространенность инсульта увеличилась на 85 %, а смертность – на 43 %. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 62,4 % от числа всех инсультов [2]; 61,5 % пациентов, перенесших инсульт, умерли или стали зависимыми от помощи третьего лица [3].

В Российской Федерации за 2019 г. было зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта, из которых 30 % закончились летальным исходом. Для государства экономическое бремя данного заболевания составило 490 млрд рублей, или 0,3 % внутреннего валового продукта. На каждый случай ИИ траты приближаются к 1,2 млн рублей. Инсульты создают значительную социально-экономическую брешь в бюджете государства [4].

Прогнозирование функциональных исходов ИИ может способствовать повышению эффективности ведения пациентов, принятию более обоснованных решений, оптимизации стратегии оказания медицинской помощи пациентам в стационаре, улучшению планирования реабилитационных мероприятий и рационализации использования ресурсов.

Целью настоящего обзора было изучить существующие возможности прогнозирования функциональных исходов ИИ, проанализировать их достоинства и недостатки. Для этого были проанализированы доступные материалы на платформах Medline (через PubMed) и Scopus, Cochrane Library, The Lancet Public Health Journal, eLIBRARY, Cyberleninka.

По временному параметру исходы ИИ можно разделить на краткосрочные и долгосрочные. К благоприятным функциональным исходам ИИ относят полное или частичное восстановление нарушенных функций (двигательных, чувствительных, когнитивных и др.) и способности к самообслуживанию. Неблагоприятными же признают социальную дезадаптацию, стойкую инвалидизацию и смерть в течение 5 лет после ИИ [5, 6]. Неблагоприятным исход является не только с точки зрения пациента, значительно снижая качество его жизни, но и с точки зрения третьих лиц, на плечи которых в данной ситуации ложится бремя ухода за пациентом. В масштабах же страны гражданин, теряющий работоспособность, не только снижает свой вклад в экономическую составляющую государства, но и требует дополнительных финансовых затрат на обеспечение своей жизнедеятельности. Исходя

Stroke is the second leading cause of death worldwide. Every year, stroke affects 13,8 mln people worldwide, resulting in 5,8 mln deaths [1]. From 1990 through 2019, the prevalence of stroke increased by 85%, and mortality – by 43%. Ischemic stroke (IS) accounts for 62,4% of all strokes [2]; 61,5% of stroke patients died or became dependent on third-party care [3].

In the Russian Federation, 435,2 thousand cases of stroke were registered in 2019, 30% of which were fatal. For the state, the economic burden of this disease amounted to 490 bln rubles, or 0,3% of the gross domestic product. For each case of stroke, the costs are close to 1,2 mln rubles. Strokes create a significant socio-economic breach in the state budget [4].

Predicting functional outcomes of IS can help to improve patient management, make more reasonable decisions, optimize hospital care strategies, update rehabilitation planning, and rationalize the use of resources.

The aim of this review was to study the existing possibilities for predicting the functional outcomes of IS, to analyze their advantages and disadvantages. For this purpose, the available data were analyzed on Medline (via PubMed) and Scopus, Cochrane Library, The Lancet Public Health Journal, eLIBRARY, Cyberleninka.

Based on the parameter of time, IS outcomes can be divided into short-term and long-term. Favorable functional outcomes of IS include complete or partial recovery of impaired functions (motor, sensory, cognitive, etc.) and self-care abilities. Unfavorable outcomes include social maladjustment, persistent disability, and death within 5 years after IS [5, 6]. An outcome is unfavorable not only from the patient's point of view, significantly reducing his or her quality of life, but also from the point of view of third parties, who bear the burden of caring for the patient in this situation. On a national scale, a citizen who loses his or her ability to work not only reduces his or her contribution to state economics, but also requires additional financial costs to ensure his or her life. Based on this, it is necessary to understand the importance of the ability of doctors to predict both short-term and long-term outcomes of stroke at the hospital stage in order to develop individual rehabilitation programs as early as possible, and manage recovery processes in a timely manner.

In routine clinical practice, anamnestic data, results of patient's condition assessment using clinical scales in the acute period of IS and during dynamic follow-up, neuroimaging and laboratory parameters, both at admission and later, to assess

из этого, необходимо понимать значимость возможности прогнозирования врачами как краткосрочных, так и долгосрочных исходов инсульта на госпитальном этапе с целью наиболее раннего построения индивидуальных программ реабилитации и своевременного управления восстановительными процессами.

В рутинной клинической практике для прогнозирования исходов используются анамнестические данные, результаты оценки состояния пациента по клиническим шкалам в остром периоде ИИ и при динамическом наблюдении; нейровизуализационные и лабораторные показатели, определяемые как при поступлении, так и позднее, для оценки динамики восстановления и определения факторов неблагоприятного прогноза. Однако на сегодняшний день отсутствуют инструменты, которые могли бы помочь врачу комплексно и быстро оценить прогноз и принять решение о выборе наиболее подходящей и перспективной для каждого конкретного пациента тактики ведения, что делает необходимой систематизацию известных данных по прогнозированию исходов инсульта для возможности дальнейшей оптимизации этого процесса.

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В исследованиях неоднократно было показано, что наличие у пациента нескольких (2 и более) хронических заболеваний предрасполагает к худшему функциональному исходу. На сегодняшний день затруднено определение и удельного веса каждого из хронических заболеваний с учетом их тяжести и синергичности действия на общее функциональное состояние организма [7], что требует проведения большого числа дальнейших популяционных исследований, а также анализа накопленных данных.

В крупном проспективном когортном исследовании KOSCO (2016), учитывающем все возможные варианты взаимодействия факторов, способных искажать результат, автономными предикторами функциональной независимости и улучшения субъективной оценки качества жизни через 6 мес после ИИ стали: возраст, оценка по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) при поступлении, продолжительность госпитализации и функциональный уровень при выписке. Кроме того, употребление алкоголя в анамнезе было дополнительным предиктором худшего функционального восстановления, а улучшение оценки качества жизни через 6 мес после ИИ зависело от пола и уровня образования пациента [8].

the dynamics of recovery and determine factors of an unfavorable prognosis, are used to predict the outcomes. However, to date, there are no tools that could help a physician to comprehensively and quickly assess the prognosis and decide on the choice of the most appropriate and promising management tactics for each specific patient, which makes it necessary to systematize the known data on predicting stroke outcomes to enable further optimization of this process.

ANAMNESTIC DATA

It has been repeatedly shown in studies that the presence of several (2 or more) chronic diseases in a patient predisposes to a worse functional outcome. To date, it is difficult to determine the impact of each chronic disease, taking into account their severity and synergistic effect on the overall functional state of the body [7], which requires a large number of further population studies, as well as analysis of data accumulated.

In a large prospective cohort study, the KOSCO (2016), taking into account all possible interactions of factors that could distort the result, the autonomous predictors of functional independence and improvement in subjective assessment of quality of life at 6 months after IS were: age, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, duration of hospitalization and functional level at discharge. In addition, a history of alcohol consumption was an additional predictor of worse functional recovery, and the improvement in the assessment of quality of life at 6 months after IS depended on the patient's gender and level of education [8].

Kulesh et al. (2011) found patterns of 5-year survival after IS. The study revealed a dependence of adverse effects on age, arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), tachyarrhythmia, atrial fibrillation (AF), and the presence of an acute vascular event in the past medical history [9].

The most significant anamnestic data influencing the prognosis of the functional outcome of IS are presented in Table 1.

CLINICAL SCALES

Clinical scales are usable in assessing the patient's condition; they save time for the patient and the specialist, allowing the results as in terms of numbers to be obtained as soon as possible, which represents the patient's condition according to the parameter being assessed. Based on the data obtained, the physician has the opportunity to preliminarily assess the outcome of stroke.

Кулеш С.Д. и соавт. (2011) установили закономерности 5-летней выживаемости после ИИ. По результатам исследования была выявлена зависимость неблагоприятных последствий от возраста, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий (ФП) и наличия острого сосудистого события в анамнезе [9].

Наиболее значимые анамнестические данные, влияющие на прогноз функционального исхода ИИ, представлены в табл. 1.

The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) allows to assess the severity of stroke based on the totality of the patient's symptoms. Due to its simplicity and versatility, it has become a tool for assessing the condition of patients during the initial examination by a neurologist in the emergency department, as well as during follow-up. This scale allows to quickly obtain a view of the severity of stroke in points: 0–6 points – mild, 7–15 points – moderate, above 15 points – severe. The NIHSS is used not only at admission and the ini-

Таблица 1. Данные исследований по наиболее значимым предикторам неблагоприятных исходов ИИ
Table 1. The data on the most significant predictors of adverse outcomes of IS

Предиктор Predictor	Описание Description	Источники References
АГ / AH	Обратная ассоциация между АГ и 5-летним риском смерти после инсульта Negative correlation between AH and 5-year risk of death after stroke	Кулеш С.Д. и др., 2011 [9] Kulesh S.D. et al., 2011 [9]
	Повышение АД в первые 24–48 ч при ИИ кардиоэмболической этиологии коррелирует с плохим исходом Increased BP in the first 24–48 h of cardioembolic stroke correlates with unfavorable outcome	Ntaios G. et al., 2012 [10]
	Повышение АД в первые 24 часа – предиктор неблагоприятного исхода через 1 мес Increased BP in the first 24 h is a predictor of adverse outcome after 1 month	Robinson T. et al., 1997 [11]
	Увеличение значений АД в течение 24 ч повышает шансы возникновения повторного инсульта в ближайший год Increased BP for 24 h increases the chances of one year recurrent stroke	Tsivgoulis G. et al., 2005 [12]
	Высокая вариабельность систолического и диастолического АД связана с повышенным риском смерти и инвалидизации пациентов High variability of systolic and diastolic BP is associated with an increased risk of death and disability in patients	Chen Y. et al., 2024 [13]
СД / DM	Люди с СД имели более высокую частоту смертности и рецидивов инсульта через 3 и 6 мес в сравнении с пациентами без СД Patients with DM had higher rate of mortality and stroke recurrence after 3 and 6 months compared with patients without DM	Jia Q. et al., 2011 [14]
	СД и предиабет связаны с неблагоприятными краткосрочными 30-дневными исходами Diabetes and prediabetes are associated with adverse short-term 30-day outcomes	Tanaka R. et al., 2013 [15]
	Смертность в течение года после ИИ была на 25 % выше среди пациентов с СД в сравнении с пациентами без СД One-year mortality after IS was 25% higher among DM patients compared patients without DM	Tuttolomondo A. et al., 2008 [16]
	Рецидив ИИ в 1,5 раза чаще встречается среди пациентов с СД IS recurrence is 1,5 times more common among patients with DM	Zhang L. et al., 2021 [17]
	Риск смерти в течение года после ИИ для пациентов с СД в 1,13 раза выше, чем у пациентов без СД One-year mortality risk after IS for DM patients is 1,13 times higher than for patients without DM	Olaiya M.T. et al., 2021 [18]
	В течение 3 лет после ИИ смертельный исход в группе пациентов с СД возникал чаще, чем у пациентов без СД Within 3 years after IS, death occurred more frequently in the group of patients with DM than in patients without DM	Echouffo-Tcheugui J.B. et al., 2018 [19]
Возраст Age	У пациентов старше 80 лет более высокие показатели внутрибольничной смертности Patients over 80 years old have higher rates of in-hospital mortality	Fonarow G.C. et al., 2010 [20]
	30-дневная смертность пациентов в возрасте 65–80 лет составляет 9,7 %, а среди пациентов старше 80 лет – 194 % The 30-day mortality rate for patients aged 65–80 years is 9.7%, and for patients over 80 years old – 194%	Palnum K.D. et al., 2008 [21]

Окончание табл. 1 / End of Table 1

Предиктор Predictor	Описание Description	Источники References
	У пациентов до 70 лет восстановление моторных функции длилось в течение 6 мес и сохранялось до 30 мес. У людей старше 70 лет после 1 мес регресса симптоматики наблюдалось снижение функциональных способностей до 30 мес наблюдения In patients under 70 years old, motor function recovery lasted for 6 months and was maintained for up to 30 months. In patients over 70 years old, after 1 month of symptom reversion, a decrease in functional abilities was for up to 30 months of follow-up	Yoo J.W. et al., 2020 [22]
	Отношение шансов плохого функционального исхода линейно увеличивалось соответственно возрасту с максимальным значением для пациентов >85 лет The odds ratio for poor functional outcome increased linearly with age, with a maximum value for patients >85 years old	Ohya Y. et al., 2023 [23]
	В течение года наблюдения после тромбэкстракции пациенты в возрасте ≥80 лет по сравнению с <80 лет имели более высокую смертность (55,4 % против 28,5 %), чаще имели умеренную или тяжелую инвалидность During the one-year follow-up after thrombectomy, patients aged ≥80 versus <80 years had higher mortality (55,4% versus 28,5%), were more likely to have moderate or severe disability	Beuker C. et al., 2023 [24]
ФП	Смертность в течение 28 дней после перенесенного ИИ выше в группе пациентов с ФП – 11,3 %, в группе без ФП – 3,4 % Mortality within 28 days after IS is higher in the group of patients with AF – 11,3%, in the group without AF – 3,4%	Kimura K. et al., 2005 [25]
	В группе пациентов с ФП летальность в течение 30 дней составила 23 %, в группе с СР – 8 % In the group of patients with AF, mortality within 30 days was 23%, in the SR group – 8%	Sandercock P. et al., 1992 [26]
	Смертность после ИИ среди пациентов с ФП в течение 30 дней равна 25 %, пациентов с СР – 14 % Mortality after IS among patients with AF within 30 days is 25%, in patients with SR – 14%	Lin H.J. et al., 1996 [27]
	В группе пациентов с ФП прогноз восстановления хуже, чем в группе пациентов с СР. Смертность среди пациентов с ФП значительно выше в первый год после ИИ, позднее – аналогична таковой среди пациентов с СР In the group of patients with AF, the prognosis for recovery is worse than in the group of patients with SR. Mortality among patients with AF is significantly higher in the first year after IS, later it is similar to that among patients with SR	Tracz J. et al., 2023 [28]
	В течение 3 мес наблюдения у пациентов с ФП функциональный исход был хуже, а смертность – выше в сравнении с пациентами без ФП During 3 months of follow-up, patients with AF had worse functional outcome and higher mortality compared to patients without AF	Tu H.T. et al., 2015 [29]

Примечание. ИИ – ишемический инсульт; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий; СР – синусовый ритм.

Note. IS – ischemic stroke; AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; DM – diabetes mellitus; AF – atrial fibrillation; SR – sinus rhythm.

КЛИНИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ

Практичными в оценке состояния пациента являются клинические шкалы, они экономят время пациента и специалиста, позволяя получить в кратчайшие сроки результаты в числовом формате, отражающие состояние пациента по оцениваемому параметру. На основе полученных данных перед врачом открывается возможность предварительно оценить исходы инсульта.

Шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of

tial examination, but also during treatment and rehabilitation (after 14 days, on the day of discharge and after 3, 6, 12 and 24 months). A dynamic decrease in NIHSS score is an objective indicator of the patient's ongoing recovery after IS.

In 1999, Adams Jr. et al. showed that NIHSS scores >15 in acute IM predict a high probability of death and disability, while scores <7 predict a favorable stroke outcome [30], and later in other studies the significance of NIHSS scores as predictors of long-term functional outcome was confirmed [31, 32].

Health Stroke Scale, NIHSS) позволяет оценить тяжесть инсульта по совокупности имеющейся у пациента симптоматики. Благодаря своей простоте и универсальности, она стала инструментом оценки состояния пациентов при первичном осмотре неврологом в приемном отделении, а также в динамике. Данная шкала позволяет быстро получить представление о тяжести инсульта в баллах: 0–6 баллов – легкая, 7–15 баллов – умеренная, выше 15 баллов – тяжелая. Применяют шкалу NIHSS не только при поступлении и первом осмотре пациента, но и в процессе лечения и реабилитации (через 14 дней, в день выписки и через 3, 6, 12 и 24 мес). Динамическое снижение баллов по NIHSS – объективный показатель продолжающегося восстановления пациента после ИИ.

В 1999 г. H.P. Adams Jr. et al. определили, что оценки в остром периоде, превышающие 15 баллов по шкале NIHSS, предсказывают высокую вероятность смерти и инвалидизации, а баллы меньше 7 прогнозируют благоприятный исход инсульта [30], а позднее другие исследования подтвердили значимость баллов NIHSS в качестве предикторов долгосрочного функционального исхода [31, 32].

Эти закономерности были прослежены и в исследовании J. Du et al. (2023): 4025 участников были поделены на 3 группы по тяжести проявлений: группа с постоянно тяжелым (стойкое отсутствие снижения в течение 3 месяцев высоких баллов NIHSS), умеренно выраженным (начальные оценки по NIHSS от 2 до 5 с постепенным снижением) и легким неврологическим дефицитом (балл NIHSS всегда ниже 2). У пациентов с высокими значениями при 24-месячном наблюдении был отмечен самый большой риск смерти, сердечно-сосудистых событий и повторного инсульта, тогда как у лиц с умеренными значениями наблюдались риски промежуточного уровня, а среди лиц с оценками ниже 2 были зарегистрированы самые низкие риски [33].

Для правильного и качественного применения NIHSS S.E. Kasner (2006) рекомендует понимать, что эта шкала не в полной мере отражает функциональные способности пациента и не подходит для планирования реабилитационных стратегий [34].

Несмотря на ряд преимуществ, NIHSS не лишена и ограничений для применения в силу отсутствия дифференциации неврологического дефицита на «новый» и предсуществующий и несбалансированного отображения неврологического дефицита, обусловленного нарушением кровообращения в различных сосудистых бассейнах [35–37]. Из этого следует, что оценку

These patterns were also observed in a study by Du et al. (2023): 4025 participants were divided into 3 groups according to the severity of manifestations: a group with persistently severe (persistent lack of a decrease in high NIHSS scores over 3 months), moderate (initial NIHSS scores from 2 to 5 with a gradual decrease) and mild neurological deficit (NIHSS score always below 2). Patients with high values at the 24-month follow-up had the highest risk of death, cardiovascular events and recurrent stroke, while those with moderate values had intermediate risks, and those with scores below 2 had the lowest risks [33].

For the correct and high-quality use of the NIHSS, Kasner (2006) recommends understanding that this scale does not fully reflect the patient's functional abilities and is not suitable for planning rehabilitation strategies [34].

Despite many advantages, the NIHSS has limitations in its application due to the lack of differentiation of neurological deficit into “new” and pre-existing, and the unbalanced display of neurological deficit caused by circulatory disorders in various vascular territories [35–37]. This implies, that the assessment of the patient's condition and prediction of outcomes should be carried out based on a combination of comprehensive diagnostic data [38, 39].

The Barthel index (BI) is one of the most commonly used tools for assessing stroke outcome [40]. The BI is a scale of activities of daily living that assesses 10 areas reflecting the patient's self-care and mobility: bowel and bladder control, personal hygiene (brushing teeth, doing hair, shaving, washing), toilet use (moving at the toilet, undressing, cleansing the skin, dressing, leaving the toilet), feeding, transfers (bed to chair and back), mobility (about house or ward, need for assistive devices), climbing stairs, dressing, and taking a bath. More often, patients' activities of daily living are simply observed, and during a conversation with the patient or caregiver, an information on bladder and bowel control is collected. Scores from 0 to 20 correspond to full dependence of a patient on a third part, from 21 to 60 – severe, from 61 to 90 – moderate, from 91 to 99 – mild, and a patient is considered independent with a BI equal to 100 points [41].

In a study by Granger et al. (1988), out of 117 people who scored ≤40 according to the BI, 70% of patients remained in a critical condition or died after 6 months, while out of 206 patients with scores from 81 to 100, 94% were able to return to their normal life in society after 6 months. A fol-

состояния пациента и прогнозирование исходов следует проводить по совокупности данных комплексной диагностики [38, 39].

Индекс Бартела (Barthel index, BI) – один из наиболее часто используемых инструментов для оценки исхода инсульта [40]. BI представляет собой шкалу повседневной активности, в которой оцениваются 10 аспектов, отражающих самообслуживание и мобильность пациента: контроль дефекации и мочеиспускания, персональная гигиена (чистка зубов, причёсывание, бритьё, умывание), посещение туалета (перемещение в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета), прием пищи, перемещение с кровати на стул и обратно, мобильность (перемещение в пределах дома/палаты и вне дома; необходимость использования вспомогательных средств), подъем по лестнице, одевание и прием ванны. Чаще за деятельностью пациентов просто наблюдают, а в ходе беседы с пациентом или ухаживающим человеком узнают о контроле мочеиспускания и дефекации. Баллы от 0 до 20 соответствуют полной зависимости больного от третьего лица, от 21 до 60 – выраженной, от 61 до 90 – умеренной, от 91 до 99 – легкой, а полностью функционально независимым пациент признается при BI, равном 100 баллов [41].

В исследовании C.V. Granger et al. (1988) из 117 чел., набравших 40 и менее баллов по BI, через 6 мес оставались в тяжелом состоянии или умерли 70 % пациентов, в то время как из 206 пациентов с баллами от 81 до 100 через 6 мес 94 % могли вернуться к привычной жизни в социуме. Была выявлена закономерность, при которой пациенты, набравшие 60 баллов и более, чаще достигали успехов в реабилитации, чем набравшие менее 60 баллов [42]. BI и его модификации можно использовать на протяжении всего периода восстановления для оценки успешности проводимых мероприятий и своевременной коррекции реабилитационных программ. Данный инструмент прост в применении и имеет высокую надежность [43]. Удобным представляется деление пациентов на классы по BI для быстрого определения мультидисциплинарной бригадой цели реабилитации в том, чтобы пациентов с более тяжелым состоянием переводить в классы с менее тяжелым [44]. BI охватывает множество аспектов для оценки способности к самообслуживанию и независимости от третьих лиц. Однако, например, люди с тяжелой афазией могут набрать высокие баллы по шкале, самостоятельно одеться и дойти до магазина, будучи лишенными возможности построить диалог с

lowing pattern was revealed: patients with BI scores ≥ 60 often achieved success in rehabilitation than those who scored ≤ 60 [42]. BI and its modifications can be used throughout recovery to assess the success of the measures and timely correction of rehabilitation programs. This tool is easy to use and has high reliability [43]. It seems convenient to divide patients into BI classes for a multidisciplinary team to quickly determine the rehabilitation goal in order to transfer patients with a more severe condition to classes with a less severe condition [44]. BI covers many aspects for assessing the ability to self-care and functional independence. However, for example, patients with severe aphasia can have high BI scores, dress themselves and go to the store, cannot communicate with people around without any help. This also applies to visual, cognitive and emotional disorders. It turns out that the BI is not sensitive to a certain group of patients who, even having scores ≥ 80 , remain disabled people, which is called the ceiling effect. Also, assessing a patient using the BI is not without the floor effect, when scores will be consistently low in the first few hours after IS, since patients spend this time in the intensive care unit, which is accompanied by rigid restrictions of their mobility. The BI is a convenient tool for distributing patients according to their ability to self-care and independence, but it has a number of aspects that limit the usefulness of the scale.

The Functional Independence Measure (FIM) consists of 18 items assessing activities of daily living, of which 13 relate to motor activity and 5 – to cognition. Each item is assessed by a 7-point Likert-type scale (1 – total assistance, 7 – total independence), resulting in a score from 18 to 126 points. The FIM originated from the BI; it is considered more complex and is devoid of the disadvantages of its predecessor – the ceiling effect and floor effect in the assessment of patients with stroke [45]. The cognitive items of the FIM includes such areas as comprehension, expression, social interaction, problem solving, and memory. According to Koyama et al. (2006), the scale has proven itself to be a useful tool for predicting patient disability [46]. In 2003, Dromerick et al. performed a comparison of 95 patients by 4 scales used to the assessment of stroke. According to BI, 25 patients scored 95–100, however, the same patients did not achieve high FIM scores, which proves a higher sensitivity of the FIM to changes in comparison with the BI [47]. Earlier, Wallace et al. (2002) compared the scores by the motor subscale of the FIM (M-FIM) and BI for patients during 3 months

окружающими людьми без помощи третьих лиц. Это касается также зрительных, когнитивных и эмоциональных нарушений. Выходит, что ВІ не чувствителен к определенной группе пациентов, которые, даже набрав 80 баллов и выше, остаются людьми с ограниченными возможностями, что называется «эффектом потолка». Также оценивание пациента по ВІ не лишено и «эффекта пола», когда результаты оценки в первые несколько часов после перенесенного ИИ будут стабильно иметь низкие значения, так как пациенты это время проводят в отделении реанимации и интенсивной терапии, что сопровождается строгим ограничением передвижения. ВІ является удобным инструментом для распределения больных по способности к самообслуживанию и независимости от третьего лица, но имеет ряд аспектов, ограничивающих полезность шкалы.

