

ISSN 2542-1174



**JOURNAL**  
**of SIBERIAN**  
**MEDICAL**  
**SCIENCES**

Vol. 9  
2025 **3**

**OPEN  
ACCESS**

# JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

**Том 9, № 3 (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, 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](mailto:rector@ngmu.ru), Web: [www.ngmu.ru](http://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 Казахстанской 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)

*Шкурупий 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](mailto:mos@ngmu.ru), Web: <http://jsms.ngmu.ru>

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### 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 Земельвейса (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)

*Филинчук 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. 3 (2025)**Quaterly  
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, 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](mailto:rector@ngmu.ru), Web: [www.ngmu.ru](http://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](mailto: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)

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

*Karbyшева 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 Rehabilitology (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)

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

*Khaidikova 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

---

- Веряскина Ю.А., Ковынев И.Б., Пахомова В.В., Титов С.Е., Фёдорова С.С., Поспелова Т.И.**  
МикроРНК – биомаркер первичной кожной Т-клеточной неходжкинской лимфомы . . . . . 7
- Севостьянова О.Ю., Коваль М.В., Омарбекова А.Т.** Организационные аспекты амбулаторной  
медицинской помощи женщинам с лейомиомой матки . . . . . 19
- Вадхава С.С., Тивари С., Агравал С.** Долгосрочная эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого  
псориаза биологическими препаратами: влияние на исходы заболевания и качество жизни пациентов. . . . . 30
- Величко В.В., Круглов Д.С., Прокушева Д.Л., Ким Н.О.** Скрининговое химико-ботаническое  
исследование *Brunnera sibirica* (*Boraginaceae*). . . . . 54
- Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Молоков А.В., Яковлева И.В., Жуков Д.В.**  
Биомаркер ST2 как прогностический фактор развития остеопатических переломов у больных  
с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 . . . . . 67

---

### ОБЗОРЫ

---

- Ряуткина Л.А., Анмут В.М., Коваренко М.А.** Скрининг, стадирование и стратегии сохранения  
функции бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 1 типа . . . . . 80
- Герман Р.В., Решетникова Т.Б., Немчанинова О.Б., Махновец Е.Н.** Кожная токсичность  
противоопухолевой терапии гемобластозов: обзор литературы . . . . . 96
- Дробышев В.А., Щепанкевич Л.А., Белик Д.В., Шекалов А.В., Абрамович С.Г., Агасаров Л.Г.,  
Шпагина Л.А., Пономарева М.С., Кармановская С.А.** Аудиовизуальная и магнитная стимуляция  
головного мозга в реабилитации постинсультных когнитивных нарушений (обзор литературы) . . . . . 109
- Шариков Ю.Н., Цветкова Т.Ю., Эсаулова Т.А., Черкасова В.Г., Базаева О.В.** История  
становления учения о прелимфатических путях транспорта жидкости в интерстиции. . . . . 128

---

### РЕЗОЛЮЦИЯ

---

- Ряуткина Л.А., Таранушенко Т.Е., Самойлова Ю.Г., Пилипенко О.В., Коваренко М.А.,  
Тайлакова Е.А., Санникова Л.В., Власенко Н.Ю.** Резолюция Экспертного совета по разработке  
региональной программы по ранней диагностике сахарного диабета 1 типа у детского населения  
и проведению профилактических мероприятий среди пациентов из групп риска . . . . . 160

---

## CONTENTS

---

---

### ORIGINAL RESEARCHES

---

- Veryaskina Yu.A., Kovynev I.B., Pakhomova V.V., Titov S.E., Fedorova S.S., Pospelova T.I.**  
MicroRNA as a biomarker for primary cutaneous T-cell non-Hodgkin's lymphoma . . . . . 7
- Sevostyanova O.Yu., Koval M.V., Omarbekova A.T.** Organizational aspects of outpatient medical care  
for women with uterine leiomyoma . . . . . 19
- Wadhawa S.S., Tiwari S., Agrawal S.** Long-term effectiveness of biologic therapies in moderate to severe  
psoriasis: impact on patient outcomes and quality of life . . . . . 30
- Velichko V.V., Kruglov D.S., Prokusheva D.L., Kim N.O.** Screening study of *Brunnera sibirica*  
(*Boraginaceae*): chemical composition and plant structure . . . . . 54
- Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Molokov A.V., Yakovleva I.V., Zhukov D.V.**  
ST2 as a prognostic factor for the development of osteopathic fractures in patients with chronic heart failure  
and type 2 diabetes mellitus . . . . . 67

---

### REVIEWS

---

- Ruyatkina L.A., Anmut V.M., Kovarenko M.A.** Screening, staging, and beta cell function preservation  
strategies in patients with type 1 DM. . . . . 80
- German R.V., Reshetnikova T.B., Nemchaninova O.B., Makhnovets E.N.** Cutaneous toxicity  
of antitumor therapy for hematologic malignancies: a literature review . . . . . 96
- Drobyshev V.A., Shchepankevich L.A., Belik D.V., Shekalov A.V., Abramovich S.G., Agasarov L.G.,  
Shpagina L.A., Ponomareva M.S., Karmanovskaya S.A.** Audiovisual and magnetic brain stimulation in  
rehabilitation of post-stroke cognitive impairment (literature review) . . . . . 109
- Sharikov Yu.N., Tsvetkova T.Yu., Esaulova T.A., Cherkasova V.G., Bazaeva O.V.** The history  
of the question of prelymphatic fluid transport pathways in the interstitium (literature review) . . . . . 128

---

### RESOLUTION

---

- Ruyatkina L.A., Taranushenko T.E., Samoylova Yu.G., Pilipenko O.V., Kovarenko M.A.,  
Tailakova E.A., Sannikova L.V., Vlasenko N.Yu.** Resolution of the Expert Board on the development  
of a regional program for the early diagnosis of type 1 diabetes in children and the implementation of preventive  
measures among patients at risk . . . . . 160

## МикроРНК – биомаркер первичной кожной Т-клеточной неходжкинской лимфомы

Ю.А. Веряскина<sup>1</sup>, И.Б. Ковынев<sup>2</sup>, В.В. Пахомова<sup>3</sup>, С.Е. Титов<sup>1,4</sup>, С.С. Фёдорова<sup>5</sup>,  
Т.И. Поспелова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