Шкала функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM) состоит из 18 пунктов, оценивающих повседневную жизнь, из которых 13 относятся к физическому состоянию и 5 – к интеллектуальному. Каждый пункт оценивается по 7-балльной шкале Лайкерта (1 балл – полная зависимость, 7 баллов – полная независимость), в итоге можно набрать от 18 до 126 баллов, при этом максимальное значение указывает на полную независимость пациента. FIM произошла от ВІ, она считается более сложной и лишена недостатков предшественника в виде «эффекта потолка» и «эффекта пола» при оценке пациентов с инсультом [45]. Когнитивные пункты FIM затрагивают такие аспекты, как общение, понимание речи или письма, способность изложения собственных желаний, память, принятие решений и социальную интеграцию. По результатам исследования Т. Кояма et al. (2006), шкала показала себя в качестве полезного инструмента для прогноза инвалидизации пациентов [46]. A.W. Dromerick et al. в 2003 г. провели сравнение 4 шкал, применяемых для исследования инсульта, на 95 пациентах. По ВІ 25 пациентов набрали 95–100 баллов, однако те же пациенты не достигли максимальных значений по шкале FIM, что доказывает более высокую чувствительность FIM к изменениям, в сравнении с ВІ [47]. Ранее D. Wallace et al. (2002) сравнивали значения моторного компонента FIM (М-FIM) и ВІ для пациентов на протяжении 3 мес и определили, что между данными шкалами существует только минимальное количество отклонений, не влияющих на общее отражение состояния пациента [48]. К аналогичным выводам пришли и I.P. Hsueh et al. (2002), кото-

and determined that between these scales there is only a minimal number of deviations that do not affect the overall assessment of the patient's condition [48]. Similar conclusions were reached by Hsueh et al. (2002), who compared the FIM, the 10-item BI, the 5-item BI in hospitalized patients with stroke [49]. Thus, the FIM represents an expanded assessment scale that covers both physical and cognitive functions, which allows for a more accurate reflection of the patient's functional capabilities and a high-quality prediction of outcomes [50].

The Rankin Scale was developed in 1957 and modified in 1988. **The modified Rankin Scale (mRS)** has since been widely used to assess a patient's activities of daily living and predict stroke outcomes. It consists of 7 grades: 0 – no symptoms; 1 – no significant disabilities, able to carry out all usual activities, despite some symptoms; 2 – slight disability, able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities; 3 – moderate disability, requires some help, but able to walk unassisted; 4 – moderately severe disability, unable to attend to own bodily needs without assistance, and unable to walk unassisted; 5 – severe disability, requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent; 6 – dead. Due to the large scale of the grades, a change of even 1 point is considered clinically significant. To improve accuracy and reduce discrepancies in assessment by different specialists, a structured interview was proposed, with the use of which overall agreement between the 2 raters was 78% versus 57% without an interview [51]. Wilson et al. (2005) in a similar study of 113 patients also confirmed the reliability of the structured interview, after which the level of interrater agreement increased from 43 to 81% [52].

Demchuk et al. (2001) in their study came to the conclusion that patients with mild stroke with NIHSS score from 1 to 5, as compared to patients with moderate and severe stroke, had more favorable outcomes, while the mRS score of these same patients was from 0 to 1 [53]. A high degree of correlation of the BI, M-FIM and mRS scales was revealed by Kwon et al., having established that the BI distinguishes 4 levels of disability on the mRS, while the M-FIM differentiates 3 levels. It was impossible to find a correspondence for all 7 mRS levels due to the limitations of the M-FIM and the ceiling effect in the BI, but the admissibility of translation and using the levels in other scales is undeniable [54]. Thus, the mRS scale provides an opportunity for a very simple and rapid assessment

рые сравнивали FIM, BI, состоящую из 10 пунктов, и краткую форму BI из 5 пунктов у стационарных пациентов с инсультом [49]. Таким образом, FIM представляет собой расширенную шкалу оценки, охватывающую и физические, и когнитивные функции, что позволяет более точно отразить функциональные возможности пациента и качественно прогнозировать исходы [50].

Шкала Рэнкина была разработана в 1957 г. и модифицирована в 1988 г. **Модифицированная шкала Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS)** с тех пор широко используется для оценки повседневного функционирования пациента и прогноза исходов инсульта. Она состоит из 7 категорий: 0 – нет симптомов; 1 – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности: способен выполнять все повседневные обязанности; 2 – легкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности сам; 3 – умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется помощь, однако способен ходить самостоятельно; 4 – выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить самостоятельно, не способен справляться без посторонней помощи; 5 – тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требуется постоянная помощь и присмотра персонала; 6 – смерть. Из-за масштабности категорий изменение даже на 1 балл считается клинически значимым. Для повышения точности и уменьшения расхождений в оценке различными специалистами было предложено структурированное интервью, при применении которого согласованность между двумя экспертами составила 78 против 57 % согласованности без интервью [51]. J.T. Wilson et al. (2005) в аналогичном исследовании 113 пациентов также подтвердили надежность структурированного интервью, после которого уровень согласия между экспертами поднялся с 43 до 81 % [52].

A.M. Demchuk et al. (2001) в ходе своего исследования пришли к выводу, что пациенты с легким инсультом с баллом по NIHSS от 1 до 5, по сравнению с пациентами со средним и тяжелым инсультом, имели более благоприятные исходы, при этом по шкале mRS эти же пациенты имели от 0 до 1 балла [53]. Высокую степень корреляции шкал BI, M-FIM и mRS выявили S. Kwon et al., установив, что BI дифференцирует 4 уровня нетрудоспособности по mRS, в то время как M-FIM различает 3 уровня. Невозможно было найти соответствие для всех 7 уровней mRS в силу ограниченности M-FIM и «эффекта потолка» у BI, но допустимость преобразования и использования

of the impact of stroke on the patient's vital functions and ability to self-care [55]. It should not be forgotten that the scale does not take into account the presence of cognitive, emotional disorders and pain. With a significant decline to the point of lack of criticism of one's condition, a person may receive low scores, while at the same time being unable to cope with activities of daily living without assistance. The floor effect is also possible for the first few hours after stroke due to the patient's involuntary bedriddenness [45]. Today, technologies allow for an accuracy of 78% to predict mRS score on the 90th day after stroke based on the results of acute period assessments [56].

In addition to the above scales, there are others, such as the Glasgow Outcome Scale, the Scandinavian Stroke Scale, the Orgogozo Scale, the Canadian Neurological Scale, the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale, and others that are less well known and less commonly used in practice. The diversity of existing scales is explained by the features of the sets of characteristics that each of them covers and those aspects of the multiple consequences of stroke that a particular scale focuses on. Clinical scales are easy to understand, convenient to use, they are structured, and do not require much time. However, given that scales may contain "blind spots" as ceiling and floor effects or selective avoiding the functional disorders, it should be understood that there is no the single comprehensive ideal scale. In this regard, today it seems appropriate to use a set of scales for more accurate dynamic monitoring of the patient's condition, as well as for a reliable assessment of the effectiveness of treatment and rehabilitation.

CLINICAL INVESTIGATIONS

Modern neuroimaging methods play an important role in the rapid assessment of the state of the brain and vessels in IS, providing the opportunity to exclude intracerebral hemorrhage, visualize the ischemic core and the penumbral area which can be salvaged by reperfusion, the volume and localization of ischemia, and establish the occluded vessel and thrombus size. The combination of these factors directly determines the patient's treatment tactics and can provide information to predict disease outcomes [57]. Thanks to imaging methods, it is possible to identify the exact localization and volume of the lesion and, based on the data obtained, to predict putative outcomes. To date, several studies have been published describing the possible role

уровней в других шкалах является неоспоримой [54]. Таким образом, шкала mRS предоставляет возможность очень простой и быстрой оценки влияния инсульта на жизнедеятельность пациента и способность к самообслуживанию [55]. Не следует забывать, что шкала не учитывает наличие когнитивных, эмоциональных нарушений и боли. При значительном снижении вплоть до отсутствия критики к своему состоянию человек может получить низкие баллы, одновременно с этим не справляясь с повседневной деятельностью без посторонней помощи. Также возможен «эффект пола» для первых нескольких часов после инсульта из-за вынужденной прикованности больного к постели [45]. На сегодняшний день технологии позволяют с точностью 78 % прогнозировать mRS на 9-й день после инсульта по результатам оценок острого периода [56].

Помимо вышеперечисленных шкал, существуют и другие, например, шкала исходов Глазго, скандинавская шкала инсульта, неврологическая шкала Orgogozo, канадская неврологическая шкала, ноттингемский индекс активности повседневной жизни и другие, менее известные и реже применяемые в практической деятельности. Многообразие существующих шкал объясняется особенностями наборов характеристик, которые охватывает каждая из них, и тех сторон многогранных последствий инсульта, на которые обращается внимание отдельно взятой шкалы. Клинические шкалы просты для понимания, удобны для применения, структурированы, не требуют больших временных затрат. Однако, учитывая, что шкалы могут содержать «слепые зоны» в виде рассмотренных эффектов «потолка» и «пола» или избирательного игнорирования функциональных нарушений, следует понимать, что единой всеобъемлющей идеальной шкалы не существует. В связи с этим на сегодняшний день целесообразным выглядит применение комплекса шкал для более точного динамического контроля за состоянием пациента, а также для достоверной оценки эффективности лечения и реабилитации.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные методы нейровизуализации играют важную роль в быстрой оценке состояния ткани и сосудов головного мозга при ИИ, предоставляя возможность исключить внутримозговое кровоизлияние, визуализировать ишемическое «ядро» и зону «полутени», которую можно спасти путем реперфузии, объем и локализацию ишемии, а также определить окклюзированный сосуд и размер тромба. Совокупность названных факто-

ров нейровизуализации в предопределяющей реабилитации, но их прогностическая ценность пока не способна превзойти данные, не связанные с визуализацией [58–62].

Computed tomography (CT). Johnston et al. (2002), comparing the effectiveness of outcome prognostic models, did not achieve significant improvements in the quality of prognosis based on NIHSS values obtained within 7–10 days after IS by adding CT data on lesion size [63]. However, a larger study by Vogt et al. (2012) showed that lesion size is an independent predictor of functional status and mortality within 90 days after stroke [64]. Yoo et al. (2012) also found that infarct volume is a critical determinant of functional outcomes after 3 months in patients who underwent thrombolytic therapy [65].

The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) was created to assess early CT changes in IS, it is used to make a decision on the start of thrombolytic therapy, and can also help predict long-term outcomes [66]. With scores from 6 to 10, the chances of recovering independence are high, while a score from 0 to 3 is a predictor of adverse outcome. Despite the convenience and simplicity of the ASPECTS, it is necessary to remember the possibility of obtaining false-positive results when assessing mild strokes [67]. Phan et al. (2013) used ASPECTS to examine patients with middle cerebral artery (MCA) occlusion, in whom poor outcome was associated with certain ASPECTS regions, namely, ischemia of the primary motor cortex, parietal lobe, lentiform nucleus in combination with old age and high blood glucose levels [68]. Rangaraju et al. (2015) used the simplified ASPECTS (sASPECTS) to predict a 3-month outcome and, based on the data obtained, concluded that ischemia of the right parieto-occipital and left superior-frontal regions has a significant impact on clinical outcome [69]. Goto et al. (2009) in a study involving 247 patients with MCA occlusion and hemiparesis found that in infarction of the perforating and cortical arteries, as recovery progresses, there is no significant difference in locomotion outcome, while a right hemisphere lesion is accompanied by significantly worse recovery results, compared to patients with a left hemisphere lesion [70].

The undoubted advantage of CT is the speed of the examination, its safety and sufficient information value of the data allowing to judge the size and localization of lesion, which is of particular value for further outcome prediction. The examination may be

ров директивно определяет тактику лечения пациента и способна дать информацию для определения прогноза исходов заболевания [57]. Благодаря методам визуализации можно выявить точную локализацию и объем очага поражения и на основании полученных данных предположить вероятные исходы. На сегодняшний день уже опубликовано несколько работ, описывающих возможную роль данных нейровизуализации в предопределении реабилитации пациента, однако их прогностическая ценность не смогла превзойти данные, не относящиеся к визуализации [58–62].

Компьютерная томография (КТ).

К.С. Johnston et al. (2002), сопоставляя эффективность прогностических моделей исходов, не получили значимых улучшений качества прогноза, основанного на значениях NIHSS, полученных в течение 7–10 дней после ИИ, путем добавления данных КТ о размере очага поражения [63]. Однако более крупное исследование G. Vogt et al. (2012) показало, что размер повреждения является независимым предиктором функционального состояния и смертности в течение 90 дней после инсульта [64]. A.J. Yoo et al. (2012) также обнаружили, что объем инфаркта представляет собой критический детерминант функциональных исходов через 3 мес у пациентов, получивших тромболитическую терапию [65].

Программа ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score), созданная для оценки ранних изменений КТ при ИИ, используется для принятия решения о проведении тромболитической терапии, а также может помочь в прогнозировании долгосрочных исходов [66]. При баллах от 6 до 10 шансы на восстановление независимости высоки, а баллы от 0 до 3 являются предиктором неблагоприятного исхода. Несмотря на удобство и простоту ASPECTS, следует помнить о возможности получения ложноположительных результатов при оценке легких инсультов [67]. В исследовании T.G. Phan et al. (2013) с помощью ASPECTS были исследованы пациенты с окклюзией средней мозговой артерии (СМА), у которых плохой исход ассоциировался с определенными регионами ASPECTS, а именно: ишемией первичной моторной коры, теменной доли, чечевицеобразного ядра в сочетании с пожилым возрастом и высоким уровнем глюкозы в крови [68]. S. Rangaraju et al. (2015) использовали для прогнозирования 3-месячного исхода упрощенную шкалу ASPECTS (sASPECTS), и на основе полученных данных пришли к заключению о том, что ишемия правой затылочной и левой верхней лобной области оказывает значимое влияние на

limited to native scanning due to the impossibility of administering a contrast agent to patients with allergic reactions or reduced renal function, but even in this case the data obtained are important for the clinician. Using the ASPECTS by assessing the volume and region of ischemia allows not only to determine the patient's treatment tactics as soon as possible, but also to preliminarily suggest long-term outcomes.

Magnetic resonance imaging (MRI).

Johnston et al. (2007), having studied the significance of diffusion-weighted imaging (DWI) in predicting functional recovery, disability and mortality, came to the conclusion that taking into account lesion volume does not improve the quality of prognosis [71]. Later, Puig et al. (2011) also did not find a correlation between lesion volume and outcome of the disease. However, when studying the damage of the corticospinal tract at different levels using diffusion tensor tractography (DTT), a relationship was found between an unfavorable motor outcome within 90 days after IS and the damage to the posterior limb of the internal capsule, determined using DTT, while the prognosis based on DTT turned out to be more accurate than the clinical one [72]. Lansberg et al. (2001), observing changes in the infarct volume in IS over time using DWI, noted that up to the first 3 days of IS, the infarction area can increase to 121% of the initial volume, after which it begins to decrease [73]. It should be assumed that for more effective use of this method in predicting the outcomes of IS, it is worth conducting MRI in this mode 3 days after the onset of IS.

In 2020, Lu et al., using the ASPECTS for evaluation of posterior circulation (posterior circulation-ASPECTS – PC-ASPECTS) with a maximum score of 10 points, consisting of the sum of points assigned to each circulatory region, found that the use of MRI (rather than CT) is more effective in predicting the outcomes of IS of this localization [74]. To predict a favorable functional outcome, in 2018, Lin et al. determined the threshold value of PC-ASPECTS (>7) when performing brain MRI in the first 36 hours after IS onset [75].

MRI, having a number of advantages over CT, such as the absence of radiation exposure and better contrast of soft tissue structures, has greater diagnostic value compared to CT, but is less accessible for use, is limited to people with a body weight of more than 150 kg and implanted magnetic metal devices, and requires significantly higher time costs.

клинический исход [69]. A. Goto et al. (2009) в исследовании с участием 247 пациентов с окклюзией СМА и гемипарезом обнаружили, что при инфаркте перфорантных и корковых артерий, по мере восстановления, нет значительной разницы в отношении возможности передвижения пациентов, при этом поражение правого полушария сопровождается достоверно худшими результатами восстановления, в сравнении с пациентами с левополушарным очагом [70].

Несомненное достоинство КТ – в скорости проведения исследования, его безопасности и достаточной информативности данных, позволяющих судить о размере и локализации очага, что представляет собой особую ценность для дальнейшего прогнозирования исходов. Проведение исследования может быть ограничено нативным сканированием в силу невозможности введения контрастного вещества пациентам с аллергическими реакциями или сниженной функцией почек, однако даже в этом случае полученные данные являются важными для клинициста. Использование программы ASPECTS с помощью оценки объема и региона ишемии позволяет в кратчайшие сроки не только определять тактику лечения пациента, но и предварительно предполагать возможные долгосрочные исходы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). К.С. Johnston et al. (2007), изучив значимость диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) МРТ в прогнозировании функционального восстановления, инвалидности и летального исхода, пришли к выводу о том, что учет размера очага не улучшает качество такого прогноза [71]. Позднее J. Puig et al. (2011) также не обнаружили корреляции между объемом очага и исходом заболевания. Однако при изучении с помощью диффузионно-тензорной трактографии (ДТТ) поражения кортикоспинального тракта на разных уровнях была найдена связь между неблагоприятным двигательным исходом в течение 90 дней после ИИ и очагом поражения на уровне заднего бедра внутренней капсулы, определенного с помощью ДТТ, при этом прогноз на основе ДТТ оказался точнее клинического [72]. M.G. Lansberg et al. (2001), наблюдая за изменениями объема очага инфаркта при ИИ во времени с помощью ДВИ, заметили, что до 3 первых дней ИИ область инфаркта может увеличиваться до 121 % от исходного объема, после чего начинает уменьшаться [73]. Следует полагать, что для более эффективного использования данного метода в прогнозировании исходов ИИ стоит проводить МРТ в данном режиме спустя 3 сут от начала ИИ.

LABORATORY BLOOD TESTS

Many substances released into the blood during IS are potential biomarkers reflecting the state of brain tissue both in the first 24 hours after IS onset and over time. The data obtained may provide an opportunity to predict complications, outcomes, and recurrent strokes.

Markers of IS complications. During the reperfusion period after IS, there is a risk of developing a complication, hemorrhagic transformation (HT). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is a promising marker for predicting HT. High plasma concentrations of MMP-9 in the acute period of stroke are an independent predictor of HT in all stroke subtypes [76].

Calcium-binding protein beta (S100B) is a marker of increased risk of malignant edema. Elevated S100B levels at 12, 16, 20 and 24 h after stroke predict increased risk of malignant edema, although the results have not been independently confirmed in a larger cohort [77].

Markers of early neurological deterioration. Early neurological deterioration (END) is defined as an increase in neurological deficit or recurrence of previously regressed symptoms within 72 h after IS [78]. The occurrence of END in a patient is strongly associated with poor functional outcome 3 months after IS [79]. Castellanos et al. (2008) studied glutamate, a marker of cell lysis, as a predictor of END. The authors found that an increase in glutamate $>200 \mu\text{mol/l}$ in the first 72 h of IS was associated with an increase in infarct volume and END [80]. Increased plasma ferritin (an inflammation marker) also predicts END [81]. In lacunar stroke, high levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the first day correlate with the occurrence of END [82].

Markers of unfavorable functional outcomes. Particular attention should be paid to laboratory biomarkers that can predict the probability of stroke recurrence. High values of the following markers can predict such an event: C-reactive protein (CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (LpPLA2) and copeptin. Woodward (2005) et al. defined CRP as a predictor of recurrent IS [83]. Elkind et al. (2014) identified the validity of CRP as a marker of IS recurrence for patients with lacunar stroke [84]. Welsh et al. (2008), based on data from a 591-stroke cohort, found a relationship between recurrent IS and high values of IL-6, TNF- α , CRP and fibrinogen [85]. Colleagues from Columbia University determined a correlation between high levels of LpPLA2

В 2020 г. W.Z. Lu et al., используя программу ASPECTS для исследования циркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне (posterior circulation-ASPECTS – PC-ASPECTS) с максимальной оценкой в 10 баллов, состоящей из суммы баллов, присвоенных каждой области кровообращения, установили, что использование МРТ (а не КТ) более эффективно в прогнозировании исходов ИИ данной локализации [74]. Для прогнозирования благоприятного функционального результата в 2018 г. S.F. Lin et al. определили пороговое значение PC-ASPECTS (>7 баллов) при проведении МРТ головного мозга в первые 36 ч после ИИ [75].

МРТ, имея ряд преимуществ перед КТ в виде отсутствия лучевой нагрузки и лучшей контрастности изображений мягкотканых структур, обладает большей диагностической ценностью в сравнении с КТ, однако менее доступна для применения, ограничена для категорий лиц с массой тела более 150 кг и имплантированными магнитными металлическими устройствами и требует значимо больших временных затрат.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

Множество веществ, которые выделяются в кровь во время ИИ, изучаются как потенциальные биомаркеры, отражающие состояние ткани головного мозга как в первые сутки после ИИ, так и в динамике. Полученные данные могут предоставить возможность для прогнозирования осложнений, исходов и повторных инсультов.

Маркеры осложнений ИИ. В период реперфузии после ИИ есть вероятность возникновения осложнения в виде геморрагической трансформации (ГТ). Матриксная металлопротеиназа-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) – многообещающий вариант прогнозирования ГТ. Высокая концентрация MMP-9 в плазме в остром периоде инсульта является независимым предиктором ГТ при всех подтипах инсульта [76].

Кальцийсвязывающий белок-бета (S100B) является маркером повышенного риска возникновения злокачественного отека. Повышенный уровень S100B через 12, 16, 20 и 24 ч после инсульта прогнозирует увеличение риска развития злокачественного отека, хотя результаты и не были независимо подтверждены в более крупной когорте [77].

Маркеры ранних неврологических ухудшений. Ранним неврологическим ухудшением (РНУ) признают нарастание неврологического дефицита или возобновление ранее регрессировавшей симптоматики в течение 72 ч после ИИ [78]. Возникновение у пациента РНУ достоверно ассоциируется с худшим функциональным

activity and IS recurrence [86]. In a case-cohort study involving 2176 patients, 1614 of whom had no history of stroke, the validity of the association of 13 biomarkers with stroke outcomes had been checked. Three serum markers (osteopontin, neopterin, and myeloperoxidase) were identified as independent predictors of recurrent stroke, increasing the risk prediction ability by 29,1% [87]. The high serum mannose-binding lectin (MBL) concentration was found to be a prognostic marker of a poor 90-day functional outcome and death [88]. The low vitamin D3 (25-(OH)D) level was also found to predict poor short-term functional outcome and death within 90 days [89]. Copeptin, being a surrogate marker of vasopressin levels in the blood and a more sensitive endogenous marker of acute stress compared to cortisol, has already demonstrated its effectiveness in diagnosing myocardial infarction and determining an unfavorable prognosis in patients with lower respiratory tract infections, sepsis, stroke and acute pancreatitis [90]. A study by colleagues from Switzerland, which involved 326 patients, showed that the use of the NIHSS score in combination with a high copeptin level provides the greatest prognostic effectiveness in relation to death and functional outcome within 90 days [91]. In a multicenter prospective study, De Marchis et al. (2013) demonstrated that determining the copeptin level in combination with the NIHSS score and age led to an improvement in the sensitivity of predicting outcomes by 11,8% for functional recovery and by 37,2% for mortality [92].

Other biomarkers associated with poor outcome or mortality within 90 days include high concentrations of progranulin (PGRN) and multipotent growth factor [93], high retinol-binding protein-4 (RBP4) levels [94], and high glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 6,5\%$ [95]. The high serum neurofilament light chain (NfL) level at day 7 was found to be an independent predictor of poor outcome 3 months after IS [96]. The high neuron-specific enolase (NSE) level at 24 h and day 7 was correlated with stroke volume and the worst functional outcome [97].

In addition to the prognostic ability of individual biomarkers, there are ratios that help predict IS outcomes. Thus, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of systemic inflammation at admission is an independent predictor of adverse short- and long-term outcomes. At a value of $>8,5$, there is a high probability of intracranial hemorrhage, while maintaining $NLR >5.4$ predicts a fatal outcome within 3 months [98, 99]. The triglyceride

исходом через 3 мес после ИИ [79]. М. Castellanos et al. (2008) в качестве предиктора РНУ был изучен глутамат, являющийся маркером клеточного лизиса. Авторы выявили, что повышение глутамата >200 мкмоль/л в первые 72 часа ИИ ассоциировано с увеличением объема очага инфаркта и РНУ [80]. Повышенное содержание в плазме ферритина (маркера воспаления) также предсказывает РНУ [81]. При лакунарном инсульте высокий уровень фактора некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) и молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) в первые сутки коррелирует с возникновением РНУ [82].

Маркеры неблагоприятных функциональных исходов. Особое внимание следует уделить лабораторным биомаркерам, способным прогнозировать вероятность рецидива инсульта. Прогнозировать такую возможность могут высокие значения следующих показателей: С-реактивный белок (СРБ), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (LpPLA2) и копеппин. В исследовании М. Woodward et al. (2005) СРБ определяется как предиктор повторного ИИ [83]. М. S. Elkind et al. (2014) выявили состоятельность СРБ в качестве маркера рецидива ИИ для перенесших лакунарный инсульт [84]. В исследовании Р. Welsh et al. (2008) на основании данных 591 инсульта была установлена связь между повторным ИИ и высокими значениями IL-6, TNF- α , СРБ и фибриногена [85]. Коллеги из Колумбийского университета определили корреляцию между высоким уровнем активности LpPLA2 и рецидивом ИИ [86]. В групповом исследовании с участием 2176 пациентов, 1614 из которых не имели инсульта в анамнезе, проверялась валидность взаимосвязи 13 биомаркеров с исходами инсульта. В результате было выделено 3 сывороточных маркера (остеокальцин, неоптерин и миелопероксидаза), оказавшихся независимыми предикторами повторного инсульта, что повысило возможность предсказания риска на 29,1 % [87]. Высокая концентрация маннозосвязывающего лектина (mannose binding lectin, MBL) в сыворотке крови стала прогностическим маркером худшего 90-дневного функционального исхода и смерти [88]. Также предсказать краткосрочный неблагоприятный функциональный исход и смерть в течение 90 дней смог низкий уровень витамина D3 (25-OHD) [89]. Копептин, являясь суррогатным маркером уровня вазопрессина в крови и более тонким маркером острого эндогенного стресса по сравнению с кортизолом, уже продемонстрировал свою эффективность в диагностике инфаркта миокарда и

иде-глюкозы (TyG) выше 4.49 is not only an indicator of insulin resistance, but also a predictor of death and poor functional outcomes 3 months after IS in patients who underwent reperfusion therapy [100, 101]. Also, high values of the index of blood leukocyte shift (IBLS) and the ratio of blood leukocytes and erythrocyte sedimentation rate (ESR) (RBLESR) are harbingers of an adverse outcome [102].