<sup>5</sup>ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу экстранодалных неходжкинских лимфом с первичным поражением кожи. Диагностика ТКЛК часто затруднена, поскольку в дебюте злокачественной лимфомы имеются клинические и морфологические сходства с такими неопухолевыми дерматологическими заболеваниями, как хронический экзематозный дерматит, псориаз, красный волосистой лихайд или грибковые инфекции кожи. Кроме того, в отличие от В-клеточных неходжкинских лимфом Т-клеточная опухолевая пролиферация часто не имеет специфического иммунофенотипа, маркерных хромосомных aberrаций и носит поликлональный характер, что в значительной мере осложняет использование иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов в дифференциальной диагностике. Вместе с тем в патогенезе ТКЛК участвуют как генетические, так и эпигенетические факторы, в частности, микроРНК (миРНК). **Ц е л ь .** Выявление специфического профиля миРНК опухолевого субстрата, позволяющего дифференцировать ТКЛК от доброкачественных образований кожи, а также определение роли миРНК в патогенетических механизмах развития заболевания.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени проведен анализ уровней экспрессии миРНК-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a и let-7g в 10 фиксированных формалином и залитых парафином образцах биопсии кожи пациентов с диагнозом ТКЛК, а также 10 образцах биопсии кожи пациентов с установленным диагнозом псориаза и 20 образцах биопсии кожи пациентов с установленными диагнозом экземы, составляющих контрольную группу доброкачественных образований.

**Р е з у л ь т а т ы .** Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК в опухолевых (ТКЛК) и доброкачественных образцах показал статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a и увеличение уровней экспрессии миРНК-146a и let-7g в опухолевых образцах ( $p < 0,05$ ). ROC-анализ показал, что let-7g и комплексный биомаркер, являющийся отношением уровней экспрессии миРНК-203a/миРНК-146a, являются высокочувствительными и специфичными маркерами для диагностики ТКЛК.

**З а к л ю ч е н и е .** Анализ уровней экспрессии миРНК может быть перспективным инструментом для дифференциальной диагностики дерматотропных Т-клеточных лимфоидных гемобластозов и негемопоэтических болезней кожи.

**Ключевые слова:** микроРНК, первичные кожные Т-клеточные лимфомы, неходжкинские лимфомы.

**Образец цитирования:** Веряскина Ю.А., Ковынев И.Б., Пахомова В.В., Титов С.Е., Фёдорова С.С., Поспелова Т.И. МикроРНК – биомаркер первичной кожной Т-клеточной неходжкинской лимфомы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-7-18

Поступила в редакцию 05.08.2025  
Прошла рецензирование 18.08.2025  
Принята к публикации 26.08.2025

Автор, ответственный за переписку  
Веряскина Юлия Андреевна: ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН». 630090, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8/2.  
E-mail: microrna@inbox.ru

Received 05.08.2025  
Revised 18.08.2025  
Accepted 26.08.2025

Corresponding author  
Yulia A. Veryaskina: Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2, Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia.  
E-mail: microrna@inbox.ru

## MicroRNA as a biomarker for primary cutaneous T-cell non-Hodgkin's lymphoma

Yu.A. Veryaskina<sup>1</sup>, I.B. Kovynev<sup>2</sup>, V.V. Pakhomova<sup>3</sup>, S.E. Titov<sup>1,4</sup>, S.S. Fedorova<sup>2</sup>, T.I. Pospelova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup>Vector-Best, JSC, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup>State Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are a heterogeneous group of extranodal non-Hodgkin's lymphomas with primary skin involvement. The diagnosis of CTCL is often challenging because, in the early stages, malignant lymphoma can have clinical and morphological features that are similar to benign dermatological conditions such as chronic eczematous dermatitis, psoriasis, pityriasis rubra pilaris, or fungal skin infections. Additionally, unlike B-cell non-Hodgkin's lymphomas, T-cell tumor proliferation often lacks specific immunophenotypic markers, characteristic chromosomal aberrations and tends to be polyclonal, which significantly complicates the use of immunohistochemical and molecular genetic methods in differential diagnosis. However, both genetic and epigenetic factors, microRNAs (miRNAs) in particular, are involved in the pathogenesis of CTCL.

**Aim.** To identify a specific miRNA profile of the tumor substrate that can differentiate CTCL from benign skin lesions and determine their role in the pathogenetic mechanisms of disease development.

**Materials and methods.** Using real-time reverse transcription polymerase chain reaction levels of expression of miRNAs-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a, and let-7g were analyzed in 10 formalin-fixed paraffin-embedded skin biopsy samples from patients with CTCL, 10 skin biopsy samples from patients with psoriasis, and 20 skin biopsy samples from patients with eczema.

**Results.** Comparative analysis of miRNA expression levels between CTCL and benign skin samples showed a statistically significant decrease in the miRNA-203a expression and an increase in the miRNA-146a and let-7g expression in tumor samples ( $p < 0,05$ ). ROC analysis demonstrated that the let-7g level and the composite biomarker, i.e. the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a, are the highly sensitive and specific markers for CTCL diagnosis.

**Conclusion.** The analysis of miRNA expression levels serve a promising tool for the differential diagnosis of dermatotropic T-cell lymphoid hematologic malignancies and non-hematopoietic skin diseases.