Table 2 lists biomarkers that may improve the predictive power of adverse functional outcomes of IS when used in conjunction with the NIHSS.

Certainly, those laboratory parameters that can be classified as routine (BLSI, RBLESR, HbA1c, CRP, TyG and NLR) are more accessible for use in real life clinical practice, which is their undeniable advantage. At the same time, these parameters are low-specificity, which forces scientists to look for new prognostic markers. Today, literature data on potential biomarkers, which are discussed in the paper, are in the process of accumulation. Often, conclusions about their effectiveness are contradictory, and their use is available only in large scientific laboratories, which significantly slows down the study of their potential. It should be noted that no ideal biomarker for predicting IS outcomes with high sensitivity and specificity has yet been identified. Further multiple large studies are needed to confirm the validity of the results and clarify the clinical significance.

MODELS FOR PROGNOSIS OF IS

In order to expand the possibilities of predicting outcomes and improve their accuracy, prognosis models are being actively developed worldwide, which, in turn, consist of individual indicators. For example, there is the Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) scoring system. The THRIVE (0–9 points) includes age (≤ 59 years – 0, 60–79 years – 1, ≥ 80 years – 2), NIHSS score (≤ 10 – 0, 11–20 – 2, ≥ 21 – 4), and the presence of chronic diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, or atrial fibrillation). THRIVE scores from 0 to 9 correlate with mRS scores from 0 to 6 and predict an unfavorable outcome or mortality within 90 days after stroke. The THRIVE score can be calculated using a special calculator (<http://www.thrivescore.org/>). It is important to pay attention to the broad age interval: people aged 82 and 96 can be assigned the same score, due to the threshold of 80 years for a 2-point assessment [103].

определении неблагоприятного прогноза у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, сепсисом, инсультом и острым панкреатитом [90]. В исследовании коллег из Швейцарии, включавшем 326 пациентов, было показано, что использование шкалы NIHSS совместно с высоким уровнем копептина дает наибольшую прогностическую эффективность в отношении смерти и функционального исхода в течение 90 дней [91]. В многоцентровом проспективном исследовании G.M. De Marchis et al. (2013) продемонстрировано, что определение уровня копептина в сочетании со шкалой NIHSS и учетом возраста привело к улучшению чувствительности прогнозирования исходов на 11,8 % по функциональному восстановлению и на 37,2 % по летальному исходу [92].

Другие биомаркеры, связанные с неблагоприятным исходом или смертностью в течение 90 дней, включают высокие уровни концентрации програнулина (PGRN) и мультипотентного фактора роста [93]; высокий уровень ретинолсвязывающего белка-4 (RBP4) [94]; высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5$ % [95]. Высокая концентрация легких цепей нейрофиламентов сыворотки (NfL) на 7-й день стала независимым предиктором неблагоприятного исхода через 3 мес [96]. Высокий уровень нейронспецифической енолазы (NSE) в первые 24 ч и на 7-й день коррелировал с объемом очага инсульта и худшим функциональным исходом [97].

Помимо прогностической способности отдельных биомаркеров, существуют индексы, помогающие прогнозировать исходы ИИ. Так, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов (NLR) как индикатор системного воспаления при поступлении является независимым предиктором неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов. При значении $>8,5$ высока вероятность внутричерепного кровоизлияния, сохранение NLR $>5,4$ предсказывает летальный исход в течение 3 месяцев [98, 99]. Индекс триглицеридов-глюкозы (TyG) выше 4,49 не только показатель инсулинорезистентности, но и предиктор смерти и плохих функциональных результатов через 3 мес после ИИ у пациентов после тромболитической терапии [100, 101]. Также высокие значения индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) и индекса соотношения лейкоцитов крови и СОЭ (ИЛСОЭ) являются предвестниками неблагоприятного исхода [102].

В табл. 2 приведены биомаркеры, которые могут повысить эффективность прогнозирования неблагоприятных функциональных исходов ИИ при использовании совместно со шкалой NIHSS.

Myint et al. (2014) described an 8-point scale that includes Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification (OCSP), Age, and pre-stroke modified Rankin (SOAR) score. The SOAR system predicts in-hospital and seven-day mortality after stroke. SOAR score distribution: age (<65 years – 0, 66–85 years – 1, >85 years – 2), stroke type (ischemic stroke – 0, hemorrhagic stroke – 1), stroke according to the OCSP (lacunar stroke and partial anterior stroke – 0, posterior stroke – 1 point, total anterior stroke – 2), mRs score (≤ 2 – 0, 3–4 – 1, and 5 – 2). In-hospital mortality corresponds to 4.02% for 1 point, 10.65% for 2 points, 21.41% for 3 points, etc. [104]. Colleagues from China have developed a machine learning-based prognostic model that allows predicting IS outcomes based on a set of contrast perfusion-weighted imaging data without accessing basic patient information [105]. Attempts are being made to create other prognostic models based on various indicators (clinical scales, blood tests, neuroimaging characteristics). Data on their effectiveness are limited to small samples on which new models are tested. Such prognostic models are difficult to reproduce, and they require large financial costs, which introduces significant restrictions on the spread of their use. An ideal prognostic method should be widely available, understandable to clinicians and easy to use. To date, such a method has not yet been developed, which makes this area of research and development very promising.

CONCLUSION

This review examined various approaches to predicting IS outcomes based on anamnestic data, clinical and neuroimaging data, and laboratory indices. Despite the abundance of individual parameters that can provide data for predicting patient recovery, currently, there is no optimal and convenient prediction method for the use in real life clinical practice. Having analyzed the literature, we came to the conclusion that none of the currently available prediction methods has absolute accuracy with the simultaneous absence of disadvantages that significantly limit its widespread use. The most promising direction seems to be the development of prognostic mathematical models based on the study of the most informative markers with their subsequent combination to improve the accuracy of the rehabilitation prediction and ease of use in clinical practice.

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

Таблица 2. Биомаркеры крови, изученные с позиции возможности улучшить прогнозирование осложнений, краткосрочных и долгосрочных исходов ишемического инсульта**Table 2.** Blood biomarkers studied for their potential to improve prediction of complications, short-term and long-term outcomes in ischemic stroke

Прогнозирование Prognosis	Биомаркер Biomarker	Сбор образца (после появления симптомов) Sample collection (after symptom onset)	Концентрация Concentration	Источник Reference
Рецидив инсульта Recurrent stroke	Копептин Copeptin	0–3, 3–12, 12–24 и (and) 24–72 ч (h)	>19,4 пмоль/л (pmol/l)	Katan M. et al., 2009 [91]
	СРБ / CRP	>3 нед >3 weeks	>4,86 мг/л (mg/l)	Elkind M.S. et al., 2014 [84]
	LpPLA2	<72 ч у 83,7 % и <6 дней у 90,0 % <72 h in 83,7% and <6 days in 90,0%	>120,4 нмоль/мин/мл >120,4 nmol/min/ml	Elkind M.S. et al., 2009 [86]
	Остеопонтин Osteopontin	1–6 мес 1–6 months	22,6 нг/мл (ng/ml)	Ganz P. et al., 2017 [87]
	Неоптерин Neopterin	1–6 мес 1–6 months	2,1 нг/мл (ng/ml)	Ganz P. et al., 2017 [87]
	Миелопероксидаза Myeloperoxidase	1–6 мес 1–6 months	8619 пг/мл (pg/ml)	Ganz P. et al., 2017 [87]
Геморрагическая трансформация Hemorrhagic transformation	MMP-9	<8 ч (h)	>140 нг/мл (ng/ml)	Castellanos M. et al., 2003 [76]
Злокачественный отек мозга Malignant cerebral edema	S100B	24 ч (h)	>1,03 мкг/л (µg /l)	Foerch C. et al., 2004 [77]
Ранние неврологические ухудшения Early neurological deterioration	Глутамат / Glutamate	<24 ч (h), 72 ч (h)	>200 мкмоль/л (µmol/l)	Castellanos M. et al., 2008 [80]
	Ферритин / Ferritin	24 ч (h)	>275 нг/мл (ng/ml)	Dávalos A. et al., 2000 [81]
	TNF-α	24 ч (h)	>14 пг/мл (pg/ml)	Castellanos M. et al., 2002 [82]
Неблагоприятный функциональный исход или смерть Unfavorable functional outcome or death	ICAM-1	24 ч (h)	>208 пг/мл (pg/ml)	Castellanos M. et al., 2002 [82]
	25-OHD	24 ч (h)	<20 нг/мл (ng/ml)	Tu W.J. et al., 2014 [89]
	PGRN	24 ч (h)	64,2 нг/мл (ng/ml)	Xie S. et al., 2016 [93]
	RBP4	48 ч (h)	37,4 мкг/мл (µg/ml)	Zhu Y.Y. et al., 2018 [94]
	HbA1c	24 ч (h)	≥6,5 %	Wang H. et al., 2019 [95]
	NSE	24 ч и 7 сут 24 h and 7 days	≥13 нг/дл (ng/dl)	Oh S.H. et al., 2003 [97]
	NfL	7-й день 7 th day	211,2 пг/мл (pg/ml)	Tiedt S. et al., 2018 [96]
	ИСЛК / IBLS	24 ч (h)	7,73 ± 2,72	Евзельман М.А. и соавт., 2018 [102] Evzelman M.A. et al., 2018 [102]
	ИЛСОЭ / RBLESR	24 ч (h)	3,39 ± 1,54	Евзельман М.А. и соавт., 2018 [102] Evzelman M.A. et al., 2018 [102]
	NLR	24 ч (h)	>5,4	Goyal N. et al., 2018 [98]
	TyG	24 ч (h)	>4,49	Lee M. et al., 2021 [100]

СРБ – С-реактивный белок, LpPLA2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; S100B – кальций-связывающий белок-бета; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа; 25-OHD – витамин D3; PGRN – програнулин; RBP4 – ретинол-связывающий белок 4; HbA1c – гликированный гемоглобин; NSE – нейрон-специфическая енолаза; NfL – легкие цепи нейрофиламентов сыворотки; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов крови и СОЭ; NLR – соотношение нейтрофилов/лимфоцитов; TyG – индекс триглицеридов-глюкозы. CRP – C-reactive protein, LpPLA2 – lipoprotein-associated phospholipase A2; MMP-9 – matrix metalloproteinase-9; S100B – calcium-binding protein beta; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; ICAM-1 – intercellular adhesion molecule type 1; 25-(OH)D – vitamin D3; PGRN – progranulin; RBP4 – retinol-binding protein 4; HbA1c – glycated hemoglobin; NSE – neuron-specific enolase; NfL – serum neurofilament light chains; IBLS – index of blood leukocyte shift; RBLESR – ratio of blood leukocytes and ESR; NLR – neutrophil-lymphocyte ratio; TyG – triglyceride-glucose index.

Конечно, те лабораторные показатели, которые можно отнести к рутинным (ИСЛК, ИЛСОЭ, HbA1c, СРБ, TyG и NLR), более доступны для применения в реальной клинической практике, в чем их неоспоримое достоинство; одновременно с этим данные показатели являются низкоспецифичными, что заставляет ученых искать новые прогностические маркеры. В процессе накопления сегодня находятся данные литературы по потенциальным биомаркерам, которые рассмотрены в статье. Зачастую выводы об их эффективности являются противоречивыми, а их использование доступно лишь в крупных научных лабораториях, что значимо тормозит изучение их потенциала. Нужно отметить, что до сих пор не определен ни один идеальный биомаркер прогнозирования исходов ИИ с высокой чувствительностью и специфичностью. Необходимы дальнейшие множественные крупные исследования для подтверждения валидности результатов и уточнения клинического значения.

МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИИ

Чтобы расширить возможности предсказания исходов и повысить их точность, в мире активно ведется разработка моделей прогнозирования, которые, в свою очередь, состоят из отдельных показателей. Например, существует модель «Общий риск для здоровья при сосудистых событиях» (Totaled Health Risks in Vascular Events, THRIVE). THRIVE (0–9 баллов) включает в себя возраст (≤ 59 лет – 0 баллов, 60–79 лет – 1 балл, ≥ 80 лет – 2 балла), оценки по шкале NIHSS (≤ 10 – 0 баллов, 11–20 – 2 балла, ≥ 21 – 4 балла), наличие хронических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет или фибрилляция предсердий). Баллы THRIVE от 0 до 9 коррелируют со значениями шкалы mRS от 0 до 6 и прогнозируют неблагоприятный исход или смертность в течение 90 дней после инсульта. Рассчитать THRIVE можно на специальном калькуляторе <http://www.thrivescore.org/>. Важно обращать внимание на широкое разделение возраста, люди 82 и 96 лет могут получить одинаковые баллы, из-за порога в 80 лет для 2-балльного оценивания [103].

P.K. Myint et al. (2014) описали 8-балльную шкалу, в которую входят подтип инсульта, классификация Оксфордского общественного проекта по инсульту (Oxford Community Stroke Project classification, OSCP), возраст, балл по шкале Рэнкина до инсульта (Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification, Age, prestroke modified Rankin, SOAR). Модель прогнозирует внутригоспитальную и семидневную смертность после инсульта. Распределение баллов SOAR: возраст (< 65 лет – 0 баллов, 66–85 лет – 1 балл, > 85 лет – 2 балла), тип инсульта (ишемический инсульт – 0 баллов, гемор-

рагический инсульт – 1 балл), инсульт по классификации OSCP (лакунарный инсульт и частичный инсульт передней циркуляции – 0 баллов, инсульт задней циркуляции – 1 балл, общий инсульт передней циркуляции – 2 балла), значение по шкале mRs (≤ 2 – 0 баллов, 3–4 – 1 балл и 5 – 2 балла). Внутригоспитальная смертность соответствует 4,02 % для 1 балла, 10,65 % – для 2 баллов, 21,41% – для 3 и т.д. [104]. Коллегами из Китая разработана прогностическая модель на основе машинного обучения, позволяющая прогнозировать исходы ИИ на основе комплекса данных контрастно-перфузионно-взвешенной визуализации без обращения к базовой информации о пациентах [105]. Предпринимаются попытки создать и другие модели прогнозирования, основывающиеся на данных различных показателей (клинических шкал, анализов крови, нейровизуализационных характеристик). Данные об их эффективности ограничены малыми выборками, на которых апробируются новые модели. Подобные прогностические модели трудно воспроизводимы и требуют больших финансовых затрат, что существенно ограничивает их широкое применение. Идеальный метод прогнозирования же должен быть доступным для всех, понятным для клиницистов и простым в использовании. На сегодняшний день пока такого метода не разработано, что делает эту область исследований и разработки весьма перспективной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были рассмотрены различные подходы к прогнозированию исходов ИИ, основанные на данных анамнеза, клинической и нейровизуализационной картины, а также лабораторных показателей. Несмотря на изобилие отдельных показателей, которые способны предоставлять информацию для прогноза восстановления пациента, на данный момент не существует оптимального и удобного для использования в реальной клинической практике метода прогнозирования. Проанализировав литературные источники, мы пришли к выводу о том, что ни один из имеющихся на сегодняшний день способов прогнозирования не обладает абсолютной точностью с одновременным отсутствием недостатков, значимо ограничивающих его повсеместное применение. Наиболее перспективным направлением видится разработка прогностических математических моделей на основе изучения наиболее информативных маркеров с последующей их комбинацией для повышения точности прогноза реабилитации и удобства применения в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Puzio M., Moreton N., O'Connor J.J. Neuroprotective strategies for acute ischemic stroke: targeting oxidative stress and prolyl hydroxylase domain inhibition in synaptic signalling // *Brain Disorders*. 2022;5(5):100030. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet. Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Heller R.F., Langhorne P., James E. Improving stroke outcome: the benefits of increasing availability of technology // *Bull. World Health Organ.* 2000;78:1337–1343.
4. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):5–15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825.
5. Anderson C.S., Carter K.N., Brownlee W.J. et al. Very long-term outcome after stroke in Auckland, New Zealand // *Stroke*. 2004;35(8):1920–1924. DOI: 10.1161/01.STR.0000133130.20322.9f.
6. Zhu L., Fratiglioni L., Guo Z. et al. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: a population-based study // *Stroke*. 1998;29(10):2094–2099. DOI: 10.1161/01.str.29.10.2094.
7. Jiang X., Morgenstern L.B., Cigolle C.T. et al. Multiple chronic conditions and functional outcome after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Neuroepidemiology*. 2020;54(3):205–213. DOI: 10.1159/000503900.
8. Chang W.H., Sohn M.K., Lee J. et al. Predictors of functional level and quality of life at 6 months after a first-ever stroke: the KOSCO study // *J. Neurol.* 2016;263(6):1166–1177. DOI: 10.1007/s00415-016-8119-y.
9. Кулеш С.Д., Филина Н.А., Костиневич Т.М. и др. Долгосрочные исходы мозгового инсульта в крупной городской популяции Беларуси // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2011;10(3):93–101.
10. Ntaios G., Lambrou D., Michel P. Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology // *Neurology*. 2012;79(14):1440–1448. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826d5ed6.
11. Robinson T., Waddington A., Ward-Close S. et al. The predictive role of 24-hour compared to casual blood pressure levels on outcome following acute stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 1997;7(5):264–272. DOI: 10.1159/000108206.
12. Tsivgoulis G., Spengos K., Zakopoulos N. et al. Twenty four hour pulse pressure predicts long term recurrence in acute stroke patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005;76(10):1360–1365. DOI: 10.1136/jnnp.2004.057265.
13. Chen Y., Ma Y., Qin J. et al. Blood pressure variability predicts poor outcomes in acute stroke patients

REFERENCES

1. Puzio M., Moreton N., O'Connor J.J. Neuroprotective strategies for acute ischemic stroke: targeting oxidative stress and prolyl hydroxylase domain inhibition in synaptic signaling. *Brain Disorders*. 2022;5(5):100030. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet. Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Heller R.F., Langhorne P., James E. Improving stroke outcome: the benefits of increasing availability of technology. *Bull. World Health Organ.* 2000;78:1337–1343.
4. Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A. et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5–15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825. (In Russ.)
5. Anderson C.S., Carter K.N., Brownlee W.J. et al. Very long-term outcome after stroke in Auckland, New Zealand. *Stroke*. 2004;35(8):1920–1924. DOI: 10.1161/01.STR.0000133130.20322.9f.
6. Zhu L., Fratiglioni L., Guo Z. et al. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: a population-based study. *Stroke*. 1998;29(10):2094–2099. DOI: 10.1161/01.str.29.10.2094.
7. Jiang X., Morgenstern L.B., Cigolle C.T. et al. Multiple chronic conditions and functional outcome after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2020;54(3):205–213. DOI: 10.1159/000503900.
8. Chang W.H., Sohn M.K., Lee J. et al. Predictors of functional level and quality of life at 6 months after a first-ever stroke: the KOSCO study. *J. Neurol.* 2016;263(6):1166–1177. DOI: 10.1007/s00415-016-8119-y.
9. Kulesh S.D., Filina N.A., Kostinevich T.M. et al. Long-term outcomes after stroke in a large urban population of Belarus. *Vitebsk Medical Journal*. 2011;10(3):93–101. (In Russ.)
10. Ntaios G., Lambrou D., Michel P. Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology. *Neurology*. 2012;79(14):1440–1448. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826d5ed6.
11. Robinson T., Waddington A., Ward-Close S. et al. The predictive role of 24-hour compared to casual blood pressure levels on outcome following acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 1997;7(5):264–272. DOI: 10.1159/000108206.
12. Tsivgoulis G., Spengos K., Zakopoulos N. et al. Twenty four hour pulse pressure predicts long term recurrence in acute stroke patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005;76(10):1360–1365. DOI: 10.1136/jnnp.2004.057265.
13. Chen Y., Ma Y., Qin J. et al. Blood pressure variability predicts poor outcomes in acute stroke patients without thrombolysis: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2024;271(3):1160–1169. DOI: 10.1007/s00415-023-12054-w.

- without thrombolysis: A systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* 2024;271(3):1160-1169. DOI: 10.1007/s00415-023-12054-w.
14. Jia Q., Zhao X., Wang C. et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry // *Stroke.* 2011;42(10):2758-2762. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.621649.
15. Tanaka R., Ueno Y., Miyamoto N. et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke // *J. Neurol. Sci.* 2013;332(1-2):45-50. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.010.
16. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G. et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008;18(2):152-157. DOI: 10.1016/j.numecd.2007.02.003.
17. Zhang L., Li X., Wolfe C.D.A. et al. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis // *Neuroepidemiology.* 2021;55(6):427-435. DOI: 10.1159/000519327.
18. Olaiya M.T., Cadilhac D.A., Kim J. et al. Quality of care and one-year outcomes in patients with diabetes hospitalised for stroke or TIA: a linked registry study // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021;30(11):106083. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106083.
19. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke // *Eur. Heart J.* 2018;39(25):2376-2386. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy036.
20. Fonarow G.C., Reeves M.J., Zhao X. et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke // *Circulation.* 2010;121(7):879-891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.892497.
21. Palnum K.D., Petersen P., Sørensen H.T. et al. Older patients with acute stroke in Denmark: quality of care and short-term mortality. A nationwide follow-up study // *Age Ageing.* 2008;37(1):90-95. DOI: 10.1093/ageing/afm134.
22. Yoo J.W., Hong B.Y., Jo L. et al. Effects of age on long-term functional recovery in patients with stroke // *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):451. DOI: 10.3390/medicina56090451.
23. Ohya Y., Matsuo R., Sato N. et al. Modification of the effects of age on clinical outcomes through management of lifestyle-related factors in patients with acute ischemic stroke // *J. Neurol. Sci.* 2023;446:120589. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120589.
24. Beuker C., Köppe J., Feld J. et al. Association of age with 1-year outcome in patients with acute ischaemic stroke treated with thrombectomy: real-world analysis in 18 506 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2023;94(8):631-637. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330506.
25. Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76(5):679-683. DOI: 10.1136/jnnp.2004.048827.
14. Jia Q., Zhao X., Wang C. et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke.* 2011;42(10):2758-2762. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.621649.
15. Tanaka R., Ueno Y., Miyamoto N. et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2013;332(1-2):45-50. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.010.
16. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G. et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008;18(2):152-157. DOI: 10.1016/j.numecd.2007.02.003.
17. Zhang L., Li X., Wolfe C.D.A. et al. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2021;55(6):427-435. DOI: 10.1159/000519327.
18. Olaiya M.T., Cadilhac D.A., Kim J. et al. Quality of care and one-year outcomes in patients with diabetes hospitalised for stroke or TIA: a linked registry study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021;30(11):106083. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106083.
19. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Eur. Heart J.* 2018;39(25):2376-2386. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy036.
20. Fonarow G.C., Reeves M.J., Zhao X. et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation.* 2010;121(7):879-891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.892497.
21. Palnum K.D., Petersen P., Sørensen H.T. et al. Older patients with acute stroke in Denmark: quality of care and short-term mortality. A nationwide follow-up study. *Age Ageing.* 2008;37(1):90-95. DOI: 10.1093/ageing/afm134.
22. Yoo J.W., Hong B.Y., Jo L. et al. Effects of age on long-term functional recovery in patients with stroke. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):451. DOI: 10.3390/medicina56090451.
23. Ohya Y., Matsuo R., Sato N. et al. Modification of the effects of age on clinical outcomes through management of lifestyle-related factors in patients with acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2023;446:120589. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120589.
24. Beuker C., Köppe J., Feld J. et al. Association of age with 1-year outcome in patients with acute ischaemic stroke treated with thrombectomy: real-world analysis in 18 506 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2023;94(8):631-637. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330506.
25. Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76(5):679-683. DOI: 10.1136/jnnp.2004.048827.
26. Sandercock P., Bamford J., Dennis M. et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project).