**Keywords:** microRNA, primary cutaneous T-cell lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas.

**Citation example:** Veryaskina Yu.A., Kovynev I.B., Pakhomova V.V., Titov S.E., Fedorova S.S., Pospelova T.I. MicroRNA as a biomarker for primary cutaneous T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-7-18

### ВВЕДЕНИЕ

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) являются одним из наиболее распространенных в популяции типов экстранодальных неходжкинских лимфом. Среди ТКЛК выделяют вялотекущие (индолентные) подтипы, такие как грибовидный микоз (ГМ) и лимфоматоидный папулез, тогда как другие варианты протекают агрессивно и имеют неблагоприятный прогноз, в частности, синдром Сезари [1]. На ранних стадиях заболевания, которые могут длиться несколько лет, ГМ проявляется в виде плоских эритематозных пятен на коже, напоминающих воспалительные заболевания, такие как дерма-

### INTRODUCTION

Primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are one of the most common types of extranodal non-Hodgkin's lymphomas in the population. CTCL subtypes include indolent subtypes such as mycosis fungoides (MF) and lymphomatoid papulosis, while other variants are aggressive and have a poor prognosis, for example, Sezary syndrome [1]. At the early stages of the disease, which can last for several years, MF manifests as flat, erythematous patches on the skin, resembling inflammatory diseases, such as dermatitis or psoriasis. Early skin lesions contain numerous inflammatory cells, including large numbers of phenotypically normal T-cells, as well as a



тит или псориаз. Ранние поражения кожи содержат многочисленные воспалительные клетки, включая большое количество Т-клеток с нормальным фенотипом, а также небольшую популяцию дискретно располагающихся Т-лимфоцитов с аномальной морфологией и аномальным фенотипом. В настоящее время диагностика ТКЛК главным образом основывается на клинических наблюдениях, гистологических и иммуногистохимических исследованиях биоптатов кожного лоскута. К сожалению, ранняя диагностика ТКЛК является сложной из-за большого клинического, патоморфологического и иммунофенотипического сходства с доброкачественными воспалительными заболеваниями кожи [2]. На сегодняшний день этиологические факторы и молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза ТКЛК, остаются в значительной степени неизвестными, хотя их понимание важно для более точной клинической диагностики и поиска технологий лечения. Патогенез ТКЛК представляет собой многоэтапный процесс, включающий генетические и эпигенетические изменения [3]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что микроРНК (миРНК) участвуют в патогенезе ТКЛК. M.S. Bin Masroni et al. разработали панель из 9 миРНК (миРНК-1246, -663b, -150-5p, -7g-5p, -101-3p, -142-5p, -28-5p, -198, -612), способную дифференцировать различные подтипы ТКЛК от реактивных лимфатических узлов [4]. X. Shen et al. создали классификатор на основе миРНК-200b, -203, -130b, -142-3p и миРНК-155, который показал высокую информативность при дифференциальной диагностике ТКЛК от доброкачественных неопухолевых заболеваний кожи [5]. Несмотря на успехи в исследованиях, направленных на изучение роли миРНК в развитии и прогрессировании ТКЛК, стандартизированного протокола для молекулярно-генетической диагностики данного заболевания не существует.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление специфического профиля миРНК опухолевого субстрата, позволяющего дифференцировать ТКЛК от доброкачественных образований кожи, и определение их роли в механизмах развития заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Клинические образцы.** В исследование были включены 10 фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE) образцов биоптатов кожного лоскута пациентов с подтвержден-

small subpopulation of T-lymphocytes located discretely and had an abnormal morphology and abnormal phenotype. Currently, the diagnosis of CTCL is mainly based on clinical presentation, histological and immunohistochemical studies of skin biopsies. Unfortunately, early diagnosis of CTCL is difficult due to its high clinical, pathological and immunophenotypic similarities with benign inflammatory skin diseases [2]. To date, the etiologic factors and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of CTCL remain largely unknown, although their understanding is important for more accurate clinical diagnosis and search for treatment modalities. The pathogenesis of CTCL is a multistep process involving genetic and epigenetic changes [3]. Recent research data indicate that microRNAs (miRNAs) are involved in the pathogenesis of CTCL. Bin Masroni et al. presented miRNA signatures (miRNA-1246, -663b, -150-5p, -7g-5p, -101-3p, -142-5p, -28-5p, -198, -612) that can distinguish various subtypes of CTCL from reactive lymph nodes [4]. Shen et al. created a classifier based on miRNA-200b, -203, -130b, -142-3p and miRNA-155 which showed high efficacy in the differential diagnosis of CTCL from benign non-neoplastic skin diseases [5]. Despite the advances in research aimed at studying the role of miRNAs in the development and progression of CTCL, there is no standardized protocol for molecular genetic diagnosis of this disease.

## AIM OF THE RESEARCH

To identify a specific miRNA profile of the tumor substrate that allows differentiate CTCL from benign skin lesions and determine their role in the pathogenetic mechanisms of disease development.

## MATERIALS AND METHODS

**Clinical samples.** The study included 10 formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) skin biopsy samples from patients with a confirmed diagnosis of CTCL, as well as 10 skin biopsy samples from patients with a confirmed diagnosis of psoriasis, and 20 skin biopsy samples from patients with a confirmed diagnosis of eczema, which formed the control group of benign cutaneous conditions (BCC).

The biopsy samples were obtained in compliance with the requirements of Russian legislation, written informed consent was given by all patients, and the data were depersonalized. This study was approved by the Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University, protocol No. 158 dated 21.03.2024.

**Isolation of total RNA from FFPE.** A tube containing three 15-µm paraffin-embedded skin biopsy sections was deparaffinized with 1 ml of min-

ным диагнозом ТКЛК, а также 10 образцов биопсии кожи пациентов с установленным диагнозом псориаза и 20 образцов биопсии кожи пациентов с установленным диагнозом экземы, которые сформировали контрольную группу доброкачественных образований (ДО).

Материал был получен с соблюдением требований российского законодательства, от каждого пациента получено письменное информированное согласие, все данные были обезличены. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета, протокол № 158 от 21.03.2024.

**Выделение общей РНК из FFPE.** В пробирку, содержащую три парафиновых среза биоптата ткани в объеме 15 мкм, для последующей депарафинизации добавляли 1 мл минерального масла. Затем пробирку встряхивали в течение 10 с и инкубировали в термошейкере при 65 °С и 1300 об./мин в течение 2 мин. Затем образцы центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 4 мин. Надосадочную жидкость удаляли, не разрушая осадок. К осадку добавляли 1 мл 96% этанола, затем встряхивали в течение 10 с и центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 4 мин. Поверхностную жидкость над осадком удаляли, не разрушая осадок, затем добавляли 1 мл 70% этанола и центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 2 мин. Полученный осадок далее использовали для выделения нуклеиновых кислот.

К каждому образцу добавляли 600 мкл лизирующего буфера. Образцы были инкубированы в термошейкере в течение 15 мин при 65 °С. Затем был добавлен равный объем изопропанола и 10 мкл магнитного сорбента. Раствор был тщательно перемешан и выдержан при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования в течение 10 минут при 14 000 g супернатант был удален, а осадок был промыт 500 мкл 70% этанола и 300 мкл ацетона. Полученную РНК растворяли в 290 мкл деионизированной воды.

**Выбор миРНК.** На основе литературных данных был определен спектр диагностических миРНК, участвующих в регуляции нормального лимфопоэза [6, 7]. Таким образом, была сформирована панель из 8 миРНК: миРНК-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a и let-7g. Для нормализации использовали миРНК-103a, которая была подобрана на основе литературных источников [2]. Все олигонуклеотиды были синтезированы компанией «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Олигонуклеотиды были выбраны с

eral oil. The tube was then shaken for 10 s and incubated in a shaker at 65°C and 1300 rpm for 2 min. The samples were then centrifuged at 13 000–15 000 g for 4 min. A supernatant was removed without disrupting a pellet. 1 ml of 96% ethanol was added to the pellet, shaken for 10 s, and centrifuged at 13 000–15 000 g for 4 min. The supernatant above the pellet was removed without destroying the pellet, then 1 ml of 70% ethanol was added and the mixture was centrifuged at 13 000–15 000 g for 2 min. The cell pellet obtained was then used to isolate nucleic acids.

Each sample was supplemented with 600 µl of lysis buffer. The samples were incubated in a shaker for 15 min at 65°C. An equal volume of isopropanol and 10 µl of magnetic sorbent were then added. The solution was mixed thoroughly and kept at room temperature for 5 min. After centrifugation for 10 min at 14 000 g, the supernatant was removed and the pellet was washed with 500 µl of 70% ethanol and 300 µl of acetone. The RNA obtained was dissolved in 290 µl of deionized water.

**Selection of miRNAs.** Based on the literature data, the spectrum of diagnostic miRNAs involved in the regulation of normal lymphopoiesis was determined [6, 7]. Thus, a panel of 8 miRNAs was created: miRNA-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a and let-7g. For normalization, miRNA-103a was used, which was selected based on data of the literature [2]. All oligonucleotides were synthesized by Vector-Best (Novosibirsk, Russia). Oligonucleotides were selected using the PrimerQuest tool (<https://eu.idtdna.com/>). The E value varied in the range of 92,6–99,7% depending on the system used.

**Reverse transcription (RT).** For complementary DNA (cDNA) synthesis, reverse transcription was performed in a volume of 30 µl. A reaction mixture contained 3 µl of RNA sample and RT buffer solution with a RT primer (Vector-Best, Russia). The concentration of the total RNA was in the range of 143–196 ng/µl; the optical density 260/280 and 260/230 were  $\geq 1,9$  and  $\geq 1,5$ , respectively. The reaction mixture was incubated at 16°C for 15 min, then at 42°C for 15 min, after which heat inactivation was performed at 95°C for 2 min.

**Real-time polymerase chain reaction (PCR).** miRNA expression was measured by real-time PCR using a CFX96 detection system (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). The total volume of each reaction mixture was 30 µl; the reaction mixture contained 3 µl of cDNA, 1 buffer for PCR (Vector-Best, Russia), 0,5 µl of each primer, and 0,25 µl

помощью инструмента PrimerQuest (<https://eu.idtdna.com/>). Значение E варьировалось в диапазоне 92,6–99,7 % в зависимости от используемой системы.

**Обратная транскрипция (ОТ).** Для синтеза комплементарной ДНК (кДНК) обратную транскрипцию проводили в объеме 30 мкл. Реакционная смесь содержала 3 мкл образца РНК и буферный раствор ОТ с праймером ОТ («Вектор-Бест», Россия). Концентрация общей РНК находилась в диапазоне 143–196 нг/мкл; оптическая плотность 260/280 и 260/230 составляла  $\geq 1,9$  и  $\geq 1,5$  соответственно. Реакционную смесь инкубировали при 16 °C в течение 15 мин, затем при 42 °C в течение 15 мин, после чего проводили тепловую инактивацию при 95 °C в течение 2 мин.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени.** Экспрессию миРНК оценивали методом ПЦР в реальном времени с использованием системы детекции CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, США). Общий объем каждой реакционной смеси составлял 30 мкл; реакционная смесь содержала 3 мкл кДНК, 1 ПЦР-буфер («Вектор-Бест», Россия), 0,5 мкл каждого праймера и 0,25 мкл зонда с двойной меткой. Протокол ПЦР был следующим: инкубация при 50 °C в течение 2 мин, затем предварительная денатурация при 94 °C в течение 2 мин, затем 50 циклов денатурации (94 °C в течение 10 с), отжига и удлинения (60 °C в течение 20 с).

**Статистический анализ.** Анализ был выполнен с использованием *U* критерия Манна – Уитни на программной платформе Statistica v13.1. Значения *p* менее 0,05 считались статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК образцов ТКЛК и ДО.** Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК образцов ТКЛК и ДО показал статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a и увеличение уровней экспрессии миРНК-146a и let-7g в опухолевых образцах ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Далее для миРНК-203a, миРНК-146a и let-7g проведен ROC-анализ в двух выбранных когортах. В табл. 2 представлены значения AUC, чувствительности и специфичности тестируемых биомаркеров. Результаты показывают, что высокочувствительными и специфичными маркерами для диагностики первичной ТКЛК являются let-7g и комплексный биомаркер, представляющий собой

of a dual-labeled probe. The PCR protocol was as follows: incubation at 50°C for 2 min, then pre-denaturation at 94°C for 2 min, then 50 cycles of denaturation (94°C for 10 s), annealing, and extension (60°C for 20 s).

**Statistical analysis.** The analysis was performed using the Mann-Whitney *U* test on the Statistica v13.1 platform. *P* values less than 0,05 were considered statistically significant.

## RESULTS

**Comparative analysis of miRNA expression levels between CTCL and BCC samples** showed a statistically significant decrease in the expression level of miRNA-203a and an increase in the expression levels of miRNA-146a and let-7g in tumor samples ( $p < 0,05$ ) (Table 1).

Next, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed for miRNA-203a, miRNA-146a, and let-7g in two selected cohorts. Table 2 presents the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity values of the studied biomarkers. The results show that the let-7g expression level and the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a are highly sensitive and specific markers for the diagnosis of primary CTCL. Fig. 1 demonstrates the ROC curves for let-7g and the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a.