26. Sandercock P., Bamford J., Dennis M. et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project) // *BMJ*. 1992;305(6867):1460-1465. DOI: 10.1136/bmj.305.6867.1460.
27. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study // *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1760.
28. Tracz J., Gorczyca-Głowacka I., Rosołowska A., Woźakowska-Kapłon B. Long-term outcomes after stroke in patients with atrial fibrillation: a single center study // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(4):3491. DOI: 10.3390/ijerph20043491.
29. Tu H.T., Campbell B.C., Christensen S. et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation // *Int. J. Stroke*. 2015;10(4):534-540. DOI: 10.1111/ij.s.12007.
30. Adams H.P. Jr., Davis P.H., Leira E.C. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) // *Neurology*. 1999;53(1):126-131. DOI: 10.1212/wnl.53.1.126.
31. Lyden P.D., Lu M., Levine S.R. et al. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity // *Stroke*. 2001;32(6):1310-1317. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1310.
32. Rost N.S., Bottle A., Lee J.M. et al. Stroke severity is a crucial predictor of outcome: An international prospective validation study // *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5(1):e002433. DOI: 10.1161/JAHA.115.002433.
33. Du J., Wang Y., Che B. et al. The relationship between neurological function trajectory, assessed by repeated NIHSS measurement, and long-term cardiovascular events, recurrent stroke, and mortality after ischemic stroke // *Int. J. Stroke*. 2023;18(8):1005-1014. DOI: 10.1177/17474930231180446.
34. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales // *Lancet. Neurol*. 2006;5(7):603-612. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
35. Chung J.W., Park S.H., Kim N. et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging // *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3:e001119. DOI: 10.1161/JAHA.114.001119.
36. Woo D., Broderick J.P., Kothari R.U. et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group // *Stroke*. 1999;30(11):2355-2359. DOI: 10.1161/01.str.30.11.2355.
37. Sato S., Toyoda K., Uehara T. et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes // *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2371-2377. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304346.14354.ob.
38. Yang Y., Wang A., Zhao X. et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes following intravenous thrombolysis: A prospective cohort study // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2016;12:1049-1056. DOI: 10.2147/TCRM.S107053. PMID: 27418829.
39. Fink J.N., Selim M.H., Kumar S. et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke *BMJ*. 1992;305(6867):1460-1465. DOI: 10.1136/bmj.305.6867.1460.
40. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1760.
41. Tracz J., Gorczyca-Głowacka I., Rosołowska A., Woźakowska-Kapłon B. Long-term outcomes after stroke in patients with atrial fibrillation: a single center study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(4):3491. DOI: 10.3390/ijerph20043491.
42. Tu H.T., Campbell B.C., Christensen S. et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int. J. Stroke*. 2015;10(4):534-540. DOI: 10.1111/ij.s.12007.
43. Adams H.P. Jr., Davis P.H., Leira E.C. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-131. DOI: 10.1212/wnl.53.1.126.
44. Lyden P.D., Lu M., Levine S.R. et al. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke*. 2001;32(6):1310-1317. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1310.
45. Rost N.S., Bottle A., Lee J.M. et al. Stroke severity is a crucial predictor of outcome: An international prospective validation study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5(1):e002433. DOI: 10.1161/JAHA.115.002433.
46. Du J., Wang Y., Che B. et al. The relationship between neurological function trajectory, assessed by repeated NIHSS measurement, and long-term cardiovascular events, recurrent stroke, and mortality after ischemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2023;18(8):1005-1014. DOI: 10.1177/17474930231180446.
47. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet. Neurol*. 2006;5(7):603-612. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
48. Chung J.W., Park S.H., Kim N. et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3:e001119. DOI: 10.1161/JAHA.114.001119.
49. Woo D., Broderick J.P., Kothari R.U. et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1999;30(11):2355-2359. DOI: 10.1161/01.str.30.11.2355.
50. Sato S., Toyoda K., Uehara T. et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2371-2377. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304346.14354.ob.
51. Yang Y., Wang A., Zhao X. et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes following intravenous thrombolysis: A prospective cohort study. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2016;12:1049-1056. DOI: 10.2147/TCRM.S107053. PMID: 27418829.
52. Fink J.N., Selim M.H., Kumar S. et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke

- Manag. 2016;12:1049–1056. DOI: 10.2147/TCRM.S107053. PMID: 27418829.
39. Fink J.N., Selim M.H., Kumar S. et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? // *Stroke*. 2002;33(4):954–958. DOI: 10.1161/01.str.0000013069.24300.1d.
40. Quinn T.J., Dawson J., Walters M.R., Lees K.R. Functional outcome measures in contemporary stroke trials // *Int. J. Stroke*. 2009;4(3):200–205. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00271.x.
41. Sangha H., Lipson D., Foley N. et al. A comparison of the Barthel Index and the Functional Independence Measure as outcome measures in stroke rehabilitation: patterns of disability scale usage in clinical trials // *Int. J. Rehabil. Res.* 2005;28(2):135–139. DOI: 10.1097/00004356-200506000-00006.
42. Granger C.V., Hamilton B.B., Gresham G.E. The stroke rehabilitation outcome study – Part I: general description // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1988;69(7):506–509.
43. Musa K.I., Keegan T.J. The change of Barthel Index scores from the time of discharge until 3-month post-discharge among acute stroke patients in Malaysia: A random intercept model // *PLoS One*. 2018;13(12):e0208594. DOI: 10.1371/journal.pone.0208594.
44. Nazzal M., Sa'adah M.A., Al-Ansari D. et al. Stroke rehabilitation: application and analysis of the modified Barthel index in an Arab community // *Disabil. Rehabil.* 2001;23(1):36–42. DOI: 10.1080/09638280150211284.
45. van der Putten J.J., Hobart J.C., Freeman J.A., Thompson A.J. Measuring change in disability after inpatient rehabilitation: comparison of the responsiveness of the Barthel index and the Functional Independence Measure // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999;66(4):480–484. DOI: 10.1136/jnnp.66.4.480.
46. Koyama T., Matsumoto K., Okuno T., Domen K. Relationships between independence level of single motor-FIM items and FIM-motor scores in patients with hemiplegia after stroke: an ordinal logistic modelling study // *J. Rehabil. Med.* 2006;38(5):280–286. DOI: 10.1080/16501970600731420.
47. Dromerick A.W., Edwards D.F., Diringer M.N. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003;40(1):1–8. DOI: 10.1682/jrrd.2003.01.0001.
48. Wallace D., Duncan P.W., Lai S.M. Comparison of the responsiveness of the Barthel Index and the motor component of the Functional Independence Measure in stroke: the impact of using different methods for measuring responsiveness. *J. Clin. Epidemiol.* 2002;55(9):922–928. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00410-9.
49. Hsueh I.P., Lin J.H., Jeng J.S., Hsieh C.L. Comparison of the psychometric characteristics of the functional independence measure, 5 item Barthel index, and 10 item Barthel index in patients with stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002;73(2):188–190. DOI: 10.1136/jnnp.73.2.188.
50. Chumney D., Nollinger K., Shesko K. et al. Ability of Functional Independence Measure to accurately predict functional outcome of stroke-specific population: systematic review. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2010;47(1):17–29. DOI: 10.1682/jrrd.2009.08.0140.

50. Chumney D., Nollinger K., Shesko K. et al. Ability of Functional Independence Measure to accurately predict functional outcome of stroke-specific population: systematic review // J. Rehabil. Res. Dev. 2010;47(1):17-29. DOI: 10.1682/jrrd.2009.08.0140.
51. Wilson J.T., Hareendran A., Grant M. et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale // Stroke. 2002;33(9):2243-2246. DOI: 10.1161/01.str.0000027437.22450.bd.
52. Wilson J.T., Hareendran A., Hendry A. et al. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview // Stroke. 2005;36(4):777-781. DOI: 10.1161/01.STR.0000157596.13234.95.
53. Demchuk A.M., Tanne D., Hill M.D. et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke // Neurology. 2001;57(3):474-480. DOI: 10.1212/wnl.57.3.474.
54. Kwon S., Hartzema A.G., Duncan P.W., Min-Lai S. Disability measures in stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale // Stroke. 2004;35(4):918-923. DOI: 10.1161/01.STR.0000119385.56094.32.
55. Chen S., You J., Yang X. et al. Machine learning is an effective method to predict the 90-day prognosis of patients with transient ischemic attack and minor stroke // BMC Med. Res. Methodol. 2022;22(1):195. DOI: 10.1186/s12874-022-01672-z.
56. Zhang M.Y., Mlynash M., Sainani K.L. et al. Ordinal prediction model of 90-day modified Rankin scale in ischemic stroke // Front. Neurol. 2021;12:727171. DOI: 10.3389/fneur.2021.727171.
57. Rabinstein A.A. Update on treatment of acute ischemic stroke // Continuum (Minneapolis, Minn.). 2020;26(2):268-286. DOI: 10.1212/CON.0000000000000840.
58. Osama S., Zafar K., Sadiq M.U. Predicting clinical outcome in acute ischemic stroke using parallel multi-parametric feature embedded siamese network // Diagnostics (Basel). 2020;10(11):858. DOI: 10.3390/diagnostics10110858.
59. Gatenby R.A., Grove O., Gillies R.J. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology // Radiology. 2013;269(1):8-15. DOI: 10.1148/radiol.13122697.
60. Wong K.K., Cummock J.S., Li G. et al. Automatic segmentation in acute ischemic stroke: prognostic significance of topological stroke volumes on stroke outcome // Stroke. 2022;53(9):2896-2905. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037982.
61. Moulton E., Valabregue R., Pottin M. et al. Interpretable deep learning for the prognosis of long-term functional outcome post-stroke using acute diffusion weighted imaging // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2023;43(2):198-209. DOI: 10.1177/0271678X221129230.
62. Yoo A.J., Barak E.R., Copen W.A. et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with National Institutes of Health Stroke Scale Score improves the prediction of acute stroke outcome // Stroke. 2010;41(8):1728-1735. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.582874.
51. Wilson J.T., Hareendran A., Grant M. et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243-2246. DOI: 10.1161/01.str.0000027437.22450.bd.
52. Wilson J.T., Hareendran A., Hendry A. et al. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005;36(4):777-781. DOI: 10.1161/01.STR.0000157596.13234.95.
53. Demchuk A.M., Tanne D., Hill M.D. et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001;57(3):474-480. DOI: 10.1212/wnl.57.3.474.
54. Kwon S., Hartzema A.G., Duncan P.W., Min-Lai S. Disability measures in stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2004;35(4):918-923. DOI: 10.1161/01.STR.0000119385.56094.32.
55. Chen S., You J., Yang X. et al. Machine learning is an effective method to predict the 90-day prognosis of patients with transient ischemic attack and minor stroke. *BMC Med. Res. Methodol.* 2022;22(1):195. DOI: 10.1186/s12874-022-01672-z.
56. Zhang M.Y., Mlynash M., Sainani K.L. et al. Ordinal prediction model of 90-day modified Rankin scale in ischemic stroke. *Front. Neurol.* 2021;12:727171. DOI: 10.3389/fneur.2021.727171.
57. Rabinstein A.A. Update on treatment of acute ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2020;26(2):268-286. DOI: 10.1212/CON.0000000000000840.
58. Osama S., Zafar K., Sadiq M.U. Predicting clinical outcome in acute ischemic stroke using parallel multi-parametric feature embedded siamese network. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):858. DOI: 10.3390/diagnostics10110858.
59. Gatenby R.A., Grove O., Gillies R.J. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*. 2013;269(1):8-15. DOI: 10.1148/radiol.13122697.
60. Wong K.K., Cummock J.S., Li G. et al. Automatic segmentation in acute ischemic stroke: prognostic significance of topological stroke volumes on stroke outcome. *Stroke*. 2022;53(9):2896-2905. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037982.
61. Moulton E., Valabregue R., Pottin M. et al. Interpretable deep learning for the prognosis of long-term functional outcome post-stroke using acute diffusion weighted imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2023;43(2):198-209. DOI: 10.1177/0271678X221129230.
62. Yoo A.J., Barak E.R., Copen W.A. et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with National Institutes of Health Stroke Scale Score improves the prediction of acute stroke outcome. *Stroke*. 2010;41(8):1728-1735. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.582874.
63. Johnston K.C., Wagner D.P., Haley E.C. Jr. et al. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. *Stroke*. 2002;33(2):466-472. DOI: 10.1161/hso202.102881.
64. Vogt G., Laage R., Shuaib A. et al. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical

63. Johnston K.C., Wagner D.P., Haley E.C. Jr. et al. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure // *Stroke*. 2002;33(2):466-472. DOI: 10.1161/hs0202.102881.
64. Vogt G., Laage R., Shuaib A. et al. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database // *Stroke*. 2012;43(5):1266-1272. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646570.
65. Yoo A.J., Chaudhry Z.A., Nogueira R.G. et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy // *Stroke*. 2012;43(5):1323-1330. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.639401.
66. Beare R., Chen J., Phan T.G. et al. Googling stroke ASPECTS to determine disability: exploratory analysis from VISTA-acute Collaboration // *PLoS One*. 2015;10(5):e0125687. DOI: 10.1371/journal.pone.0125687.
67. Menon B.K., Puetz V., Kochar P., Demchuk A.M. ASPECTS and other neuroimaging scores in the triage and prediction of outcome in acute stroke patients // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2011;21(2):407-423. DOI: 10.1016/j.nic.2011.01.007.
68. Phan T.G., Demchuk A., Srikanth V. et al. Proof of concept study: relating infarct location to stroke disability in the NINDS rt-PA trial // *Cerebrovasc. Dis.* 2013;35(6):560-565. DOI: 10.1159/000351147.
69. Rangaraju S., Streib C., Aghaebrahim A. et al. Relationship between lesion topology and clinical outcome in anterior circulation large vessel occlusions // *Stroke*. 2015;46(7):1787-1792. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009908.
70. Goto A., Okuda S., Ito S. et al. Locomotion outcome in hemiplegic patients with middle cerebral artery infarction: the difference between right- and left-sided lesions // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009;18(1):60-67. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.09.003.
71. Johnston K.C., Wagner D.P., Wang X.Q. et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? // *Stroke*. 2007;38(6):1820-1825. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.479154.
72. Puig J., Pedraza S., Blasco G. et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011;32(5):857-863. DOI: 10.3174/ajnr.A2400.
73. Lansberg M.G., O'Brien M.W., Tong D.C. et al. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Arch. Neurol.* 2001;58(4):613-617. DOI: 10.1001/archneur.58.4.613.
74. Lu W.Z., Lin H.A., Bai C.H., Lin S.F. Posterior circulation acute stroke prognosis early CT scores in predicting functional outcomes: A meta-analysis // *PLoS One*. 2021;16(2):e0246906. DOI: 10.1371/journal.pone.0246906.
75. Lin S.F., Chen C.I., Hu H.H., Bai C.H. Predicting functional outcomes of posterior circulation acute ischemic stroke in first 36 h of stroke onset // *J. Neurol.* 2018;265(4):926-932. DOI: 10.1007/s00415-018-8746-6.
76. Castellanos M., Leira R., Serena J. et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40-46.
- stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 2012;43(5):1266-1272. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646570.
65. Yoo A.J., Chaudhry Z.A., Nogueira R.G. et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke*. 2012;43(5):1323-1330. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.639401.66.
66. Beare R., Chen J., Phan T.G. et al. Googling stroke ASPECTS to determine disability: exploratory analysis from VISTA-acute Collaboration. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125687. DOI: 10.1371/journal.pone.0125687.
67. Menon B.K., Puetz V., Kochar P., Demchuk A.M. ASPECTS and other neuroimaging scores in the triage and prediction of outcome in acute stroke patients. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2011;21(2):407-423. DOI: 10.1016/j.nic.2011.01.007.
68. Phan T.G., Demchuk A., Srikanth V. et al. Proof of concept study: relating infarct location to stroke disability in the NINDS rt-PA trial. *Cerebrovasc. Dis.* 2013;35(6):560-565. DOI: 10.1159/000351147.
69. Rangaraju S., Streib C., Aghaebrahim A. et al. Relationship between lesion topology and clinical outcome in anterior circulation large vessel occlusions. *Stroke*. 2015;46(7):1787-1792. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009908.
70. Goto A., Okuda S., Ito S. et al. Locomotion outcome in hemiplegic patients with middle cerebral artery infarction: the difference between right- and left-sided lesions. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009;18(1):60-67. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.09.003.
71. Johnston K.C., Wagner D.P., Wang X.Q. et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke*. 2007;38(6):1820-1825. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.479154.
72. Puig J., Pedraza S., Blasco G. et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011;32(5):857-863. DOI: 10.3174/ajnr.A2400.
73. Lansberg M.G., O'Brien M.W., Tong D.C. et al. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.* 2001;58(4):613-617. DOI: 10.1001/archneur.58.4.613.
74. Lu W.Z., Lin H.A., Bai C.H., Lin S.F. Posterior circulation acute stroke prognosis early CT scores in predicting functional outcomes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246906. DOI: 10.1371/journal.pone.0246906.
75. Lin S.F., Chen C.I., Hu H.H., Bai C.H. Predicting functional outcomes of posterior circulation acute ischemic stroke in first 36 h of stroke onset. *J. Neurol.* 2018;265(4):926-932. DOI: 10.1007/s00415-018-8746-6.
76. Castellanos M., Leira R., Serena J. et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40-46.

- rol. 2018;265(4):926-932. DOI: 10.1007/s00415-018-8746-6.
76. Castellanos M., Leira R., Serena J. et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2003;34(1):40-46.
77. Foerch C., Otto B., Singer O.C. et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion // *Stroke*. 2004;35(9):2160-2164. DOI: 10.1161/01.STR.0000138730.03264.ac.
78. Thanvi B., Treadwell S., Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management // *Postgrad. Med. J.* 2008; 84(994):412-417. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066118.
79. Castillo J. Deteriorating stroke: Diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment // *Cerebrovasc. Dis.* 1999;9 Suppl. 3:1-8. DOI: 10.1159/000047548.
80. Castellanos M., Sobrino T., Pedraza S. et al. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke // *Neurology*. 2008;71(23):1862-1868. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326064.42186.7e.
81. Dávalos A., Castillo J., Marrugat J. et al. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction // *Neurology*. 2000;54(8):1568-1574. DOI: 10.1212/wnl.54.8.1568.
82. Castellanos M., Castillo J., García M.M. et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target // *Stroke*. 2002;33(4):982-987. DOI: 10.1161/hs0402.105339.
83. Woodward M., Lowe G.D., Campbell D.J. et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke // *Stroke*. 2005;36(10):2143-2147. DOI: 10.1161/01.STR.0000181754.38408.4c.
84. Elkind M.S., Luna J.M., McClure L.A. et al. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study // *Stroke*. 2014;45(3):707-716. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004562.
85. Welsh P., Lowe G.D., Chalmers J. et al. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke // *Stroke*. 2008;39(8):2226-2230. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.504498.
86. Elkind M.S., Tai W., Coates K. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27(1):42-50. DOI: 10.1159/000172633.
87. Ganz P., Amarenco P., Goldstein L.B. et al. Association of osteopontin, neopterin, and myeloperoxidase with stroke risk in patients with prior stroke or transient ischemic attacks: results of an analysis of 13 biomarkers from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial // *Stroke*. 2017;48(12):3223-3231. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017965.
88. Zhang Z.G., Wang C., Wang J. et al. Prognostic value of mannose-binding lectin: 90-day outcome in patients with acute ischemic stroke // *Mol. Neurobiol.* 2015;51(1):230-239. DOI: 10.1007/s12035-014-8682-0.
77. Foerch C., Otto B., Singer O.C. et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35(9):2160-2164. DOI: 10.1161/01.STR.0000138730.03264.ac.
78. Thanvi B., Treadwell S., Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad. Med. J.* 2008; 84(994):412-417. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066118.
79. Castillo J. Deteriorating stroke: Diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment. *Cerebrovasc. Dis.* 1999;9 Suppl. 3:1-8. DOI: 10.1159/000047548.
80. Castellanos M., Sobrino T., Pedraza S. et al. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2008;71(23):1862-1868. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326064.42186.7e.
81. Dávalos A., Castillo J., Marrugat J. et al. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. *Neurology*. 2000;54(8):1568-1574. DOI: 10.1212/wnl.54.8.1568.
82. Castellanos M., Castillo J., García M.M. et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke*. 2002;33(4):982-987. DOI: 10.1161/hs0402.105339.
83. Woodward M., Lowe G.D., Campbell D.J. et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2005;36(10):2143-2147. DOI: 10.1161/01.STR.0000181754.38408.4c.
84. Elkind M.S., Luna J.M., McClure L.A. et al. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study. *Stroke*. 2014;45(3):707-716. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004562.
85. Welsh P., Lowe G.D., Chalmers J. et al. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2008;39(8):2226-2230. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.504498.
86. Elkind M.S., Tai W., Coates K. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27(1):42-50. DOI: 10.1159/000172633.
87. Ganz P., Amarenco P., Goldstein L.B. et al. Association of osteopontin, neopterin, and myeloperoxidase with stroke risk in patients with prior stroke or transient ischemic attacks: results of an analysis of 13 biomarkers from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial. *Stroke*. 2017;48(12):3223-3231. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017965.
88. Zhang Z.G., Wang C., Wang J. et al. Prognostic value of mannose-binding lectin: 90-day outcome in patients with acute ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* 2015;51(1):230-239. DOI: 10.1007/s12035-014-8682-0.
89. Tu W.J., Zhao S.J., Xu D.J., Chen H. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2014;126(5):339-346. DOI: 10.1042/CS20130284.
90. Lattuca B., Sy V., Nguyen L.S. et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction.

89. Tu W.J., Zhao S.J., Xu D.J., Chen H. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2014;126(5):339-346. DOI: 10.1042/CS20130284.
90. Lattuca B., Sy V., Nguyen L.S. et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* 2019;274:337-341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.022.
91. Katan M., Fluri F., Morgenthaler N.G. et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke // *Ann. Neurol.* 2009;66(6):799-808. DOI: 10.1002/ana.21783.
92. De Marchis G.M., Katan M., Weck A. et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study // *Neurology*. 2013;80(14):1278-1286. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182887944.
93. Xie S., Lu L., Liu L. et al. Progranulin and short-term outcome in patients with acute ischaemic stroke // *Eur. J. Neurol.* 2016;23(3):648-655. DOI: 10.1111/ene.12920.
94. Zhu Y.Y., Zhang J.L., Liu L. et al. Evaluation of serum retinol-binding protein-4 levels as a biomarker of poor short-term prognosis in ischemic stroke // *Biosci. Rep.* 2018;38(5):BSR20180786. DOI: 10.1042/BSR20180786. PMID: 30038059.
95. Wang H., Cheng Y., Chen S. et al. Impact of elevated hemoglobin A1c levels on functional outcome in patients with acute ischemic stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(2):470-476. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.026.
96. Tiedt S., Duering M., Barro C. et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke // *Neurology*. 2018;91(14):e1338-e1347. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006282.
97. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J. et al. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level // *Arch. Neurol.* 2003;60(1):37-41. DOI: 10.1001/archneur.60.1.37.
98. Goyal N., Tsivgoulis G., Chang J.J. et al. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes // *Stroke*. 2018;49(8):1985-1987. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021477.
99. Guo Z., Yu S., Xiao L. et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke // *J. Neuroinflammation*. 2016;13(1):199. DOI: 10.1186/s12974-016-0680-x.
100. Lee M., Kim C.H., Kim Y. et al. High triglyceride glucose index is associated with poor outcomes in ischemic stroke patients after reperfusion therapy // *Cerebrovasc. Dis.* 2021;50(6):691-699. DOI: 10.1159/000516950.
101. Miao M., Bi Y., Hao L. et al. Triglyceride-glucose index and short-term functional outcome and in-hospital mortality in patients with ischemic stroke // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023;33(2):399-407. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.11.004.
102. Евзельман М.А., Орлова А.Д., Лашхия Я.Б. и др. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии* // *Int. J. Cardiol.* 2019;274:337-341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.022.
91. Katan M., Fluri F., Morgenthaler N.G. et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2009;66(6):799-808. DOI: 10.1002/ana.21783.
92. De Marchis G.M., Katan M., Weck A. et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology*. 2013;80(14):1278-1286. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182887944.
93. Xie S., Lu L., Liu L. et al. Progranulin and short-term outcome in patients with acute ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2016;23(3):648-655. DOI: 10.1111/ene.12920.
94. Zhu Y.Y., Zhang J.L., Liu L. et al. Evaluation of serum retinol-binding protein-4 levels as a biomarker of poor short-term prognosis in ischemic stroke. *Biosci. Rep.* 2018;38(5):BSR20180786. DOI: 10.1042/BSR20180786. PMID: 30038059.
95. Wang H., Cheng Y., Chen S. et al. Impact of elevated hemoglobin A1c levels on functional outcome in patients with acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(2):470-476. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.026.
96. Tiedt S., Duering M., Barro C. et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91(14):e1338-e1347. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006282.
97. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J. et al. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Arch. Neurol.* 2003;60(1):37-41. DOI: 10.1001/archneur.60.1.37.
98. Goyal N., Tsivgoulis G., Chang J.J. et al. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes. *Stroke*. 2018;49(8):1985-1987. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021477.
99. Guo Z., Yu S., Xiao L. et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke. *J. Neuroinflammation*. 2016;13(1):199. DOI: 10.1186/s12974-016-0680-x.
100. Lee M., Kim C.H., Kim Y. et al. High triglyceride glucose index is associated with poor outcomes in ischemic stroke patients after reperfusion therapy. *Cerebrovasc. Dis.* 2021;50(6):691-699. DOI: 10.1159/000516950.
101. Miao M., Bi Y., Hao L. et al. Triglyceride-glucose index and short-term functional outcome and in-hospital mortality in patients with ischemic stroke. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023;33(2):399-407. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.11.004.
102. Evzelman M.A., Orlova A.D., Lashkhia Ya.B. et al. Prognostic markers of ischemic stroke outcome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):50-53. DOI: 10.17116/jnevro201811812250. (In Russ.)
103. Flint A.C., Rao V.A., Chan S.L. et al. Improved ischemic stroke outcome prediction using model estimation of outcome probability: the THRIVE-c calculation. *Int. J. Stroke*. 2015;10(6):815-821. DOI: 10.1111/ijls.12529.