**Analysis of miRNA target genes.** It is known that the development of the tumor process is accompanied by continuous cell division. Cell division, in turn, is tightly regulated by cell cycle control mechanisms [8]. miRNAs play an important role in many biological processes, including cell cycle control [9]. Next, we conducted a bioinformatic analysis for identifying the role of the studied miRNAs in cell cycle control using DIANA-miRPath v4.0 r which is a platform for analyzing miRNA and RNA templates interaction and determining the participation of miRNAs in biological pathways (<http://www.microrna.gr/miRPathv4>) [10]. The analysis showed that miRNA-203a, miRNA-146a and let-7g together regulate 44 target genes involved in cell cycle control (Table 3).

## DISCUSSION

Despite the significant progress in the development of new methods in cancer diagnostics and treatment, such as targeted therapy, oncosurgery and radiation therapy, control of tumor progression at the cellular level continues to be a serious problem in global medicine.

The comparative analysis of miRNA expression levels in CTCL and benign skin condition

**Таблица 1.** Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК образцов Т-клеточных лимфом кожи и доброкачественных образований

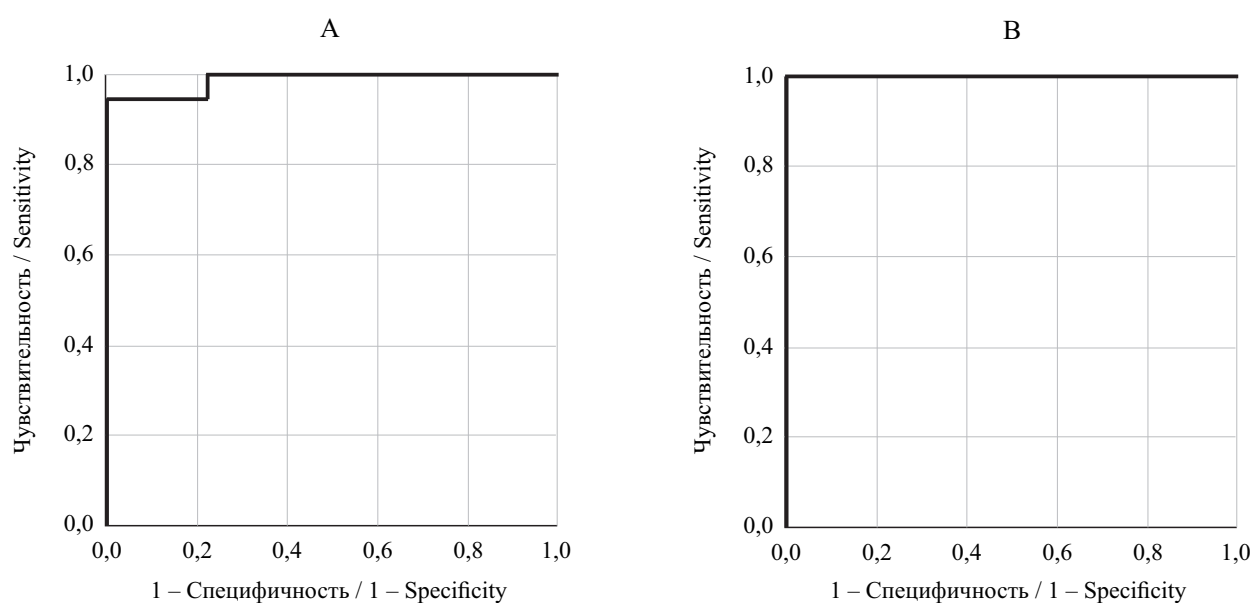
**Table 1.** Comparative analysis of miRNA expression levels in samples of cutaneous T-cell lymphomas and benign cutaneous conditions

миРНК / MiRNA	Различие уровней экспрессии Difference in expression levels	p
миРНК-203a / miRNA-203a	-5,23	0,000273
миРНК-146a / miRNA-146a	1,98	0,003544
let-7g	2,33	0,0000001
миРНК-125b / miRNA-125b	-1,09	0,939709
миРНК-126 / miRNA-126	1,23	0,252532
миРНК-145 / miRNA-145	-1,08	0,742944
миРНК-23a / miRNA-23a	1	1,000000
миРНК-99a / miRNA-99a	1,66	0,297895

**Таблица 2.** Значения AUC, чувствительности и специфичности для миРНК при дифференциальной диагностике Т-клеточных лимфом кожи и доброкачественных образований

**Table 2.** AUC, sensitivity and specificity values for miRNA in the differential diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas and benign cutaneous conditions

миРНК / miRNA	AUC	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
миРНК-146a / miRNA -146a	0,84	77	88
миРНК-203a / miRNA -203a	0,9	88	88
миРНК-203a/миРНК-146a miRNA-203a/ miRNA-146a	0,98	94	88
let-7g	1	100	88



**Рис. 1.** ROC-кривые для миРНК-203a/миРНК-146a (А) и let-7g (В) при дифференциальной диагностике Т-клеточных лимфом кожи и доброкачественных образований

**Fig. 1.** ROC curves for miRNA-203a/miRNA-146a ratio (A) and let-7g (B) in the differential diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas and benign cutaneous conditions



**Таблица 3.** Список генов-мишеней миРНК, участвующих в регуляции клеточного цикла  
**Table 3.** List of miRNA target genes involved in cell cycle regulation

миРНК / miRNA	Гены-мишени / Target genes
миРНК-203a / miRNA-203a	<i>CDC14A, CUL1, GSK3B, MDM2, MYC, PRKDC, RB1, RBL2, SMAD4, YWHAB, YWHAQ</i>
миРНК-146a / miRNA-146a	<i>ABL1, CCNB1, CDC23, CDC25A, CDC25B, GSK3B, MDM2, PRKDC, RBL1, SMAD4</i>
let-7g	<i>ANAPC13, CCNA2, CCND1, CCND2, CCNE2, CDC27, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1A, CDKN1B, CUL1, E2F3, E2F4, E2F5, ESPL1, HDAC2, MAD2L1, MCM3, MCM6, MDM2, ORC2, PCNA, PRKDC, RB1, RBL2, SKP2, SMC1A, TP53, WEE1, YWHAH, YWHAG, YWHAZ</i>

соотношение уровней экспрессии миРНК-203a/миРНК-146a. На рис. 1 показаны ROC-кривые для let-7g и миРНК-203a/миРНК-146a.