- им. С.С. Корсакова. 2018;118(12-2):50-53. DOI: 10.17116/jnevro201811812250.
103. Flint A.C., Rao V.A., Chan S.L. et al. Improved ischemic stroke outcome prediction using model estimation of outcome probability: the THRIVE-c calculation // *Int. J. Stroke*. 2015;10(6):815-821. DOI: 10.1111/ijis.12529.
104. Myint P.K., Clark A.B., Kwok C.S. et al. The SOAR (Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification, Age, prestroke modified Rankin) score strongly predicts early outcomes in acute stroke // *Int. J. Stroke*. 2014;9(3):278-283. DOI: 10.1111/ijis.12088.
105. Yang Y., Guo Y. Ischemic stroke outcome prediction with diversity features from whole brain tissue using deep learning network // *Front. Neurol.* 2024;15:1394879. DOI: 10.3389/fneur.2024.1394879.
104. Myint P.K., Clark A.B., Kwok C.S. et al. The SOAR (Stroke subtype, Oxford Community Stroke Project classification, Age, prestroke modified Rankin) score strongly predicts early outcomes in acute stroke. *Int. J. Stroke*. 2014;9(3):278-283. DOI: 10.1111/ijis.12088.
105. Yang Y., Guo Y. Ischemic stroke outcome prediction with diversity features from whole brain tissue using deep learning network. *Front. Neurol.* 2024;15:1394879. DOI: 10.3389/fneur.2024.1394879.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шустова Татьяна Алексеевна – аспирант, старший лаборант кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-3343-7586.

Топузова Мария Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-0175-3085.

Сыкыкова Арунай Аркадьевна – студентка Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0009-0005-7866-3394.

Григорьева Полина Алексеевна – студентка Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0009-0003-7879-500X.

Алексеева Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-4441-1165.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana A. Shustova – Post-graduate Student, Senior Laboratory Assistant, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3343-7586.

Maria P. Topuzova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-0175-3085.

Arunay A. Sykykova – Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0009-0005-7866-3394.

Polina A. Grigorieva – Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0009-0003-7879-500X.

Tatyana M. Alekseeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-4441-1165.

Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии: перспективы модификации заболевания и терапевтические стратегии

Л.Д. Хидирова¹, В.Н. Тюпина²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является прогрессирующим заболеванием, сопровождающимся пролиферативным ремоделированием легочных артерий. Несмотря на очевидные успехи в ее лечении, отмечаемые в последнее время, смертность от ЛАГ остается высокой. Представляем обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной проблеме ЛАГ и поиску методов ее решения. Использованы материалы следующих баз данных: РИНЦ, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Представлены стратегии, позволяющие модифицировать заболевание. Среди новых препаратов два являются особенно многообещающими, поскольку обладают потенциалом для модификации заболевания: сотатерцепт, действующий как ловушка для лигандов суперсемейства TGF- β , и сералутиниб, ингаляционный ингибитор PDGFR. Несмотря на то, что сотатерцепт продемонстрировал большую эффективность, сералутиниб имеет потенциал для использования в комбинированной терапии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия легочной артериальной гипертензии, визуализация правых отделов сердца, сералутиниб, сотатерцепт.

Образец цитирования: Хидирова Л.Д., Тюпина В.Н. Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии: перспективы модификации заболевания и терапевтические стратегии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):124-135. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-124-135

Current approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension: prospects for disease modification and therapeutic strategies

L.D. Khidirova^{1, 2}, V.N. Tyupina²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease accompanied by proliferative remodeling of the pulmonary arteries. Despite the obvious advances in its treatment that have occurred recently, the mortality associated with PAH remains high. We present a review of modern Russian and foreign literature devoted to the problem of PAH and the search for methods to solve it. The following resources were used in our review: Russian Science Citation Index, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Therapeutic strategies that have a potency for modification of the disease are presented. Among the novel drugs, two seem to be particularly promising since they have potent

Поступила в редакцию 27.05.2024
Прошла рецензирование 02.07.2024
Принята к публикации 09.09.2024

Автор, ответственный за переписку
Хидирова Людмила Даудовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 27.05.2024
Revised 02.07.2024
Accepted 09.09.2024

Corresponding author
Lyudmila D. Khidirova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

disease-modifying properties: sotatercept, which targets the TGF- β superfamily pathway, and serralutinib, an inhaled PDGFR inhibitor. Although sotatercept has demonstrated great efficacy, serralutinib has a potential for the combined therapy use.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, specific therapy of pulmonary arterial hypertension, visualization of the right heart, serralutinib, sotatercept.

Citation example: Khidirova L.D., Tyupina V.N. Current approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension: prospects for disease modification and therapeutic strategies. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):124-135. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-124-135

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний с разной этиологией, характеризующихся повышением сопротивления сосудов легких и давления в легочной артерии, вследствие чего нарушается работа правого желудочка [1]. Это тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, часто связанная с другими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями. Распространенность различных вариантов ЛГ представлена на рис 1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные по эпидемиологии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) варьируют в зависимости от географического региона и диагностических возможностей. Заболеваемость ЛАГ составляет примерно 15–50 случаев на миллион, а распространенность – около 50–100 случаев на миллион [2].

Согласно российскому Национальному регистру ЛГ, который охватывает данные по многим регионам страны, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 45 лет, и женщины страдают этим заболеванием чаще мужчин (примерно 3:1) [3]. Это согласуется с международными данными, согласно которым ЛАГ чаще встречается у женщин в молодом и среднем возрасте. Средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ при отсутствии лечения

Pulmonary hypertension (PH) is a cluster of diseases with different etiologies and characterized by an increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure, leading to an impaired function of the right ventricle. PH is a severe cardiovascular disorder often associated with other cardiovascular and respiratory diseases [1]. The prevalence of different variants of PH is shown in Fig. 1.

EPIDEMIOLOGY

Epidemiology of pulmonary arterial hypertension (PAH) varies by geographical region and diagnostic capabilities. The PAH incidence is approximately 15–50 cases per million, and the prevalence is about 50–100 cases per million [2].

According to the Russian Registry of PH, which covers data from many regions of the country, the average age of patients at diagnosis is about 45 years, and women suffer from this disease more often than men (approximately 3:1) [3]. This is consistent with the international data according to which the PAH is more common in young and middle-aged women. The average life expectancy of PAH patients in the absence of treatment varies within 2–3 years after the diagnosis. However, with the advent of the targeted therapy aimed at correcting vascular changes, this indicator improved significantly. The patients receiving modern pharmacological treatment, including endothelin inhibitors, prostanoids and

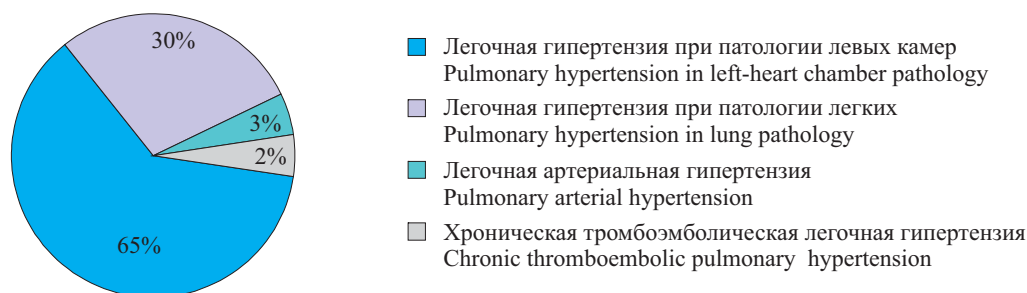


Рис. 1. Распространенность различных вариантов легочной гипертензии (по [2])
Fig. 1. The prevalence of different variants of pulmonal hypertension (according to [2])

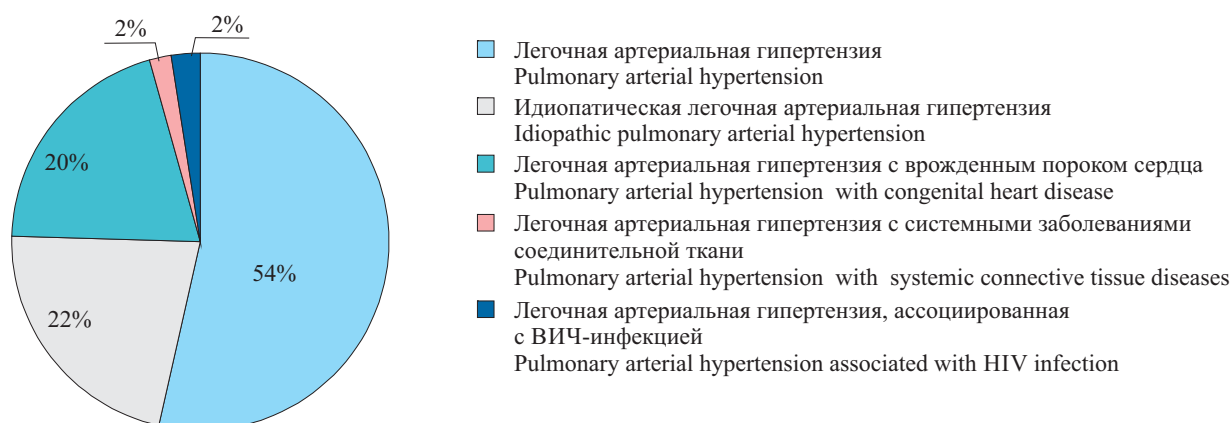


Рис. 2. Эпидемиология легочной артериальной гипертензии в Новосибирской области (по данным регистра Новосибирского клинического кардиологического диспансера, 2023 г.)
Fig. 2. The epidemiology of pulmonary arterial hypertension in the Novosibirsk region (according to the Registry of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, 2023)

варьирует в пределах 2-3 лет после постановки диагноза, однако с появлением целевой терапии, направленной на коррекцию сосудистых изменений, этот показатель значительно улучшился. Пациенты, получающие современную медикаментозную терапию, в том числе ингибиторы эндотелина, простаноиды и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, могут жить значительно дольше, что подтверждают данные международных регистров, таких как REVEAL (США) и COMPERA (Европа). Тем не менее, несмотря на прогресс в диагностике и лечении, ЛАГ остается серьезной патологией со значительными показателями заболеваемости и смертности, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» с 2012 г. проводится работа по созданию Национального регистра ЛГ [3]. В Новосибирской области регистр больных ЛАГ ведется с 2013 г. В настоящее время, согласно данным регистра Новосибирского клинического кардиологического диспансера, 21,5 % всех пациентов с ЛГ страдают ЛАГ (идиопатическая ЛАГ (иЛАГ); легочная гипертензия, вызванная лекарственными препаратами и токсинами; наследственная ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца (ЛАГ-ВПС); ЛАГ, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ); ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ); портальная легочная гипертензия). Данные за 2023 г. демонстрируют наибольшее количество пациентов с иЛАГ и ЛАГ-ВПС, в меньшей степени с ЛАГ-ВИЧ и ЛАГ-СЗСТ (рис. 2.)

phosphodiesterase type 5 inhibitors, can live significantly longer, which is confirmed by data from international registries, such as REVEAL (USA) and COMPERA (Europe). Nevertheless, despite the advances in diagnosis and treatment, PAH remains a serious pathology with substantial morbidity and mortality rates, highlighting the need to develop new therapeutic strategies.

Since 2012, the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology has been working on the creation of the National Registry of PH [3]. In the Novosibirsk region, the Registry of PAH patients has been kept since 2013. To date, according to the Registry of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, 21,5% of all patients with PH suffer from PAH (idiopathic PAH (IPAH); drug- and toxin-induced PAH; heritable PAH associated with congenital heart disease (PAH-CHD); PAH associated with systemic connective tissue diseases (PAH-SCTD); PAH associated with HIV infection (PAH-HIV); portal PH). The data for 2023 demonstrate the highest number of patients with IPAH and PAH-CHD, and to a lesser extent – with PAH-HIV and PAH-SCTD (Fig. 2).

DIAGNOSTICS

To diagnose PH, it is necessary to carry out a set of diagnostic measures. The diagnostic algorithm shown in Fig. 3 can be used as a starting point in any case of suspected PH.

TREATMENT

Over the past decade, methods of PAH treatment improved significantly and became more comprehensive and scientifically valid [4, 5]. The therapy of PAH patients currently is not limited to medication

ДИАГНОСТИКА

Для выявления ЛГ необходимо проведение комплекса диагностических мероприятий. Представленный на рис. 3 диагностический алгоритм может быть полезен в качестве отправной точки при любом случае вероятной ЛГ.

alone, but is a complex of measures that includes an initial assessment of the severity of the disease and subsequent response to treatment. The treatment strategy for PAH patients can be divided into 3 main stages [6]. The first stage includes general measures (physical activity correction, rehabilitation, preg-

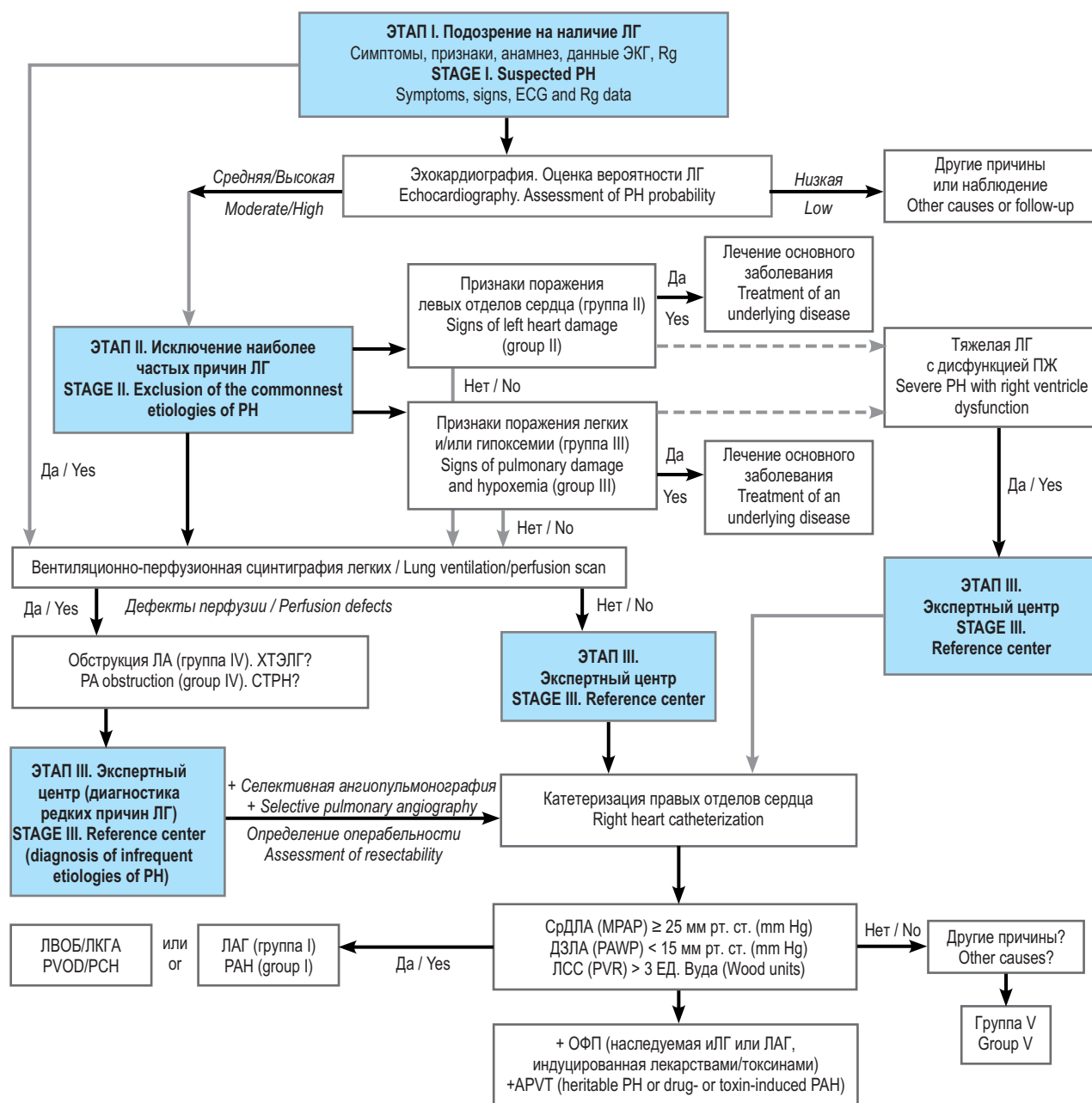


Рис. 3. Алгоритм диагностики легочной гипертензии (по [4]) (ЛГ – легочная гипертензия; ЭКГ – электрокардиография; ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛВООБ – легочная вено-окклюзионная болезнь; ЛКГА – легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ОФП – острая фармакологическая проба; иЛГ – идиопатическая легочная гипертензия)

Fig. 3. The algorithm of pulmonary hypertension diagnosis (according to [4]) (PH – pulmonary hypertension; ECG – electrocardiography; RV – right ventricle; PA – pulmonary artery; CTPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PVOD – pulmonary veno-occlusive disease; PCH – pulmonary capillary hemangiomas; PAH – pulmonary arterial hypertension; MPAP – mean pulmonary artery pressure; PAWP – pulmonary artery wedge pressure; PVR – pulmonary vascular resistance; APVT – acute pulmonary vasoreactivity test; IPH – idiopathic pulmonary hypertension)

ЛЕЧЕНИЕ

За последнее десятилетие методы лечения ЛАГ значительно усовершенствовались и стали более комплексными и научно обоснованными [4, 5]. Терапия пациентов с ЛАГ в настоящее время не сводится лишь к назначению лекарственных препаратов, а представляет собой комплекс мероприятий, включающий первоначальную оценку тяжести заболевания и последующего ответа на лечение. Стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три основных этапа [6]. Первый этап включает меры общего характера (коррекция физической активности, реабилитация, беременность, контрацепция, постменопаузальная гормональная заместительная терапия, плановые операции, профилактика инфекций, психологическая поддержка, соблюдение рекомендаций врача, генетическое консультирование), поддерживающую терапию (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислородная терапия, дигоксин), направление в специализированные медицинские учреждения и проведение острого вазореактивного теста для определения необходимости начала долгосрочной терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК). Второй этап предполагает начало терапии высокими дозами БКК для пациентов с положительным результатом острого вазореактивного теста или применение одобренных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов с отрицательным результатом теста согласно прогнозируемому риску и уровню рекомендаций и доказательности для каждого отдельного препарата или их комбинаций. Третий этап связан с ответом на начальное медикаментозное лечение. Если ответ недостаточный, рассматривается возможность комбинированной трехкомпонентной (максимальной) терапии одобренными препаратами или трансплантации легких (рис. 4).

Лечение ЛАГ направлено на расширение легочных сосудов, снижение давления и улучшение кровотока. К основным группам препаратов относятся [7]:

1. Антагонисты рецепторов эндотелина: блокируют действие эндотелина, сужающего сосуды и повышающего давление в легочной артерии (бозентан, амбризентан, мацитентан).
2. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа: увеличивают уровень оксида азота в легочных артериях, что способствует их расширению и снижению давления в легочной артерии (силденафил и тадалафил).
3. Синтетические аналоги простациклина (простаноиды): активируют рецепторы проста-

nacy, contraception, postmenopausal hormone, replacement therapy, elective surgeries, infection prevention, psychological support, compliance, genetic counseling); maintenance therapy (oral anti-coagulants, diuretics, oxygen therapy, digoxin); referral to specialized hospital and for acute pulmonary vasoreactivity testing to determine the need for long-term therapy with calcium channel blockers (CCBs). The second stage involves initiating high-dose CCB therapy for patients with positive acute vasoreactivity test, or the use of approved drugs for patients with negative acute vasoreactivity test according to the risk stratification, and the level of recommendation and evidence for each individual drug or their combinations. The third stage relates to the response to the initial medication. If the response is insufficient, the possibility of the triple combination (maximal) therapy with approved drugs or lung transplantation is considered (Fig. 4).

The treatment of PAH is aimed at dilating pulmonary vessels, decreasing pressure and blood flow improvement. The main groups of drugs include:

1. Endothelin receptor antagonists: block the action of endothelin that constricts vessels and increases pulmonary artery pressure (bosentan, ambrisentan, macitentan).
2. Phosphodiesterase 5 inhibitors: increase the level of nitric oxide in the pulmonary arteries, which contributes to their dilatation, and reduce the pressure in the pulmonary artery (sildenafil, tadalafil).
3. Synthetic analogues of prostacyclin (prostanoids): activate the prostacyclin receptors by virtue of an increase production of cyclic adenosine monophosphate (epoprostenol (intravenously); treprostinil (inhalation delivery, peroral dosage forms); iloprost, the one stable analog of prostacyclin (aerosol) registered in the Russian Federation; selexipag, the first peroral non-prostanoid IP receptor agonist: stimulation by the active substance and his metabolite of IP receptors leads to vasodilatation as well as antiproliferative and antifibrotic effects).
4. Soluble guanylate cyclase stimulator: sensitizes the guanylate cyclase receptor to endogenous NO by means of stabilization their bond as well as directly stimulates that enzyme independent of NO (riociguat).
5. CCBs can be used for treatment of a small group of patients with positive vasoreactivity test.
6. Mineralocorticoid receptor antagonists: a useful additional class of drugs for the treatment of PAH, especially in combination therapy, but their use should be based on individual indications under supervision of a doctor.

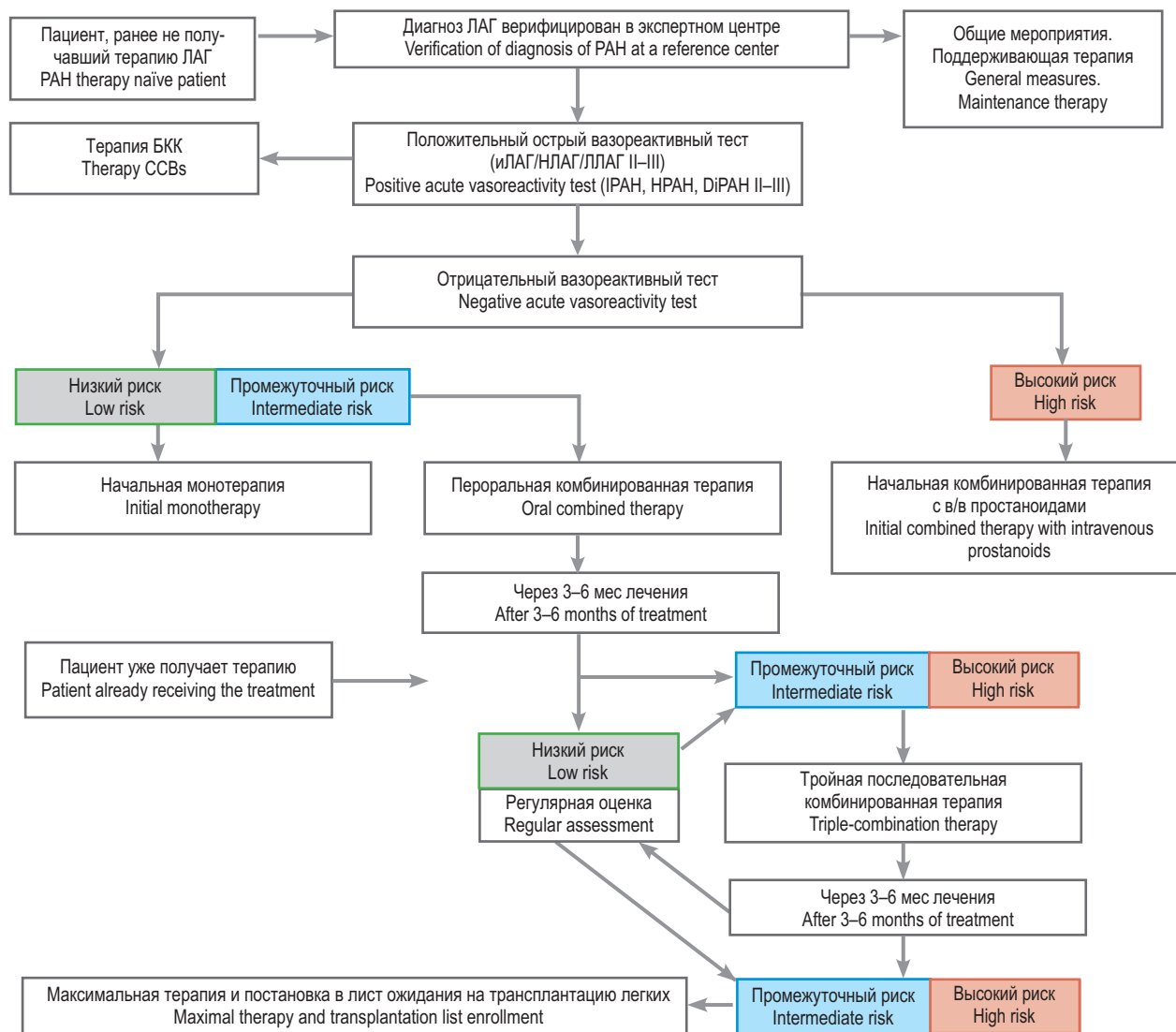


Рис. 4. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (по [6]) (ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; БКК – блокаторы кальциевых каналов; иЛАГ – идиопатическая ЛАГ; НЛАГ – наследственная ЛАГ; ЛЛАГ – ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарств)

Fig. 4. The algorithm of treatment of pulmonary arterial hypertension (according to [6]) (PAH – pulmonary arterial hypertension; CCBs – calcium channel blockers; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; HPAH – heritable PAH; DiPAH – drug-induced PAH)

циклина за счет увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата (эпопростенол (внутривенно); трепростинил (ингаляции, пероральные формы); илопрост – единственный стабильный аналог простаглицина в аэрозольной форме, зарегистрированный в Российской Федерации; селексиаг – первый пероральный селективный агонист IP-рецепторов непростаноидной структуры, стимулирование действующим веществом и его активным метаболитом IP-рецепторов приводит к вазодилатации, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам).

4. Стимулятор гуанилатциклазы: сенситизирует рецепторы гуанилатциклазы к эндоген-

7. Anticoagulants: prescribes in thromboembolic PAH.

According to the European Society of Cardiology and European Respiratory Society 2022 guidelines, low- and intermediate-risk patients are recommended to start treatment with combination therapy of endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors, while high-risk patients should also be added an intravenous or subcutaneous prostacyclin analogue – this regimen is known as triple therapy [7, 8].

The concept of disease modification in PAH was reviewed at the Congress of the European Respiratory Society in 2023 [9]. Disease modification is

ному NO путем стабилизации их связи, а также напрямую стимулирует этот фермент независимо от NO (риоцигуат).

5. БКК: могут быть использованы у небольшой группы пациентов с позитивными сосудорасширяющими тестами.

6. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: полезный дополнительный класс препаратов для лечения ЛАГ, особенно при комбинированной терапии, однако их использование должно быть основано на индивидуальных показаниях и проходить под контролем специалиста.

7. Антикоагулянты: назначаются при наличии тромбоэмболической ЛГ.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2022 г., пациентам с низким и средним риском рекомендуется начинать лечение с комбинированной терапии антагонистами рецепторов эндотелина и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, в то время как пациентам с высоким риском также следует добавить внутривенный или подкожный аналог простагличина – эта схема известна как тройная терапия [7, 8].

Концепция модификации заболевания при ЛАГ была рассмотрена на Конгрессе Европейского респираторного общества в 2023 г. [9]. Под модификацией заболевания понимается применение лечения, которое нацелено на патофизиологическую основу заболевания и приводит к устойчивому клиническому эффекту, определенно отличающемуся от результата симптоматической терапии. Следовательно, необходима четкая корреляция между клиническими исходами и биомаркером, специфичным для конкретного заболевания. Выделяется пять уровней модификации заболевания при ЛАГ, при этом терапия 1-го уровня замедляет клиническое ухудшение, а терапия 5-го уровня приводит к излечению [10].

Среди новых препаратов два представляются особенно многообещающими, поскольку имеют патогенетическое действие и обладают потенциалом для модификации заболевания:

1. Сотатерцепт. ЛАГ тесно связана с дисрегуляцией представителей суперсемейства TGF- β – рецептором активина типа II и его лигандов активина A и активина B. Этот сигнальный путь регулирует клеточный рост, пролиферацию и ремоделирование сосудистой стенки, что играет ключевую роль в развитии ЛАГ. Сотатерцепт действует как ловушка для лигандов суперсемейства TGF- β , что позволяет снизить пролифера-

thought of as the use of treatments that targeted the pathophysiological basis of the disease, and result in the sustained clinical effect, definitely different from the result of symptomatic therapy. Thus, a clear correlation between clinical outcomes and a disease-specific biomarker is needed. Five levels of disease modification are distinguished – with level 1 therapy slowing clinical deterioration, and level 5 therapy leading to cure [10].

Among the novel drugs, two appear particularly promising because of their pathogenetic action and disease modifying potential:

1. Sotatercept. PAH is closely associated with dysregulation of the TGF- β superfamily members – activin receptor type II and its ligands, activin A and activin B. This signaling pathway regulates cell growth, proliferation and vascular wall remodeling, which plays a key role in the development of PAH. Sotatercept acts as a trap for TGF- β superfamily ligands, which reduces cell proliferation and reverses vascular remodeling, decreasing elevated pulmonary artery pressure. This drug may slow and stop the progression of PAH [11].

2. Seralutinib is an inhaled inhibitor of the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR). PDGFR plays an important role in the smooth muscle cell proliferation and vascular wall remodeling, which contributes to the narrowing of the pulmonary arteries in PAH. Thus, the effect of the drug is achieved through PDGFR blocking and is manifested by a decrease in smooth muscle cell proliferation and discontinuation of vascular remodeling, which, in turn, helps to reduce pressure in the pulmonary arteries. The inhalation form allows the drug to be delivered directly to the lungs, which increases its effectiveness and reduces systemic side effects [12, 13].

The presented drugs, as indicated above, are aimed not only at controlling symptoms, but also at changing the pathological or pathogenetic processes associated with the disease. Currently, clinical trials of drugs, acting on key signaling pathways of PAH pathogenesis are ongoing, which gives some hope for more effective methods of treating the disease.

Seralutinib, a selective tyrosine kinase inhibitor, administered via an inhaler, in addition to its primary effect, increases an expression of bone morphogenetic protein receptor 2 (BMP2), thereby promoting antiproliferative action. The phase 2 study TORREY met its primary endpoint, demonstrating a significant reduction in pulmonary vascular resistance (PVR) in patients with PAH, treated with inhaled seralutinib with the background double- and triple-combination therapy [12]. Within the phase 2 TORREY, a sub-study, assessing seralutinib-

цию клеток и инвертировать ремоделирование сосудов, уменьшая повышенное давление в легочных артериях. Этот препарат может замедлить и прекратить прогрессирование ЛАГ [11].

2. Сералутиниб – ингаляционный ингибитор рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). PDGFR играет важную роль в пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и ремоделировании сосудистой стенки, что способствует сужению легочных артерий при ЛАГ. Таким образом, эффект препарата достигается через блокирование PDGFR и проявляется снижением пролиферации гладкомышечных клеток и остановкой ремоделирования сосудов, что, в свою очередь, способствует уменьшению давления в легочных артериях. Ингаляционная форма позволяет доставлять препарат прямо в легкие, что повышает его эффективность и снижает системные побочные эффекты [12, 13].

Представленные лекарственные препараты, как указывалось выше, направлены не только на контроль симптомов, но и на изменение патогенетических процессов, связанных с заболеванием. В настоящее время продолжаются клинические испытания препаратов, действующих на ключевые сигнальные пути патогенеза ЛАГ, что дает определенную надежду на более эффективные способы лечения заболевания.

Сералутиниб, селективный ингибитор тирозинкиназы, вводимый через ингалятор, кроме основного эффекта способствует увеличению экспрессии рецептора костного морфогенетического белка типа 2 (BMPR2), проявляя тем самым антипролиферативное действие. Исследование 2-й фазы TORREY достигло своей первичной конечной точки, продемонстрировав значительное снижение легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛАГ, получавших ингаляционный сералутиниб на фоне двух- или трехкомпонентной комбинированной терапии [12]. В рамках исследования TORREY проведено подысследование, в котором с помощью тонкослойной объемной неконтрастной компьютерной томографии грудной клетки с последующей сегментацией легочных сосудов оценивалось индуцированное сералутинибом обратное ремоделирование сосудов легких. Объем сосудов легких определяли для трех значений площади поперечного сечения сосудов ($>10 \text{ мм}^2$, $5\text{--}10$ и $>5 \text{ мм}^2$) у 19 пациентов, получавших двух- или трехкомпонентную фоновую специфическую терапию ЛАГ, до начала лечения и через 24 нед. Отмечено значительное улучшение соотношения объема кровеносных сосудов в дистальных сосудах по срав-

induced reverse remodelling of pulmonary vessels by thin-section volumetric non-contrast chest computed tomography with automated pulmonary vascular segmentation, was carried out. The volume of vessels for three values of cross-sectional area ($>10 \text{ мм}^2$, $5\text{--}10$ и $>5 \text{ мм}^2$) in 19 patients on double- or triple-combination PAH – specific background therapy at baseline and after 24 weeks of the treatment. A significant improvement in the ratio of blood vessel volume in distal vessels relative to larger vessels was found, which indicates a reverse remodeling effect. The change in the ratio of blood vessel volume from baseline to week 24 correlated with the change in hemodynamic parameters such as pulmonary artery compliance and stroke volume [13]. The phase 3 PROSERA trial had 2 aims: 1) to determine, whether soralutinib is able to increase an exercise tolerance in patients with PAH group 1, defined as WHO functional class II or III; 2) to establish the time to clinical deterioration.

In the phase 2 PULSAR trial and the phase 3 STELLAR trial with participation of PAH patients WHO class II or III, who received background double- or triple-combination therapy, sotatercept significantly improved pulmonary vascular resistance and exercise tolerance assessed by the 6-minute walk distance (6MWD) [14, 15]. In the STELLAR trial, changes in hemodynamic parameters and right ventricular function according to data from right heart catheterisation and echocardiography were assessed at 24 weeks. Compared to the placebo group, sotatercept led to a significant improvement in hemodynamic parameters, including right atrial pressure, mean pulmonary arterial pressure, mixed venous oxygen saturation, pulmonary artery (PA) elastance and PA compliance, as well as the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) to systolic PA pressure. Alongside with clinical advances observed in the sotatercept administration in the STELLAR trial, the results that *post hoc* analysis highlighted a clinical significance of the improvement in cardiac and pulmonary parameters, right heart function and the RV-PA coupling between the PA and the right ventricle in these patients [15].

In the multicenter randomized PULSAR trial with 106 adult patients with PAH, who received sotatercept at a dose of 0.3 mg/kg every 3 weeks, or 0.7 mg/kg every 3 weeks, or placebo, and with the primary end point being the change in pulmonary vascular resistance from baseline to week 24, the treatment with sotatercept was found to be associated with a reduction in pulmonary vascular resistance in PAH patients [14]. However, there is considerable uncer-

нению с более крупными сосудами, что свидетельствует об обратном ремоделировании сосудов легких при терапии сералутинибом. Изменение соотношения объема кровеносных сосудов исходно и после 24-й недели коррелировало с изменением гемодинамических параметров, таких как податливость легочной артерии и ударный объем [13]. 3-я фаза исследования PROSERA имеет две цели: 1) определить влияние сералутиниба на повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ 1-й группы, по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) функционального класса II или III; 2) установить время до клинического ухудшения.

В исследованиях 2-й фазы PULSAR и 3-й фазы STELLAR, в которых участвовали пациенты с ЛАГ II или III функционального класса по классификации ВОЗ, сотатерцепт на фоне двойной или тройной комбинированной терапии значительно улучшал легочное сосудистое сопротивление и толерантность к физической нагрузке, оцененные в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD) [14, 15]. В исследовании STELLAR оценивались изменения гемодинамических параметров и функции правого желудочка по данным катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографии через 24 нед. По сравнению с группой плацебо, сотатерцепт приводил к значительному улучшению гемодинамических параметров, включая давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии (mPAP), насыщение смешанной венозной крови кислородом, эластичность и податливость легочной артерии, а также соотношение систолического смещения трикуспидального кольца (TAPSE) к систолическому давлению легочной артерии по данным эхокардиографии. Тем не менее не было выявлено существенных изменений частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, сердечного индекса, ударного объема и TAPSE. Наряду с клиническими преимуществами, наблюдаемыми при применении сотатерцепта в исследовании STELLAR, результаты этого постфактум анализа подчеркивают клиническую значимость улучшения сердечно-легочных показателей гемодинамики, функции правых отделов сердца и связи между легочной артерией и правым желудочком у этих пациентов [15].

В ходе мультицентрового рандомизированного исследования PULSAR, в котором приняли участие 106 взрослых пациентов с ЛАГ, которые получали подкожные инъекции сотатерцепта в дозе 0,3 мг/кг каждые 3 нед, 0,7 мг/кг каждые 3 нед или плацебо, а в качестве первичной конеч-

ности regarding the long-term benefits of sotatercept.

Currently, additional studies to evaluate comparative clinical efficacy and safety of sotatercept, a novel experimental drug for the treatment of PAH, are underway [16]. It was shown that sotatercept blocks abnormal signaling in pulmonary blood vessels that causes the imbalance between growth inhibitors and fibrosis-promoting mediators. Thus, sotatercept acts on the mechanism that causes small blood vessels in the lungs to narrow, which, in turn, restricts the blood flow from the right heart. The Institute for Clinic and Economic Review (ICER) stated that the project would assess the medical and economic aspects of the use of sotatercept and its value structure “includes quantitative and qualitative comparisons between therapeutic methods in order to ensure the assessment of the whole risk-benefit spectrum, including aspects which, as a rule, are not recorded in clinical evidences, such as novelty and public health care impact” [17]. The ICER was planning to compare sotatercept and the standard therapy in placebo-controlled clinical trials, as well as to investigate whether there is a large group of patients that can be treated with sotatercept or an alternative active agent as an add-on therapy. Inter alia, the further study would evaluate such parameters as mortality, improvement of physical activity, health-related quality of life, risk of clinical worsening, fitness for work, need for lung transplantation or heart-lung transplantation, etc. In the case of approval by the U.S. Food and Drug Administration, sotatercept will become the first drug which acts directly on the basis of disease.

CONCLUSION

PH is becoming increasingly common, and it is important to consider the variety of its possible causes. Despite the fact that PAH is a rare disease, it has a high mortality rate, therefore, the careful diagnosis is so necessary. According to the data of the National Registry of PH and Registry of PH of Novosibirsk region, the number of patients with PAH increases, which indicates the need for improvement of the PAH diagnosis. Currently, clinical trials of novel drugs having pathogenetic effect and a potential to modify the disease are underway. Thus, next-generation PAH-specific drugs, such as sotatercept and seralutinib, are being introduced into clinical practice. Although sotatercept has demonstrated greater efficacy, seralutinib has potential for combination therapy. In the future, new studies are planned to evaluate adjunctive therapy with sotatercept or an

ной точки рассматривали изменение к 24-й неделе легочной сосудистой резистентности, установлено, что терапия сотатерцептом ассоциирована со снижением легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛАГ [14]. Однако существует значительная неопределенность в отношении долгосрочных преимуществ сотатерцепта.

В настоящее время проводятся дополнительные исследования по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности сотатерцепта, нового экспериментального препарата для лечения ЛАГ [16]. Показано, что сотатерцепт блокирует аномальную передачу сигналов в легочных кровеносных сосудах, которая вызывает дисбаланс между ингибиторами роста и медиаторами, способствующими фиброзу. Таким образом, он действует на механизм, который вызывает сужение мелких кровеносных сосудов в легких, что, в свою очередь, ограничивает кровоток из правого отдела сердца. В ICER заявили, что в рамках проекта будет проведена оценка медицинских и экономических аспектов применения сотатерцепта и что его ценностная структура «включает в себя как количественные, так и качественные параметры сравнения между методами лечения, чтобы гарантировать, что весь спектр преимуществ и вреда, включая те, которые обычно не фиксируются в клинических доказательствах, такие как инновации, воздействие на общественное здравоохранение» [17]. ICER планирует провести сравнение сотатерцепта со стандартным лечением в группе плацебо в клинических исследованиях, а также выяснить, существует ли значительная группа пациентов, для которых может быть использована дополнительная терапия сотатерцептом или альтернативным активным агентом. Будут оцениваться, среди прочих, такие показатели, как смертность, улучшение физической активности, качество жизни, связанное со здоровьем, риск клинического ухудшения, способность продолжать работу, потребность в пересадке легких или комплекса сердце-легкие и др. В случае одобрения Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) сотатерцепт станет первым лекарственным препаратом, который действует непосредственно на причину заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension// *Eur. Respir. J.* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.

alternative active substance. Inter alia, will be considered such parameters as mortality rate, improvement of physical activity, health-related quality of life, risk of clinical worsening, fitness for work, need for lung transplantation and heart-lung transplantation, etc.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛГ становится все более распространенной, и важно учитывать разнообразие ее возможных причин. Несмотря на то, что ЛАГ встречается довольно редко, она имеет высокий уровень смертности, поэтому так необходима тщательная диагностика. Согласно данным российского Национального регистра ЛГ и регистра ЛГ Новосибирской области, число пациентов с ЛАГ увеличивается, что указывает на необходимость улучшения ее диагностики.

В настоящее время проводятся клинические исследования новых препаратов, имеющих патогенетическое действие и обладающих потенциалом для модификации заболевания. Таким образом, в клиническую практику вводятся ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как сотатерцепт, сералутиниб. Несмотря на то, что сотатерцепт продемонстрировал большую эффективность, сералутиниб имеет потенциал для комбинированной терапии. В будущем планируется проведение новых исследований по оценке дополнительной терапии сотатерцептом или альтернативным действующим веществом. Предполагается рассмотреть такие показатели, как смертность, улучшение толерантности к физической нагрузке, качество жизни, связанное со здоровьем, вероятность клинического ухудшения, сохранение работоспособности, потребность в пересадке легких или комплекса сердце-легкие и др.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.

2. Rosenkrantz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: Commentary on the proposed change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension// *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(19):1367-1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772.
3. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра // *Терапевтический архив.* 2019;91(1):24-31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии// *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(1):78-122. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
5. Хидирова Л.Д., Тюпина В.Н. Актуальные аспекты ведения пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией// *Врач.* 2024;35(9):44-48. DOI: 10.29296/25877305-2024-09-08.
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015//*Российский кардиологический журнал.* 2016;(5):5-64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
7. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) // *Eur. Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
8. Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска// *Consilium Medicum.* 2022;24(10):688-695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201875.
9. Sotatercept tied to disease modification in pulmonary arterial hypertension// *Medscape.* Dec 9, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/996507> (дата обращения: 09.12.2024)
10. Montani D., Günther S., Dorfmueller P. et al. Pulmonary arterial hypertension// *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:97. DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.
11. Waxman A.B., Systrom D.M., Manimaran S. et al. SPECTRA phase 2b study: Impact of sotatercept on exercise tolerance and right ventricular function in pulmonary arterial hypertension// *Circ. Heart Fail.* 2024;17(5):e011227. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011227.
12. Franz R.P., Benza R.L., Channic R.N. et al. TORREY, a phase 2 study to evaluate efficacy and safety of inhaled serralutinib for the treatment of arterial hypotension// *Pulm. Circ.* 2021;11(4):20458940211057071. DOI: 10.1177/20458940211057071.
13. Zamanian R., Rahagi F.N., Howard L.S. and others. Seralutinib improves the volume distribution of pulmonary artery blood vessels in pulmonary arterial hypertension (PAH): results of the 2nd phase of the TORREY imaging study. URL: <https://www.gossa->
2. Rosenkrantz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: Commentary on the proposed change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019;144(19):1367-1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772.
3. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. et al. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):24-31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024. (In Russ.)
4. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2020;(1):78-122. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122. (In Russ.)
5. Khidirova L., Tyupina L. Current aspects of the management of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Vrach.* 2024;35(9):44-48. DOI: 10.29296/25877305-2024-09-08. (In Russ.)
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(5):5-64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64. (In Russ.)
7. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur. Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
8. Lyapina I.N., Zvereva T.N., Martynyuk T.V. Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(10):688-695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.2018. (In Russ.)
9. Sotatercept tied to disease modification in pulmonary arterial hypertension// *Medscape.* Dec 9, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/996507> (accessed 09.12.2024)
10. Montani D., Günther S., Dorfmueller P. et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:97. DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.
11. Waxman A.B., Systrom D.M., Manimaran S. et al. SPECTRA phase 2b study: Impact of sotatercept on exercise tolerance and right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2024; 17(5):e011227. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011227.
12. Franz R.P., Benza R.L., Channic R.N. et al. TORREY, a phase 2 study to evaluate efficacy and safety of inhaled serralutinib for the treatment of arterial hypotension. *Pulm. Circ.* 2021;11(4):20458940211057071. DOI: 10.1177/20458940211057071.
13. Zamanian R., Rahagi F.N., Howard L.S. and others. Seralutinib improves the volume distribution of pulmonary artery blood vessels in pulmonary arterial hypertension (PAH): results of the 2nd phase of the TORREY imaging study. URL: [134](https://www.gossa-

</div>
<div data-bbox=)

- hypertension (PAH): results of the 2nd phase of the TORREY imaging study. URL: <https://www.gossamerbio.com/wp-content/uploads/ERS%202023%20FRI%20final.pdf> (дата обращения: 23.12.2024).
14. Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J.S.R. et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension// *N. Engl. J. Med.* 2021;384(13): 1204-1215. DOI: 10.1056/NEJMoa2024277.
 15. Souza R., Badesch D.B., Ghofrani H.A. et al. Effects of sotatercept on hemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial// *Eur. Resp. J.* 2023;62(3):2301107. DOI: 10.1183/13993003.01107-2023.
 16. Joshi S.R., Liu J., Bloom T. et al. The sotatercept analogue suppresses inflammation in order to reverse experimental pulmonary arterial hypertension// *Sci. Rep.* 2022;12:7803 DOI: 10.1038/s41598-022-11435-x.
 17. Sotatercept endorsed for PAH by ICER// Medscape, Dec 10, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/sotatercept-endorsed-pah-icer-2023a1000uef?form=fpf> (дата обращения: 10.12.2024).
 - merbio.com/wp-content/uploads/ERS%202023%20FRI%20final.pdf (accessed 23.12.2024).
 14. Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J.S.R. et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(13): 1204-1215. DOI: 10.1056/NEJMoa2024277.
 15. Souza R., Badesch D.B., Ghofrani H.A. et al. Effects of sotatercept on hemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *Eur. Resp. J.* 2023;62(3):2301107. DOI: 10.1183/13993003.01107-2023.
 16. Joshi S.R., Liu J., Bloom T. et al. The sotatercept analogue suppresses inflammation in order to reverse experimental pulmonary arterial hypertension// *Sci. Rep.* 2022;12:7803 DOI: 10.1038/s41598-022-11435-x.
 17. Sotatercept endorsed for PAH by ICER// Medscape, Dec 10, 2024. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/sotatercept-endorsed-pah-icer-2023a1000uef?form=fpf> (accessed 10.12.2024).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хидирова Людмила Даудовна – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1250-8798.

Тюпина Виктория Николаевна – заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Khidirova Lyudmila D. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1250-8798.

Tyupina Victoria N. – Head, Outpatient Department, Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia.

Неинвазивная диагностика внутриматочной перегородки. Систематический обзор

П.А. Дробязко, С.В. Фирстова

АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клинико-диагностический центр на Красной Пресне, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Аномалии развития матки являются наиболее сложными и комплексными проблемами в современной гинекологии. Например, частота встречаемости внутриматочной перегородки колеблется от 1–2 на 1000 и до 15 на 1000 женщин, в зависимости от региона. В настоящее время эта проблема вызывает широкий интерес у научного сообщества. Для настоящего обзора было отобрано 14 исследований, проведенных в период с 1992 по 2020 г., из 336 идентифицированных публикаций. В отношении аномалий развития матки и внутриматочной перегородки диагностическая точность магнитно-резонансной томографии составила 90,2 %, трехмерной сонографии – 95,6 %, эхогистеросальпингоскопии – 96,2 %, двухмерной сонографии – 61,3 %, гистеросальпингографии – 56,1 %.

Ключевые слова: внутриматочная перегородка, аномалии развития матки, аномалии мюллерова протока, ультразвуковая диагностика, двухмерная сонография, трехмерная сонография, магнитно-резонансная томография, гистеросальпингография, эхогистеросальпингоскопия, гистероскопия.

Образец цитирования: Дробязко П.А., Фирстова С.В. Неинвазивная диагностика внутриматочной перегородки. Систематический обзор // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):136-150. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-136-150

Non-invasive diagnostics of septate uterus. A systematic review

P.A. Drobyazko, S.V. Firstova

MEDSI Group of Companies, JSC, Clinical and Diagnostic Center on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia

ABSTRACT

Uterine congenital anomalies are the most difficult and comprehensive problems of modern gynecology. For example, the incidence of septate uterus ranges from 1–2 per 1000 to 15 per 1000 women, depending on the region. Currently, this topic is widely covered by the interest of the scientific community. For this review, 14 studies conducted between 1992 and 2020 were selected from 336 identified publications. With regard to anomalies of the uterus and intrauterine septum, the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging was 90,2%, three-dimensional sonography – 95,6%, saline infusion sonography – 96,2%, two-dimensional sonography – 61,3%, hysterosalpingography – 56,1%.

Keywords: septate uterus, uterine congenital anomalies, Müllerian duct anomalies, ultrasound diagnostics, two-dimensional sonography, three-dimensional sonography, magnetic resonance imaging, hysterosalpingography, saline infusion sonography, hysteroscopy.