#### **Анализ генов-мишеней миРНК.**

Известно, что развитие опухолевого процесса сопровождается непрерывным делением клеток. Деление клеток, в свою очередь, строго регулируется механизмами контроля клеточного цикла [8]. МиРНК играют важную роль во многих биологических процессах, включая контроль клеточного цикла [9]. Далее мы провели биоинформатический анализ, направленный на выявление роли исследуемых миРНК в контроле клеточного цикла, с использованием ресурса DIANA-miRPath v4.0, который представляет собой платформу аналитики взаимодействия миРНК – матричных РНК и определения участия миРНК в биологических путях (<http://www.microrna.gr/miRPathv4>) [10]. Анализ показал, что миРНК-203a, миРНК-146a и let-7g суммарно регулируют 44 гена-мишени, участвующих в контроле клеточного цикла (табл. 3).

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Несмотря на значительный прогресс в направлении разработки новых методов диагностики и лечения рака, таких как таргетная терапия, онкохирургия и лучевая терапия, циторедуктивный контроль опухолевой прогрессии продолжает оставаться серьезной проблемой мировой медицины.

Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК в образцах ТКЛК и ДО показал статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a и увеличение уровней экспрессии миРНК-146a и let-7g в опухолевых образцах ( $p < 0,05$ ) в сравнении с биоптатами кожного лоскута при неопухолевых болезнях кожи.

Let-7 была одной из первых миРНК, обнаруженных у нематоды *Caenorhabditis (C.) elegans*. В отличие от *C. elegans*, у высших животных есть несколько изоформ let-7, а именно let-7a, -7b, -7c, -7d, -7e, -7f, -7g, -7h, -7i [11]. Наличие высо-

showed a statistically significant decrease in the expression level of miRNA-203a and an increase in the expression levels of miRNA-146a and let-7g in tumor samples ( $p < 0,05$ ) compared to benign skin samples.

Let-7 was one of the first miRNA discovered in the nematode *Caenorhabditis (C.) elegans*. Unlike *C. elegans*, higher animals have several let-7 isoforms, namely let-7a, -7b, -7c, -7d, -7e, -7f, -7g, -7h, -7i [11]. The high level of evolutionary conservation from nematode to humans suggests that they may play important and potentially similar roles in biological processes in different organisms. Aberrant expression of miRNAs is observed in various diseases, including cancer. For example, members of the let-7 family can operate as both oncogenes and tumor suppressors, and they have proven themselves as potential diagnostic and prognostic markers, as well as therapeutic targets for cancer treatment [12]. In particular, let-7g acts as a tumor suppressor and a predictive biomarker of chemoresistance in epithelial ovarian cancer [13]. Another study reported an important role of let-7g in the pathogenesis of colorectal cancer and the possibility of its use as a potential therapeutic target [14]. The role of the let-7 family in normal development and differentiation of lymphoid cells has been repeatedly shown [15]. Wells et al. emphasize the important role of the let-7 family in maintaining the naïve phenotype and differentiation of CD8+ T lymphocytes [16]. Obviously, changes in the levels of let-7 expression can contribute to the disruption of normal hematopoiesis and, as a consequence, development of hematological tumors. Mazan-Mamczarz et al. note let-7g among the biomarkers that correlate with survival in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [17]. Poliseno et al. published data indicating the involvement of let-7g in the pathogenesis of melanoma [18].

MiRNA-203a is associated with various types of tumors, acting as both an oncogene and a tumor suppressor [19–21]. With regard to hematologic malignancies, it has been shown miRNA-203a is a



кого уровня эволюционной консервативности от нематоды до человека указывает на то, что они могут играть важную и потенциально схожую роль в биологических процессах разных организмов. Аберрантная экспрессия миРНК наблюдается при различных заболеваниях, включая рак. Например, члены семейства let-7 могут выполнять функции как онкогенов, так и супрессоров опухолей, при этом они зарекомендовали себя в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров, а также в качестве терапевтических мишеней для лечения злокачественных новообразований [12]. В частности, let-7g действует как супрессор опухоли и предиктивный биомаркер химиорезистентности при эпителиальном раке яичников [13]. В другой работе сообщается о важной роли let-7g в патогенезе колоректального рака и возможности ее использования в качестве потенциальной терапевтической мишени [14]. Неоднократно показана роль семейства let-7 в нормальном развитии и дифференцировке лимфоидных клеток [15]. А.С. Wells et al. подчеркивают важную роль семейства let-7 в поддержании наивного фенотипа и дифференцировке CD8+ Т-лимфоцитов [16]. Очевидно, что изменения уровней экспрессии let-7 может способствовать нарушению нормального гемопоэза и, как следствие, развитию гематологических опухолей. К. Mazan-Mamczarz et al. отмечают let-7g в числе биомаркеров, коррелирующих с выживаемостью при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДБККЛ) [17]. L. Poliseno et al. опубликовали данные, указывающие на участие let-7g в патогенезе меланомы [18].

МиРНК-203a ассоциируется с различными типами опухолей, выполняя роль как онкогена, так и супрессора опухолей [19–21]. В отношении гематологических опухолей было показано, что миРНК-203a является частью регуляторных сетей генов, участвующих в развитии ДБККЛ и хронического миелоидного лейкоза [22, 23]. О.И. Petriv et al. отмечают роль миРНК-203 в иерархии нормального гемопоэза, в частности, в регуляции ранней стадии дифференцировки гемопоэтических клеток [24]. Изменения уровней экспрессии миРНК на различных этапах дифференцировки лимфоцитов способствует развитию патологий кроветворения. Мы наблюдали статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a более чем в 5 раз ( $p < 0,05$ ). U. Ralfkiaer et al. ранее также показали снижение уровня миРНК-203a при ТКЛК и включили данную миРНК в состав

part of the regulatory gene networks involved in the development of DLBCL and chronic myeloid leukemia [22, 23]. Petriv et al. report the role of miRNA-203 in the hematopoietic hierarchy, in particular, in the regulation of early differentiation of hematopoietic cells [24]. Changes in miRNA expression levels at various stages of lymphocyte differentiation contribute to the development of hematopoietic disorders. We revealed a statistically significant decrease in the expression level of miRNA-203a by more than 5 times ( $p < 0,05$ ). Ralfkiaer et al. previously also showed a decrease in the level of miRNA-203a in CTCL and included this miRNA in a classifier, which allows differentiating CTCL from benign skin diseases with an accuracy of more than 90% [2]. It is worth noting that in our study we showed for the first time that the use of a combined biomarker, the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a expression levels, allows increasing the sensitivity of CTCL diagnostics.

MiRNA-146a is often overexpressed in malignant tumors and correlates with many pathological and physiological changes in cancer cells [25]. The role of miRNA-146a has been studied in detail in the context of regulation of normal and malignant hematopoiesis [26]. In particular, miRNA-146a is involved in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome and DLBCL [26, 27]. The role of miRNA-146a in the pathogenesis of atopic dermatitis and skin melanoma is reported [28, 29]. Di Raimondo et al. showed an upregulated expression of miRNA-146a and miRNA-21 in large cell transformation of MF [30]. Papadaki et al. identified miRNA-142, miRNA-146a and miRNA-155 as diagnostic markers of CTCL [31]. We also showed an increase in the miRNA-146a expression in CTCL ( $p < 0,05$ ), but concluded that the combined biomarker, rather than individual miRNAs, has the highest sensitivity in diagnosing CTCL.

MF is the most common type of CTCL, accounting for about 50% of all CTCL. Differential diagnosis of early MF and inflammatory dermatitis is a challenging task even for an experienced dermatologist. In a review by Wen et al., the possibility of using miR-93, -146a, -146b, -342, -16, -181, -205, and miR-203 as highly specific molecular markers of MF is emphasized [32]. Manso et al. showed the expression levels of miR-26a, -222, -181a, and miR-146a significantly different in groups of patients with tumor and inflammatory skin conditions of infectious or autoimmune genesis [33]. Our findings also highlight the significance of miRNA-146a and miRNA-203a as biomarkers for CTCL, and furthermore, for the first time show the potential of using let-7g and the combined

классификатора, позволяющего с точностью более чем 90 % дифференцировать ТКЛК от доброкачественных заболеваний кожи [2]. Стоит отметить, что в данной работе мы впервые показали, что использование комплексного биомаркера, являющегося отношением уровней экспрессии миРНК-203а/миРНК-146а, позволяет увеличить чувствительность диагностики ТКЛК.

МиРНК-146а часто характеризуется повышенной экспрессией в злокачественных опухолях и коррелирует со многими патологическими и физиологическими изменениями в раковых клетках [25]. Роль миРНК-146а достаточно подробно изучена в контексте регуляции нормального и злокачественного кроветворения [26]. В частности, миРНК-146а участвует в патогенезе миелодиспластического синдрома и ДБКЛ [26, 27]. Отмечается роль миРНК-146а в патогенезе атопического дерматита и меланомы кожи [28, 29]. С. Di Raimondo et al. показали увеличение уровней экспрессии миРНК-146а и миРНК-21 при крупноклеточной трансформации ГМ [30]. М. Papadaki et al. определили миРНК-142, миРНК-146а и миРНК-155 в качестве диагностических маркеров ТКЛК [31]. Мы также показали увеличение экспрессии миРНК-146а при ТКЛК ( $p < 0,05$ ), однако сделали вывод, что наибольшей чувствительностью при диагностике ТКЛК обладает комплексный биомаркер, а не отдельные миРНК.

ГМ является наиболее распространенным типом ТКЛК, на долю которого приходится около 50 % всех ТКЛК. Дифференциальная диагностика раннего ГМ и воспалительного дерматита является сложной задачей даже для опытного врача-дерматолога. В обзоре Р. Wen et al. подчеркивается возможность использования miR-93, -146a, -146b, -342, -16, -181, -205 и miR-203 в качестве высокоспецифичных молекулярных маркеров ГМ [32]. В работе R. Manso et al. показано, что уровни экспрессии miR-26a, -222, -181a и miR-146a достоверно отличались в группах пациентов с опухолевыми и воспалительными состояниями кожи инфекционного или аутоиммунного генеза [33]. В нашей работе также отмечается значимость миРНК-146а и миРНК-203а в качестве биомаркеров ТКЛК, и, кроме того, впервые показана перспектива использования let-7g и комплексного биомаркера миРНК-203а/миРНК-146а для диагностики ТКЛК.

Предполагается, что раковые клетки приобретают свойство неконтролируемой пролиферативной активности и что для трансформации нор-

biomarker, the miRNA-203a/miRNA-146a ratio, for the diagnosis of CTCL.

It is assumed that cancer cells acquire the property of uncontrolled proliferation, and that the transformation of health cell into cancer cell most, if not all, cell cycle checkpoints need to be defective [8]. Oncogenic miRNAs can promote cell cycle entry, while suppressor miRNAs can also cause its arrest by downregulating many positive regulators of the cell cycle [34]. Bioinformatic analysis revealed that miRNA-203a, miRNA-146a, and let-7g unitedly regulate the expression of 44 genes involved in cell cycle control, confirming the possible role of a trigger in the development of different tumors and CTCL in particular.

## CONCLUSION

Analysis of miRNA expression levels may be a promising tool for the differential diagnosis between dermatotropic T-cell lymphoid hematological malignancies and non-hematologic skin diseases. Further studies and validation of the identified CTCL biomarkers in larger cohorts are needed.

**Funding.** The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 24-25-20059 and the Ministry of Science and Innovation Policy of the Novosibirsk region under agreement No. p-76.