Citation example: Drobyazko P.A., Firstova S.V. Non-invasive diagnostics of septate uterus. A systematic review. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):136-150. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-136-150

Поступила в редакцию 26.12.2024
Прошла рецензирование 16.01.2025
Принята к публикации 20.01.2025

Автор, ответственный за переписку
Дробязко Петр Александрович: АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клинико-диагностический центр на Красной Пресне. 123242, г. Москва, ул. Красная Пресня, 16.
E-mail: drobyazko.peter@gmail.com

Received 26.12.2024
Revised 16.01.2025
Accepted 20.01.2025

Corresponding author
Petr A. Drobyazko: MEDSI Group of Companies, JSC, Clinical and Diagnostic Center on Krasnaya Presnya, 16, Krasnaya Presnya, Moscow, 123242, Russia.
E-mail: drobyazko.peter@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Первые упоминания об аномалиях развития матки появились в 1800-е годы в работах Жана Крювелье и Карла фон Рокитански [1]. Установить точную распространенность данной патологии довольно сложно, так как многие дефекты развития матки протекают бессимптомно. Частота встречаемости внутриматочной перегородки колеблется от 1–2 на 1000 и до 15 на 1000 женщин, в зависимости от региона [2]. В настоящее время эта проблема вызывает широкий интерес у научного сообщества: существует множество систем классификаций аномалий развития матки в сочетании с аномалиями развития шейки матки и влагалища [3–8]. В литературных источниках такие аномалии также называются аномалиями мюллерова протока ввиду особенностей патогенеза. Считается, что внутриматочная перегородка развивается в результате недостаточного рассасывания ткани, соединяющей два мюллеровых (парамезонефральных) протока. Это происходит до 20-й недели эмбриогенеза.

Говоря о диагностике внутриматочной перегородки, необходимо определиться с критериями данной патологии. Внутриматочные перегородки имеют спектр конфигураций от неполной или частичной до полной перегородки матки [9]. Перегородка матки всегда отходит из дна матки (основание перегородки) и направлена к шейке матки (вершина перегородки) [10]. Размер и форма перегородки могут различаться по ширине, длине и васкуляризации, но в большинстве исследований отсутствует систематическая классификация, а диагностические критерии не стандартизированы. Например, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE) классифицируют внутриматочную перегородку как внутреннее углубление миометрия протяженностью более 50 % от толщины стенки миометрия [8].

На рис. 1 показана частичная и полная внутриматочная перегородка, U2a и U2b соответственно, по классификации ESHRE/ESGE [8].

Для дифференциальной диагностики внутриматочной перегородки не менее важно иметь представление о двурогой матке [10]. Согласно ESHRE/ESGE двурогой считается тот тип матки, при котором инвагинация наружного контура составляет более 50 % толщины миометрия. Также возможен и комбинированный тип: сочетание признаков двурогой матки и внутриматочной перегородки при длине перегородки более

INTRODUCTION

Congenital uterine anomalies were first described in the works of Jean Cruveilhier and Carl von Rokitansky in 1800's [1]. The true prevalence of uterine septum is difficult to ascertain, as many uterine anomalies are asymptomatic. The incidence of septate uterus ranges from 1–2 per 1000 and up to 15 per 1000 women, depending on the region [2]. Currently, this topic is widely covered by the interest of the scientific community. There are many classification systems for anomalies of the uterus in combination with anomalies of the cervix and vagina [3–8]. In scientific publications, these anomalies are often referred to Müllerian duct anomalies due to their pathogenesis. It is generally considered that septate uterus develops as a result of insufficient resorption of the Müllerian (paramesonephric) duct tissue taking place prior to the 20th week of embryonic development.

When discussing septate uterus, it is important to determine the criteria of this pathology. Septate uterus varies from incomplete, or partial, to complete [9]. Uterine septum always runs from the bottom of the uterus (septum base) and extends to the cervix (septum top) [10]. The size and the form of the septum may range in width, length and vascularization; however, most studies lack systematic classification, and diagnostic criteria are not standardized. For example, the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) classify septate uterus as midline indentation of 50% of the uterine wall thickness [8].

Fig. 1 shows partial and complete septate uterus, U2a and U2b respectively, as per the ESHRE/ESGE classification [8].

Differential diagnosis of septate uterus requires a definition of the bicornuate uterus [10]. According to ESHRE/ESGE, the type of uterus is considered bicornuate when the intussusception of the external contour is more than 50% of the myometrium thickness. A combination of both bicornuate and septate uterus with a septum length of more than 150% of the myometrial thickness is also possible. Fig. 2 represents different types of bicornuate uterus – U3a, U3b and U3c, respectively [8].

American Society for Reproductive Medicine (ASRM), on the other hand, doesn't offer such strict criteria for defining possible configurations [3, 4, 9]. American Fertility Society (AFS) has suggested alternative morphological criteria in order to better characterize and differentiate between septate and bicornuate uterus. The authors of the classification do not distinguish between partial and complete septate

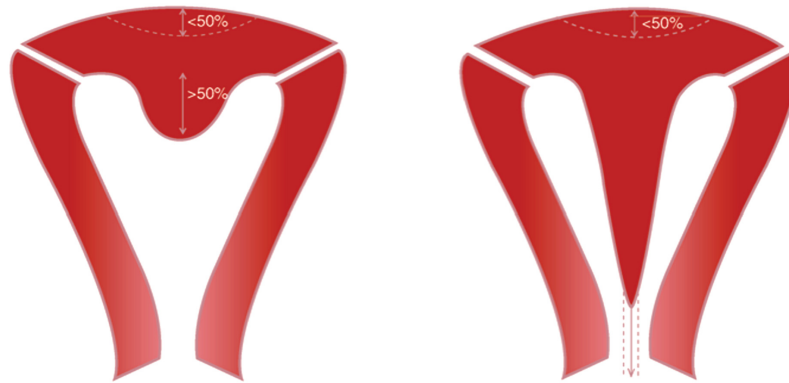


Рис. 1. Частичная (U2a – слева) и полная (U2b – справа) внутриматочная перегородка по классификации ESHRE/ESGE

Fig. 1. Partial (U2a, left) and complete (U2b, right) septate uterus: the ESHRE/ESGE classification

150 % толщины миометрия. На рис. 2 представлены различные типы двурогой матки – U3a, U3b и U3c соответственно [8].

В свою очередь, классификация Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) не предлагает таких строгих критериев для определения различных конфигураций [3, 4, 9]. Американское общество фертильности (AFS), чтобы лучше охарактеризовать и дифференцировать внутриматочную перегородку и дугообразную матку, предложило альтернативные морфологические критерии. Авторы классификации не разделяют частичную и полную маточную перегородку; основным критерием является угол вершины перегородки и ее длина вне зависимости от толщины миометрия. Критерием внутриматочной перегородки является острый угол в сочетании с длинной перегородкой более 1,5 см; для дугообразной матки характерен тупой угол, длина внутренней перегородки менее 1–1,5 см и инвагинация фундальной части матки по внешнему контуру. Последние клинические рекомендации ASRM по данной тематике от 2016 г. основаны на классификации AFS [11, 12].

uterus. The main definition criteria are an angle of the septum apex and its length, regardless of the thickness of the myometrium. The criterion for an intrauterine septum is an acute angle in combination with septum length of more than 1,5 cm. An arcuate uterus is characterized by an obtuse angle, septum length less than 1–1,5 cm and intussusception of the fundic part of the uterus along the external contour. The latest ASRM clinical guidelines on this topic of 2016 are based on the AFS classification [11, 12].

Fig. 3 represents:

- A – normal/ arcuate uterus. Depth from the intersection line to the top of the indentation <1 cm and an indentation angle >90°.
- B – septate uterus. Depth from the intersection line to the top of the indentation >1,5 cm and an indentation angle <90°.
- C – bicornuate uterus. External indentation at the bottom >1 cm; the uterine cavity is divided.

In the latest 2021 revision of the abovementioned classification (ASRM MAC2021), septate uterus is diagnosed when the depth from the intersection line to the top of the indentation is more than 1 cm (previously,



Рис. 2. Типы двурогой матки по ESHRE/ESGE: U3a (слева), U3b (посередине) и U3c (справа)

Fig. 2. ESHRE/ESGE types of bicornuate uterus: U3a (left), U3b (middle) and U3c (right)

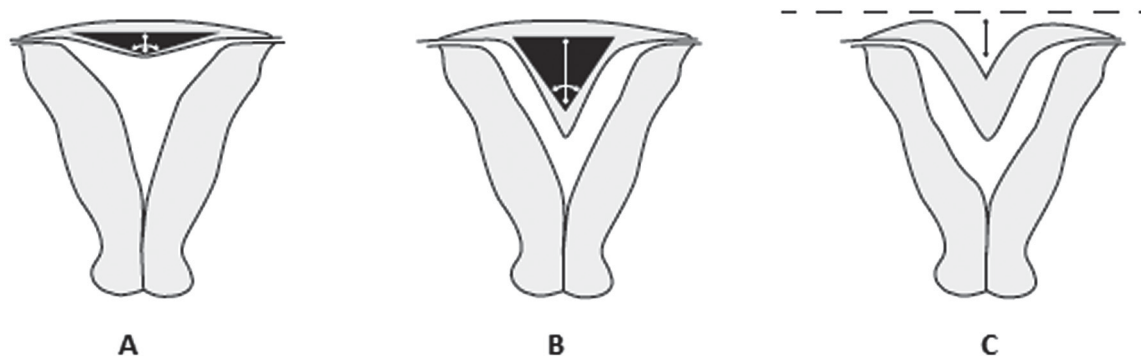


Рис. 3. Нормальная/дугобразная матка (А), внутриматочная перегородка (В) и двурогая матка (С)
Fig. 3. Normal/arcuate uterus (A), septate uterus (B) and bicornuate uterus (C)

На рис. 3 изображены:

- А – нормальная/дугобразная матка. Глубина от линии пересечения до вершины углубления <1 см и угол углубления $>90^\circ$;
- В – внутриматочная перегородка. Глубина от линии пересечения до вершины углубления $>1,5$ см и угол углубления $<90^\circ$;
- С – двурогая матка. Наружное углубление на дне >1 см, полость матки разделена.

В последнем пересмотре данной классификации от 2021 г. (ASRM MAC2021) внутриматочная перегородка диагностируется при глубине от линии пересечения до вершины углубления более 1 см (ранее – более 1,5 см). Также в классификацию включена комбинированная форма аномалии при сочетании признаков двурогой матки и внутриматочной перегородки без изменений критериев [13].

При сравнении двух классификаций в отношении внутриматочной перегородки и двурогой матки можно сделать следующие выводы:

1) классификации мировых медицинских сообществ выделяют анатомически нормальную матку, дугобразную или седловидную матку, матку с внутриматочной перегородкой и сочетание двурогой матки с внутриматочной перегородкой;

2) классификация европейских сообществ (ESHRE/ESGE, 2013) основана на характеристике внутреннего и внешнего контура матки, а также выраженности изменений относительно толщины миометрия;

3) классификация ASRM основана на абсолютных характеристиках изменений, таких как угол внутриматочной перегородки и абсолютная длина. Согласно ASRM дугобразный или седловидный тип матки является нормальным анатомическим строением.

На основании вышеописанных классификаций для проведения точной дифференциальной диагностики необходима визуализация формы поло-

more than 1,5 cm). Additionally, a combined form of the anomaly with signs of arcuate and septate uterus was included without changing the criteria [13].

When comparing the two classifications of septate and arcuate uterus, the following conclusions can be drawn:

1) world medical societies distinguish between an anatomically normal uterus, an arcuate or heart-shaped uterus, septate uterus and a combination of arcuate and septate uterus;

2) the classification of European societies (ESHRE/ESGE, 2013) is based on the characteristics of the internal and external contour of the uterus, and the intensity of changes in myometrial thickness;

3) the ASRM classification is based on the absolute characteristics of the changes, such as an intra-uterine septum angle and absolute length. Also, ASRM classifies an arcuate or heart-shaped uterus as normal.

According the abovementioned classifications, accurate differential diagnosis requires direct visualization of the shape of the uterine cavity and the external contour of the uterus. The most obvious choice would be the use the method of invasive endoscopic examination with direct visualization of the structure of the organ – hysteroscopy and laparoscopy. These diagnostic techniques have certain advantages and are considered the gold standard of congenital uterine anomaly diagnosis. However, like any other invasive procedure, they have significant disadvantages. Surgical injury, anaesthetic risks, high standards for diagnosis procedure and costs are the reasons to look for alternative diagnostic methods.

AIM OF THE RESEARCH

To review the data concerning non-invasive diagnostic methods allowing to differentiate between congenital anomalies of the uterus. To study the sensitivity and specificity of ultrasound, magnetic reso-

сти матки и ее внешнего контура. Наиболее очевидным является применение метода инвазивной эндоскопической диагностики с прямой визуализацией структуры органа – гистероскопии и лапароскопии. Данная методика имеет свои преимущества и является общепризнанным «золотым стандартом» диагностики аномалий развития, но, как и любое оперативное вмешательство, имеет свои значительные недостатки. Травматичность, наличие анестезиологических рисков, высокие требования к организации диагностических мероприятий и высокая стоимость являются причинами для поиска альтернативных методов диагностики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение данных о неинвазивных методах диагностики, позволяющих дифференцировать аномалии развития матки. Исследование чувствительности и специфичности ультразвуковых методик диагностики, магнитно-резонансной томографии и рентгенологических исследований в сравнении с эндоскопическими методиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В мае 2023 г. был проведен электронный поиск в PubMed, Embase и Cochrane с использованием терминов медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings – MeSH) и добавлением свободного текстового поиска на английском и русском языках. Аналогичный тематический поиск был проведен в отечественных базах данных DocMe и РИНЦ. Для использования в обзоре рассматривались исследования всех типов, учитывая общее количество публикаций. Уровень доказательности оценивался в соответствии с системой, предложенной Оксфордским центром доказательной медицины (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM) в 2011 г. [14]. Рассматривались исследования всех типов без ограничений по времени публикации работы.

Отбор публикаций проходил по следующим этапам:

1. Идентификация публикаций. Критерием идентификации была тематика публикации. Идентификация проводилась на уровне названия публикации, описания и ключевых слов (дифференциальная диагностика аномалий развития матки, в частности двурогой матки, седловидной матки, внутриматочной перегородки), с последующим исключением повторяющихся публикаций.

2. Скрининг публикаций, основанный на критериях исключения. Авторами было использовано три критерия исключения: исключены публикации, исследующие хирургические

nance imaging and radiological diagnostic methods in comparison with endoscopic methods.

MATERIALS AND METHODS

An electronic database search in PubMed, Embase and Cochrane using Medical Subject Headings (MeSH) in combination with free text search in English and Russian was undertaken in May 2023. Similar thematic search was undertaken in Russian databases DocMe and Russian Science Citation Index (RSCI). All types of studies were considered for this review taking into account the total number of publications. The level of evidence was assessed according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) classification system of 2011 [14]. The studies were considered without limitations on the date of publication.

The selection of publications consisted of the following stages:

1. Identifying publications. The identification criterion was the topic of a publication. The identification was performed by examining the titles, abstracts and key words (differential diagnosis of congenital uterine anomalies, in particular bicornuate uterus, heart-shaped and septate uterus) with subsequent exclusion of duplicate records.

2. Screening of publications based on exclusion criteria. The authors excluded the following types of publications: investigating surgical diagnostic methods, dedicated to treatment and describing different types of anomalies in pregnant women. Screening was done by examining the description of the publications. The full text analysis was performed after the publication had been selected. The main criterion for eligibility was performing the surgical diagnostics (a combination of laparoscopy and hysteroscopy) in order to assess the diagnostic value.

Only the publications that had passed all stages of the identification and screening were included in this review.

Numerical characteristics of the selection are shown in PRISMA 2020 flow diagram in Fig. 4 [15].

RESULTS

In the process of selecting the publications, 14 studies that fully met selection criteria were considered eligible for this review. All the publications had a level of evidence of at least III according to the OCEBM classification. All selected studies have assessed the diagnostic accuracy of various non-invasive methods compared with surgical ones. The main non-invasive diagnostic methods were: hysterosalpingography, different types of sonography (2D, 3D, saline infusion sonography) and magnetic resonance imaging. Refer-

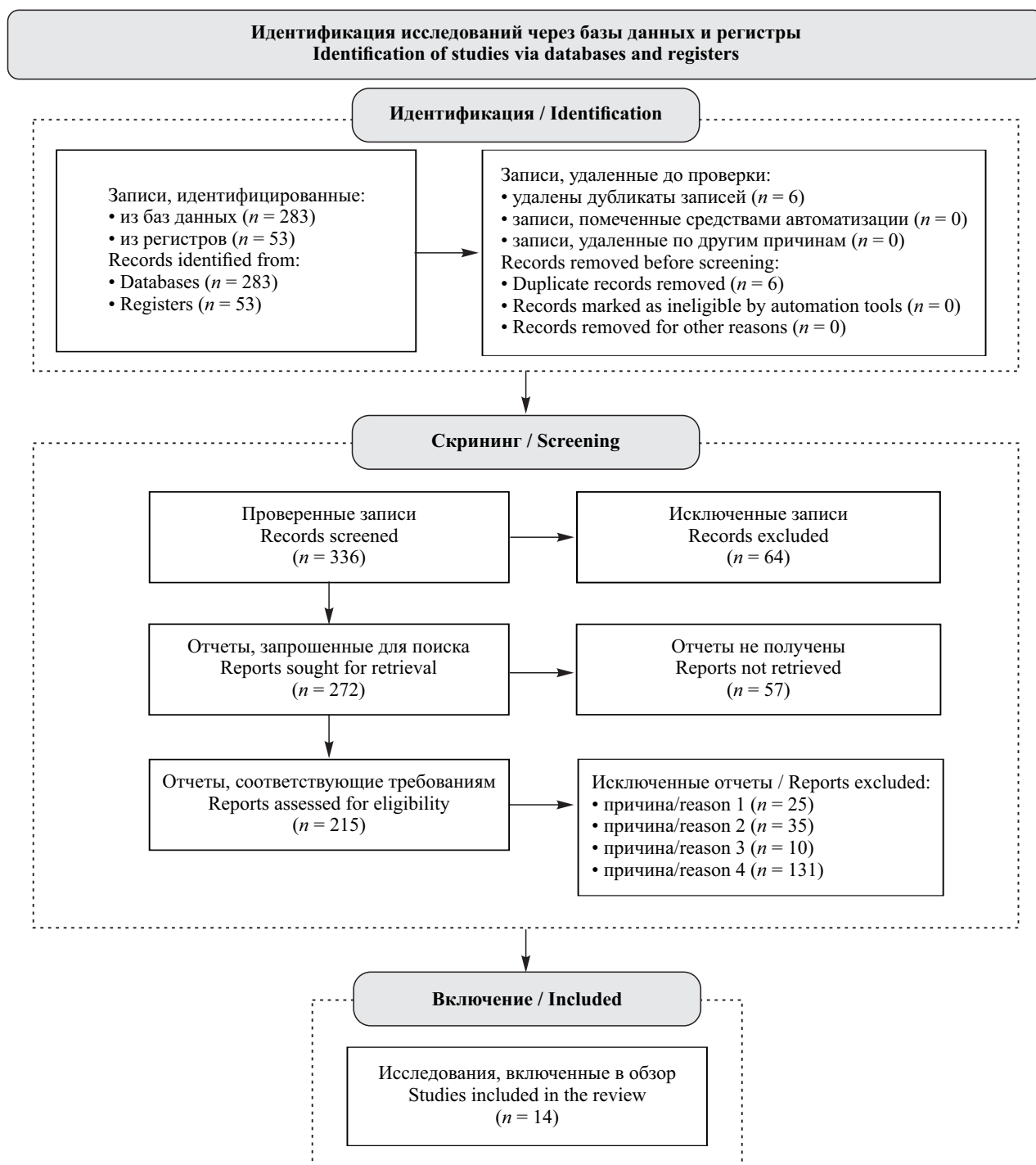


Рис. 4. Диаграмма PRISMA 2020 для новых систематических обзоров, включающих только поиск в базах данных и регистрах
Fig. 4. The PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

методы диагностики; публикации, посвященные лечению, а также публикации, описывающие различные аномалии развития у беременных женщин. Скрининг проводился на уровне описания публикаций. После скрининга производилась оценка полнотекстовых работ, в ходе кото-

ence diagnostic tests were carried out surgically, with a mandatory combination of laparoscopy and hysteroscopy. Summary results and characteristics of the studies are provided in Table 1.

Comparison of non-invasive and surgical diagnostic methods in this review is dated 1992. Pellerito

рой главным критерием приемлемости было проведение хирургической диагностики (сочетание лапароскопии и гистероскопии) с целью оценки диагностической ценности.

В обзор были включены только публикации, прошедшие все этапы идентификации и скрининга.

Численные характеристики отбора отображены в диаграмме PRISMA 2020 на рис. 4 [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе отбора публикаций для обзора было получено 14 исследований, которые полностью соответствовали всем критериям отбора. Все публикации имели уровень доказательности не ниже III по классификации Оксфордского центра доказательной медицины. Во всех отобранных исследованиях была проведена оценка диагностической точности различных неинвазивных методов по сравнению с хирургическими. Основными методами неинвазивной диагностики были: гистеросальпингография, различные виды ультразвуковой диагностики (2D, 3D, эхогистеросальпингоскопия) и магнитно-резонансная томография. Контрольная диагностика проводилась хирургически, при обязательном сочетании лапароскопии и гистероскопии. Краткие результаты и характеристики исследований представлены в табл. 1.

Сравнение неинвазивных методов исследования и хирургической диагностики в данном обзоре датируется 1992 г. В публикации J.S. Pellerito et al. было описано 26 пациенток с наличием аномалий развития матки; максимальная диагностическая ценность была отмечена у магнитно-резонансной томографии и достигала 100 % [16]. Исследование достоверности магнитно-резонансной томографии также проводилось G.C. Mueller et al. в 2007 г., однако были получены менее оптимистичные результаты: лишь в 80,58 % случаев была верифицирована патология у 103 пациенток [22]. Из 14 отобранных публикаций только в вышеописанных исследованиях изучалась диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии.

Данный обзор включает и исследования более ранних методик диагностики, таких как гистеросальпингография. До появления эндоскопии и более современных методик это был единственный способ определения конфигурации полости матки. Гистеросальпингография продемонстрировала неоднозначный уровень достоверности. Например, в исследовании S.S. Sheth et al. 2000 г. совпадение с эндоскопической диагностикой составило лишь 5,5 % [26]. J.S. Pellerito et al. также был достигнут низкий результат – 15,38 % [16].

et al. describe 26 patients with congenital uterus anomalies; magnetic resonance imaging showed maximum diagnostic value reaching up to 100% [16]. Mueller et al. have also conducted research on the accuracy of magnetic resonance imaging in 2007. However, they have received less optimistic results: anomaly was verified only in 80,58% of cases in 103 patients [22]. Amongst 14 publications selected for this review, only above listed studies assessed diagnostic value of magnetic resonance imaging.

This review also includes studies on earlier diagnostic methods, such as hysterosalpingography. This was the only available method of assessing the shape of the uterine cavity before endoscopy and other modern diagnostic methods became available. Hysterosalpingography demonstrated an inconsistent level of accuracy. For example, in a Sheth et al. research of 2010, the results matched with endoscopy only in 5,5% [26]. Pellerito et al. have also achieved low results – up to 15,38% [16]. However, in a 2011 publication by Polish scientists led by A. Ludwin, the accuracy of hysterosalpingography reached 80,7%, and in a study by Momtaz et al. of 2007, it was 95% [21, 27]. It should be noted that Momtaz et al. also studied the combined use of hysterosalpingography and 2D sonography, but could not achieve more accurate diagnostic results [21]. With regards to hysterosalpingography, a publication of Saravelos et al. of 2009 deserves special attention. The publication investigates such a significant parameter as possibility to classify a congenital anomaly based on the results of hysterosalpingography: diagnostic accuracy of detecting anomalies was 84%; whereas it was possible to classify them only in 56% of cases [23].

The majority of selected publications are dedicated to various methods of ultrasound diagnostics. It would be reasonable to divide ultrasound imaging techniques of the pelvic organs into 3 groups:

- 1) 2D sonography;
- 2) 3D sonography;
- 3) 2D and 3D saline infusion sonography.

The accuracy of two-dimensional sonography varies from 27% up to 100%. In studies by Jurkovic et al. of 1995 and Saravelos of 2009, the diagnostic accuracy of two-dimensional sonography was 27%, and it was possible to classify the anomaly only in 15% of cases [17, 23]. In the Momtaz et al. study, the use of exclusively two-dimensional ultrasound diagnostic methods had up to 55% reliable results [21]. In a large study of 2013 evaluating various ultrasound diagnostic techniques, Ludwin et al. obtained the following results: 2D transvaginal sonography – 77,8%, the same diagnostic technique performed on an

Таблица 1. Результаты и характеристики исследований
Table 1. Results and characteristics of the studies

Источник, год Reference, year of publication	Дизайн исследо- вания Study design	Метод / Method	Уровень доказа- тельности Level of evidence	Коли- чество паци- ентов Subjects	Результат / Results
Pellerito J.S. et al., 1992 [16]	Разнонаправ- ленное клиническое исследование Multidirec- tional study	Сравнение диагностической точности МРТ, трансвагиналь- ного УЗИ, ГСГ; контроль: ЛС + ГС Comparison of diagnostic accuracy of MRI, endovaginal sonography and HSG; reference LS + HS	II	26	MPT – 100 % УЗИ – 92 % ГСГ – 15,38 % MRI – 100% Sonography – 92% HSG – 15,38%
Jurkovic D. et al., 1995 [17]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Сравнение диагностической точности 3D УЗИ, 2D УЗИ; контроль: ЛС + ГС + ГСГ Comparison of diagnostic accuracy of hysterosalpingography with 2D sonography; reference LS + HS + HSG	III	61	3D УЗИ – 100 % 2D УЗИ – 27/15 % (обнаружение/ классификация аномалии) 3D sonography – 100% 2D sonography – 27%/15% (anomaly identification/ classification)
Raga F. et al., 1996 [18]	Контроли- руемое слепое клиническое исследование Blind controlled study	Исследование диагностической точности 3D УЗИ; контроль: ЛС + ГС + ГСГ Research on diagnostic accuracy of 3D ultrasound; reference LS + HS + HSG	II	12	3D УЗИ – 91,6 % 3D sonography – 91,6%
Wu M.H. et al., 1997 [19]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Исследование диагностической точности 3D УЗИ; контроль: ЛС + ГС Research on diagnostic accuracy of 3D ultrasound; reference LS + HS	III	40	3D УЗИ – 92 % 3D sonography – 92%
Alborzi S. et al., 2002 [20]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Исследование диагностической точности ЭхоГС; контроль: ЛС + ГС Research on diagnostic accuracy of sonohysterography; reference LS + HS	III	20	ЭхоГС/SIS – 100 %
Momtaz M. et al., 2007 [21]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Сравнение диагностической точности 3D УЗИ, 2D УЗИ, ГСГ; контроль: ЛС + ГС Comparison of diagnostic accuracy of 3D sonography, 2D sonography and HSG; reference LS + HS	III	123	3D УЗИ – 97 % 2D УЗИ – 55 % ГСГ – 95 % 2D УЗИ + ГСГ – 95 % 3D sonography – 97% 2D sonography – 55% HSG – 95% 2D sonography + HSG – 95%
Mueller G.C. et al., 2007 [22]	Ретроспек- тивное исследование Retrospective study	Исследование диагностической точности МРТ; контроль: ЛС + ГС Research of diagnostic accuracy of MRI; reference LS + HS	III	103	MPT/MRI – 80,58 %
Saravelos S.H. et al., 2010 [23]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Сравнение диагностической точности трансвагинального 2D УЗИ, ГСГ; контроль: ЛС + ГС Comparison of diagnostic accuracy of endovaginal 2D sonography, HSG; reference LS + HS	III	107	2D УЗИ – 27/15 % ГСГ – 84/56 % (обнаружение/ классификация аномалии) 2D sonography – 27%/15% HSG – 84%/56% (detecting/classifying the anomaly)

Окончание табл. 1 / End of Table 1

Источник, год Reference, year of publication	Дизайн исследо- вания Study design	Метод / Method	Уровень доказа- тель- ности Level of evidence	Коли- чество паци- ентов Subjects	Результат / Results
Адамян Л.В. и др., 2009 [24] Adamyan L.V. et al. 2009 [24]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Сравнение диагностической точности МРТ, УЗИ; контроль: ЛС + ГС Comparison of diagnostic accuracy of MRI and ultrasound; reference LS + HS	III	384	УЗИ – 89,2 % Sonography – 89,2%
Ghi T. et al., 2009 [25]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Исследование диагностической точности 3D УЗИ, контроль ЛС + ГС Research on diagnostic accuracy of 3D ultrasound; reference LS + HS	III	284	3D УЗИ – 9 % 3D sonography – 96%
Sheth S.S. et al., 2000 [26]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Исследование диагностической точности ГСГ; контроль: ЛС + ГС Research on diagnostic accuracy of HSG; reference LS + HS	III	36	ГСГ – 5,5 % HSG – 5,5%
Ludwin A. et al., 2011 [11]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Сравнение диагностической точности ЭхоГС, ГСГ, диагностической HS; контроль: ЛС + ГС Research on diagnostic accuracy of SIS, HSG, diagnostic HS; reference LS + HS	III	83	ЭхоГС – 95,2 % все аномалии и 100 % внутриматочная перегородка Диагностическая ГС – 80,7 % ГСГ – 80,7 % SIS – 95,2% of all anomalies/100% of septate uterus Diagnostic HS – 80,7% HSG – 80,7%
Ludwin A. et al., 2013 [27]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Сравнительная диагностика точности 2D УЗИ, экспертного 2D УЗИ, 3D УЗИ, 2D ЭхоГС, 3D ЭхоГС; контроль: ЛС + ГС Comparison of diagnostic accuracy of 2D and 3D sonography, expert 2D sonography, 2D and 3D SIS; reference LS + HS	III	117	2D УЗИ – 77,8 % 2D УЗИ экспертное – 90,6 % 3D УЗИ – 97,4 % 2D ЭхоГС – 94,0 % 3D ЭхоГС – 100 % 2D sonography – 77,8% 2D expert sonography – 90,6% 3D sonography – 97,4% 2D SIS – 94,0% 3D SIS – 100%
Есипова И.А. и др., 2020 [28] Esipova I.A. et al. 2020 [28]	Проспек- тивное клиническое исследование Prospective study	Исследование диагностической точности 3D ЭхоГС; контроль: ЛС + ГС + МРТ Research on diagnostic accuracy of 3D SIS; reference LS + HS + MRI	III	450	3D ЭхоГС – 92 % 3D SIS – 92%

П р и м е ч а н и е . МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ГСГ – гистеросальпингография; ЛС – лапароскопия; ГС – гистероскопия; ЭхоГС – эхогистеросальпингоскопия.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; HSG – hysterosalpingography; LS – laparoscopy; HS – hysteroscopy; SIS – saline infusion sonography.

Однако в публикации польских ученых под руководством А. Ludwin 2011 г. точность гистеросальпингографии достигала 80,7 %, а в исследовании М. Momtaz et al. 2007 г. – 95 % [21, 27]. Стоит отметить, что в исследовании М. Momtaz et al. также было изучено использование сочетания гистеросальпингографии и 2D ультразвуковой диагностики, но более достоверных диагностических результатов добиться не удалось [21]. В отношении гистеросальпингографии особого внимания заслуживает публикация S.H. Saravelos et al. 2009 г. В ней исследуется такой важный параметр, как возможность классификации аномалии развития по результатам гистеросальпингографии: диагностическая точность обнаружения аномалии составила 84 %, а возможность классификации аномалии – лишь 56 % [23].

Большинство отобранных публикаций посвящено различным методам ультразвуковой диагностики. Ультразвуковые исследования органов малого таза целесообразно разделить на три группы:

- 1) 2D ультразвуковое сканирование;
- 2) 3D ультразвуковое сканирование;
- 3) эхогистеросальпингоскопия (*saline infusion sonography* в англоязычной литературе) в 2D режиме, а также с применением 3D визуализации.

Достоверность двухмерной сонографии варьирует в пределах от 27 до 100 %. В исследованиях D. Jurkovic et al. 1995 г. и S.H. Saravelos et al. 2009 г. диагностическая точность двухмерной монографии составила 27 %, а с возможностью классификации аномалии – не более 15 % [17, 23]. В исследовании М. Momtaz et al. использование исключительно двухмерной ультразвуковой диагностики имело до 55 % достоверных результатов [21]. В крупном исследовании, посвященном различным методам ультразвуковой диагностики, А. Ludwin et al. в 2013 г. получили следующие результаты: 2D трансвагинальное ультразвуковое исследование – 77,8 %, а аналогичный тип исследования, выполненный на аппарате экспертного уровня и специалистом высокой квалификации – 90,6 % [27]. В ранее упомянутом исследовании J.S. Pellerito et al. также получили высокие результаты: достоверность ультразвукового исследования органов малого таза доходила до 92 % [16].

Отдельно стоит упомянуть исследование отечественных авторов Л.В. Адамян и др. 2009 г. По полученным данным достоверность ультразвукового исследования органов малого таза в отношении аномалий развития матки составила 89,2 % в 384 случаях. Это исследование является более крупным по объему, чем вышеупомянутые [24]. Однако в публикации отсутствовала более под-

expert-level equipment by a highly qualified specialist – 90,6% [27]. In the abovementioned study, Pellerito et al. have also achieved high performance: diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound of the pelvic organs reached 92% [16].

Separately, it's worth mentioning studies conducted by Russian authors. According to data received by Adamyan et al. in a study of 2009, the accuracy of ultrasound examination of the pelvic organs for congenital anomalies of the uterus reached 89,2% out of 384 cases. This study is relatively larger than the abovementioned ones [24]. However, the publication lacked detailed information on the types of diagnostic techniques (2D, 3D).

In our review, the first mention of three-dimensional sonography dates back to 1995; this ultrasound diagnostic method has a very high level of accuracy. In a study by Raga et al. of 1996, the minimum diagnostic accuracy was 91,5% [18]. In a study by Wu et al. of 1997, the accuracy level reached 92%, and in a study by Ghi et al. of 2009 – 96%. The data received in these studies may indicate that an increase in accuracy is related to technical improvements in ultrasound scanners [19, 25]. In studies by Ludwin et al. of 2013 and Momtaz et al. [21, 27], three-dimensional ultrasound diagnostics also demonstrated high results – 97% and 97,4%, respectively. Jurkovic et al. in his study of 1995 has reached full compliance between 3D sonography and surgical methods of diagnostics – 100% in 61 cases of congenital uterine anomalies [17].

Saline infusion sonography is generally considered a separate type of ultrasound examination. Our review includes 4 publications describing this technique. The minimum level of diagnostic accuracy of this technique was received in a prospective clinical study conducted by Russian authors Esipova et al. in 2020. Using three-dimensional saline infusion sonography, the anomaly was confirmed in 92% of cases [28]. 450 women with congenital uterine anomalies took part in this research. An earlier study by Alborzi et al. of 2002 demonstrated full compliance between invasive diagnostic methods and saline infusion sonography in 100% of cases without specifying imaging type (2D, 3D) [20]. Previously mentioned studies by Ludwin et al. of 2011 and 2013 have also achieved high results. In the first study, the accuracy of saline infusion sonography reached 95,2% in diagnosing all types of congenital uterine anomalies, and 100% in diagnosing septate uterus [11]. In their subsequent study of 2013, the authors conducted deeper research and received more accurate results. In particular, the accuracy of two-dimensional saline infusion sonography was up to 94%, whereas the accuracy of three-dimensional examination reached the maxi-

робная информация о типах исследований (2D, 3D).

В данном обзоре первые упоминания о трехмерной сонографии датируются 1995 г., и данный метод ультразвуковой диагностики имеет очень высокие показатели достоверности. Минимальная диагностическая точность 91,6 % была выявлена в исследовании F. Raga et al. 1996 г. [18]. В исследовании M.H. Wu et al. 1997 г. достоверность достигала 92 %, T. Ghi et al. 2009 г. – 96 %. Сравнение данных исследований может говорить о повышении точности в зависимости от технического совершенствования сканеров ультразвука [19, 25]. В работах A. Ludwin et al. и M. Momtaz et al. [21, 27] трехмерная ультразвуковая диагностика тоже имела высокие результаты – 97 и 97,4 % соответственно. D. Jurkovic et al. в 1995 г. выявили полное соответствие между 3D сонографией и хирургическими методами диагностики – 100 % из 61 случая аномалий развития матки [17].

Отдельным видом исследования в ультразвуковой диагностике принято считать эхогистеросальпингоскопию. В настоящий обзор включены 4 публикации с применением данной методики. Минимальный уровень диагностической точности был получен в проспективном клиническом исследовании отечественных авторов – И.А. Есиповой и др. 2020 г.: при использовании трехмерной эхогистеросальпингоскопии патология была подтверждена в 92 % случаев [28]. В исследовании принимали участие 450 женщин с аномалиями развития матки. В более раннем исследовании 2002 г., проведенном S. Alborzi et al., отмечается полное соответствие между инвазивной диагностикой и эхогистеросальпингоскопией в 100 % случаев, без уточнения формата визуализации (2D, 3D) [20]. В ранее упомянутых работах A. Ludwin et al. 2011 и 2013 гг. также сообщается о высоких результатах. В работе 2011 г. эхогистеросальпингоскопия была достоверна в 95,2 % случаях при диагностике всех аномалий развития матки, а в отношении внутриматочной перегородки достоверность достигала 100 % [11, 27]. В исследовании 2013 г., при более глубоком изучении, были получены более точные результаты. В частности, при двухмерной эхогистеросальпингоскопии достоверность не достигала более 94 %, а при трехмерном исследовании уже был получен максимальный показатель – 100 %. Примечательно, что публикации, посвященные ультразвуковой диагностике, датируются периодом от 1992 до 2020 г., что свидетельствует о высоких темпах развития данной методики и медицинского оборудования.

level of 100% [27]. Notably, publications dedicated to ultrasound diagnostics date from 1992 to 2020, which indicates fast development of this technique and medical equipment.

DISCUSSION

To summarize, it would be appropriate to distinguish the minimum, maximum and average level of accuracy of each technique (Table 2).

3D imaging techniques demonstrate higher diagnostic accuracy in comparison. However, routine practical use requires to consider other factors, such as cost and organization of this type of diagnostic examinations. According to the results of the review, magnetic resonance imaging is rarely used to identify congenital anomalies of the uterus. This may be related to high requirements for conducting this examination and the cost of the equipment. Modern techniques of ultrasound examination, such as three-dimensional reconstruction (static and dynamic), ultrasound tomography and real-time spatial compound imaging (sonoCT), in turn, allow to achieve the maximum diagnostic value and optimize diagnostic procedures, taking into account the resource component. High accuracy level of saline infusion sonography should also be noted, provided it's the main advantage of this diagnostic technique. However, the need to inject saline into the uterine cavity may complicate the procedure performance and increase its cost.

CONCLUSION

Based on the abovementioned, three-dimensional sonography can be recommended for practical use to identify congenital anomalies of the uterus in all categories of patients. Three-dimensional saline infusion sonography, in turn, is advisable for use in patients with confirmed uterine anomalies and/or when classifying combinations of different types of anomalies. The use of magnetic resonance imaging requires more in-depth investigation due to significantly lower experience in practical use. Nevertheless, this technique has high diagnostic potential due to its physical characteristics.

Hysterosalpingography and two-dimensional ultrasound examinations are not recommended for detecting abnormalities of the uterus because of the low level of diagnostic accuracy of the techniques. The use of these techniques may result in choosing the wrong clinical management plan.

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

Таблица 2. Минимальный, максимальный и средний уровень достоверности каждой методики, %
Table 2. The minimum, maximum and average accuracy level of each technique

Метод Technique	Минимальная диагностическая точность Minimum diagnostic accuracy	Максимальная диагностическая точность Maximum diagnostic accuracy	Средняя диагностическая точность Average diagnostic accuracy
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	80,5	100	90,2
Гистеросальпингография Hysterosalpingography	5,5	95	56,1
2D ультразвуковые исследования 2D sonography	27	92	61,3
3D ультразвуковые исследования 3D sonography	91,5	100	95,6
Эхогистеросальпингоскопия Saline infusion sonography	92	100	96,2

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итоги, целесообразно отметить минимальный, максимальный и средний уровень достоверности каждой методики (табл. 2).

Методы, обладающие возможностью трехмерной визуализации, в сравнении демонстрируют большую диагностическую точность. Однако для рутинного практического применения необходимо учитывать и другие факторы, такие как стоимость и особенности организации данных исследований. По результатам обзора отмечается довольно редкое практическое использование магнитно-резонансной томографии в выявлении аномалий развития матки. Можно предположить, что это связано с высокими требованиями к организации исследования и стоимостью оборудования. В свою очередь, современные режимы ультразвуковых исследований, такие как трехмерная реконструкция (статические и динамические 3D режимы), ультразвуковая томография, исследование в режиме многолучевого составного сканирования (sonoCT), позволяют добиться максимальной диагностической точности и оптимизировать диагностические мероприятия, учитывая ресурсную составляющую. Стоит отметить и максимальный уровень достоверности эхогистеросальпингоскопии, что является основным достоинством данного метода. Однако при выполнении исследования требуется введение физиологического раствора в полость матки, что

может вызывать определенные технические трудности при его применении и повысить стоимость процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного трехмерную сонографию можно рекомендовать для рутинного применения с целью выявления аномалий развития матки у всех категорий пациенток. Эхогистеросальпингоскопию с трехмерной визуализацией, в свою очередь, целесообразно использовать у пациенток с подтвержденным наличием аномалий развития матки и/или с целью классификации сложных комбинаций. Использование магнитно-резонансной томографии требует дальнейшего, более глубокого изучения ввиду значительно меньшего опыта практического применения. Однако, благодаря физическим особенностям, данный метод имеет высокий диагностический потенциал.

Применение гистеросальпингографии и двухмерных ультразвуковых исследований с целью выявления аномалий развития матки не рекомендованы к практическому использованию ввиду низкой диагностической точности. Применение этих методов может привести к выбору неверной клинической тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jean Cruveilhier, Carl v. Rokitansky, Rudolf Virchow. Fundaments of pathology, thoughts on the 100th anniversary of Rokitansky's death // Virchow's Arch. A Pathol. Anat. Histol. 1978;378(1):1-16. DOI: 10.1007/BF00427181.

REFERENCES

1. Jean Cruveilhier, Carl v. Rokitansky, Rudolf Virchow. Fundaments of pathology, thoughts on the 100th anniversary of Rokitansky's death. Virchow's Arch. A Pathol. Anat. Histol. 1978;378(1):1-16. DOI: 10.1007/BF00427181.

2. Valle R.F., Ekpo G.E. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis // *J. Minim. Invas. Gynecol.* 2013;20(1):22-42.
3. Buttram V.C. Jr, Gibbons W.E. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases) // *Fertil. Steril.* 1979;32(1):40-46. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)44114-2.
4. The American Fertility Society. Classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions // *Fertil. Steril.* 1988;49(6): 944-955. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)59942-7.
5. Jones W.S. Congenital anomalies of the female genital tract // *Trans. N. Engl. Obstet. Gynecol. Soc.* 1953;7:79-94.
6. Oppelt P., Renner S.P., Brucker S. et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations // *Fertil. Steril.* 2005;84(5):1493-1497. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.
7. Acién P., Acién M.I. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system // *Hum. Reprod. Update.* 2011;17(5):693-705. DOI: 10.1093/humupd/dmro21.
8. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A. et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // *Hum. Reprod.* 2013;28(8):2032-2044. DOI: 10.1093/humrep/det098.
9. Ludwin A., Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice // *Hum. Reprod.* 2015;30(3):569-580. DOI: 10.1093/humrep/deu344.
10. Woelfer B., Salim R., Banerjee S. et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening // *Obstet. Gynecol.* 2001;98(6):1099-1103. DOI: 10.1016/S0029-7844(01)01599-x.
11. Ludwin A., Ludwin I., Banas T. et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011;37(3):178-186. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01304.x.
12. Uterine septum: a guideline // *Fertil. Steril.* 2016;106(3):530-540. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.014.
13. Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J. et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021 // *Fertil. Steril.* 2021;116(5):1238-1252. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.025.
14. Howick J., Chalmers I., Glasziou P. et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence> (дата обращения: 05.02.2025).
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
2. Valle R.F., Ekpo G.E. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J. Minim. Invas. Gynecol.* 2013;20(1):22-42.
3. Buttram V.C. Jr, Gibbons W.E. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil. Steril.* 1979;32(1):40-46. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)44114-2.
4. The American Fertility Society. Classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil. Steril.* 1988;49(6): 944-955. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)59942-7.
5. Jones W.S. Congenital anomalies of the female genital tract. *Trans. N. Engl. Obstet. Gynecol. Soc.* 1953;7:79-94.
6. Oppelt P., Renner S.P., Brucker S. et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil. Steril.* 2005;84(5):1493-1497. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.
7. Acién P., Acién M.I. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Hum. Reprod. Update.* 2011;17(5):693-705. DOI: 10.1093/humupd/dmro21.
8. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A. et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum. Reprod.* 2013;28(8):2032-2044. DOI: 10.1093/humrep/det098.
9. Ludwin A., Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Hum. Reprod.* 2015;30(3):569-580. DOI: 10.1093/humrep/deu344.
10. Woelfer B., Salim R., Banerjee S. et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet. Gynecol.* 2001;98(6):1099-1103. DOI: 10.1016/S0029-7844(01)01599-x.
11. Ludwin A., Ludwin I., Banas T. et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011;37(3):178-186. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01304.x.
12. Uterine septum: a guideline. *Fertil. Steril.* 2016;106(3):530-540. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.014.
13. Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J. et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil. Steril.* 2021;116(5):1238-1252. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.025.
14. Howick J., Chalmers I., Glasziou P. et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence> (accessed: 05.02.2025).
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

16. Pellerito J.S., McCarthy S.M., Doyle M.B. et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography // *Radiology*. 1992;183(3):795-800. DOI: 10.1148/radiology.183.3.1584936.
17. Jurkovic D., Geipel A., Gruboeck K. et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. ;5(4):233-237. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.05040233.x.
18. Raga F., Bonilla-Musoles F., Blanes J., Osborne N.G. Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound // *Fertil. Steril.* 1996;65(3):523-528. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58147-3.
19. Wu M.H., Hsu C.C., Huang K.E. Detection of congenital müllerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound // *J. Clin. Ultrasound*. 1997;25(9):487-492. DOI: 10.1002/(sici)1097-0096(199711/12)25:9<487::aid-jcu4>3.0.co;2-j.
20. Alborzi S., Dehbashi S., Parsanezhad M.E. Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy // *Fertil. Steril.* 2002;78(1):176-178. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)03163-1.
21. Momtaz M.M., Ebrashy A.N., Marzouk A.A. Three-dimensional ultrasonography in the evaluation of the uterine cavity // *Middle East Fertil. Soc. J.* 2007;12(1):41-46.
22. Mueller G.C., Hussain H.K., Smith Y.R. et al. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007;189(6):1294-1302. DOI: 10.2214/AJR.07.2494.
23. Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online*. 2010;20(3):416-422. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.11.021.
24. Адамян Л.В., Панов В.О., Макиян З.Н. и др. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий матки и влагалища: алгоритм исследования и МРТ семиотика // *Медицинская визуализация*. 2009;6:100-113.
25. Ghi T., Casadio P., Kuleva M. et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies // *Fertil. Steril.* 2009;92(2):808-813. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.086.
26. Sheth S.S., Sonkawde R. Uterine septum misdiagnosed on hysterosalpingogram // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000;69(3):261-263. DOI: 10.1016/S0020-7292(00)00243-5.
27. Ludwin A., Pityński K., Ludwin I. et al. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri // *J. Minim. Invas. Gynecol.* 2013;20(1):90-99. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.09.011.
28. Есипова И.А., Краснова И.А., Бреусенко В.Г. Возможности трехмерной эхографии в диагностике аномалий мюллеровых протоков // *Акушерство*
16. Pellerito J.S., McCarthy S.M., Doyle M.B. et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology*. 1992;183(3):795-800. DOI: 10.1148/radiology.183.3.1584936.
17. Jurkovic D., Geipel A., Gruboeck K. et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. ;5(4):233-237. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.05040233.x.
18. Raga F., Bonilla-Musoles F., Blanes J., Osborne N.G. Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil. Steril.* 1996;65(3):523-528. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58147-3.
19. Wu M.H., Hsu C.C., Huang K.E. Detection of congenital müllerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound. *J. Clin. Ultrasound*. 1997;25(9):487-492. DOI: 10.1002/(sici)1097-0096(199711/12)25:9<487::aid-jcu4>3.0.co;2-j.
20. Alborzi S., Dehbashi S., Parsanezhad M.E. Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy. *Fertil. Steril.* 2002;78(1):176-178. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)03163-1.
21. Momtaz M.M., Ebrashy A.N., Marzouk A.A. Three-dimensional ultrasonography in the evaluation of the uterine cavity. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2007;12(1):41-46.
22. Mueller G.C., Hussain H.K., Smith Y.R. et al. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007;189(6):1294-1302. DOI: 10.2214/AJR.07.2494.
23. Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod. Biomed. Online*. 2010;20(3):416-422. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.11.021.
24. Adamyan L.V., Panov V.O., Makiyan Z.N. et al. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis anomalies of the uterus and vagina: algorithm research and MRI semiotics. *Medical Visualization*. 2009;6:100-113. (In Russ.)
25. Ghi T., Casadio P., Kuleva M. et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil. Steril.* 2009;92(2):808-813. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.086.
26. Sheth S.S., Sonkawde R. Uterine septum misdiagnosed on hysterosalpingogram. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000;69(3):261-263. DOI: 10.1016/S0020-7292(00)00243-5.
27. Ludwin A., Pityński K., Ludwin I. et al. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J. Minim. Invas. Gynecol.* 2013;20(1):90-99. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.09.011.
28. Esipova I.A., Krasnova I.A., Breusenko V.G. Possibilities of three-dimensional echography in the diagnosis of Mullerian duct anomalies. *Obstetrics*

и гинекология. 2020;10:125-134. DOI: 10.18565/aig.2020.10.125-134.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дробязко Петр Александрович – врач – акушер-гинеколог АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клинико-диагностический центр на Красной Пресне, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8116-8611.

Фирстова Светлана Витальевна – заведующий отделением акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клинико-диагностический центр на Красной Пресне, Москва, Россия.

and Gynecology. 2020;10:125-134. DOI: 10.18565/aig.2020.10.125-134. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Petr A. Drobiazko – Obstetrician-gynecologist, MEDSI Group of Companies, JSC, Clinical and Diagnostic Center on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8116-8611.

Svetlana V. Firstova – Head, Obstetrics and Gynecology Department, Obstetrician-gynecologist, MEDSI Group of Companies, JSC, Clinical and Diagnostic Center on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование. Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предо-

ставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляются по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет ее по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

- статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;
- статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;
- статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.