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

мальной клетки в раковую необходимо нарушение большинства, если не всех, контрольных точек клеточного цикла [8]. Онкогенные миРНК могут способствовать началу клеточного цикла, с другой стороны, миРНК-супрессоры могут вызывать и его остановку, подавляя экспрессию множества компонентов, регулирующих клеточный цикл [34]. Биоинформатический анализ позволил определить, что миРНК-203а, миРНК-146а и let-7g суммарно регулируют экспрессию 44 генов, участвующих в контроле клеточного цикла, подтверждая возможную роль триггерного фактора для развития опухолей различной локализации и ТКЛК, в частности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ уровней экспрессии миРНК может быть перспективным инструментом для дифференциальной диагностики дерматотропных Т-клеточных лимфоидных гемобластозов и негемопозитических

болезней кожи. Необходимы дальнейшие исследования и валидация выявленных биомаркеров ТКЛК на более крупных когортах.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда

№ 24-25-20059 и Министерства науки и инновационной политики Новосибирской области по соглашению № р-76.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yu X., Li Z., Liu J. MiRNAs in primary cutaneous lymphomas // *Cell Prolif.* 2015;48(3):271-277. DOI: 10.1111/cpr.12179.
2. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N. et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) // *Blood.* 2011;118(22):5891-5900. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382.
3. Walia R., Yeung C.C.S. An update on molecular biology of cutaneous T cell lymphoma // *Front. Oncol.* 2020;9:1558. DOI: 10.3389/fonc.2019.01558.
4. Bin Masroni M.S., Ling Eng G.W., Jeon A.J. et al. MicroRNA expression signature as a biomarker in the diagnosis of nodal T-cell lymphomas // *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):48. DOI: 10.1186/s12935-024-03226-3.
5. Shen X., Wang B., Li K. et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma // *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(9):2024-2032. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
6. Crisafulli L., Ficara F. Micro-RNAs: A safety net to protect hematopoietic stem cell self-renewal // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2022;13(3):e1693. DOI: 10.1002/wrna.1693.
7. Nassiri S.M., Ahmadi Afshar N., Almasi P. Insight into microRNAs' involvement in hematopoiesis: current standing point of findings // *Stem Cell Res. Ther.* 2023;14(1):282. DOI: 10.1186/s13287-023-03504-3.
8. Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R.A.M. Cell cycle control in cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(1):74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
9. Chivukula R.R., Mendell J.T. Circular reasoning: microRNAs and cell-cycle control // *Trends Biochem. Sci.* 2008;33(10):474-481. DOI: 10.1016/j.tibs.2008.06.008.
10. Tastsoglou S., Skoufos G., Miliotis M. DIANA-miRPath v4.0: expanding target-based miRNA functional analysis in cell-type and tissue contexts // *Nucleic Acids Res.* 2023;51(W1):W154-W159. DOI: 10.1093/nar/gkad431.
11. Lee H., Han S., Kwon C.S. et al. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications // *Protein Cell.* 2016;7(2):100-113. DOI: 10.1007/s13238-015-0212-y.
12. Chirshv E., Oberg K.C., Ioffe Y.J. et al. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer // *Clin. Transl. Med.* 2019;8(1):24. DOI: 10.1186/s40169-019-0240-y.
13. Biamonte F., Santamaria G., Sacco A. et al. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer // *Sci. Rep.* 2019;9(1):5668. DOI: 10.1038/s41598-019-42221-x.
14. Chang C.M., Wong H.S., Huang C.Y. et al. Functional effects of let-7g expression in colon cancer metastasis // *Cancers (Basel).* 2019;11(4):489. DOI: 10.3390/cancers11040489.

## REFERENCES

1. Yu X., Li Z., Liu J. MiRNAs in primary cutaneous lymphomas. *Cell Prolif.* 2015;48(3):271-277. DOI: 10.1111/cpr.12179.
2. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N. et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2011;118(22):5891-5900. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382.
3. Walia R., Yeung C.C.S. An update on molecular biology of cutaneous T cell lymphoma. *Front. Oncol.* 2020;9:1558. DOI: 10.3389/fonc.2019.01558.
4. Bin Masroni M.S., Ling Eng G.W., Jeon A.J. et al. MicroRNA expression signature as a biomarker in the diagnosis of nodal T-cell lymphomas. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):48. DOI: 10.1186/s12935-024-03226-3.
5. Shen X., Wang B., Li K. et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(9):2024-2032. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
6. Crisafulli L., Ficara F. Micro-RNAs: A safety net to protect hematopoietic stem cell self-renewal. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2022;13(3):e1693. DOI: 10.1002/wrna.1693.
7. Nassiri S.M., Ahmadi Afshar N., Almasi P. Insight into microRNAs' involvement in hematopoiesis: current standing point of findings. *Stem Cell Res. Ther.* 2023;14(1):282. DOI: 10.1186/s13287-023-03504-3.
8. Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R.A.M. Cell cycle control in cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(1):74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
9. Chivukula R.R., Mendell J.T. Circular reasoning: microRNAs and cell-cycle control. *Trends Biochem. Sci.* 2008;33(10):474-481. DOI: 10.1016/j.tibs.2008.06.008.
10. Tastsoglou S., Skoufos G., Miliotis M. DIANA-miRPath v4.0: expanding target-based miRNA functional analysis in cell-type and tissue contexts. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(W1):W154-W159. DOI: 10.1093/nar/gkad431.
11. Lee H., Han S., Kwon C.S. et al. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications. *Protein Cell.* 2016;7(2):100-113. DOI: 10.1007/s13238-015-0212-y.
12. Chirshv E., Oberg K.C., Ioffe Y.J. et al. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer. *Clin. Transl. Med.* 2019;8(1):24. DOI: 10.1186/s40169-019-0240-y.
13. Biamonte F., Santamaria G., Sacco A. et al. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5668. DOI: 10.1038/s41598-019-42221-x.
14. Chang C.M., Wong H.S., Huang C.Y. et al. Functional effects of let-7g expression in colon cancer metastasis. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):489. DOI: 10.3390/cancers11040489.



15. Boyerinas B., Park S.M., Hau A. et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010;17(1):F19- F36. DOI: 10.1677/ERC-09-0184.
16. Wells A.C., Daniels K.A., Angelou C.C. et al. Modulation of let-7 miRNAs controls the differentiation of effector CD8 T cells // *eLife*. 2017;6:e26398. DOI: 10.7554/eLife.26398.
17. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) // *Leuk. Res.* 2013 ;37(11):1420-1428. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
18. Polisenio L., Haimovic A., Segura M.F. et al. Histology-specific microRNA alterations in melanoma // *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(7):1860-1868. DOI: 10.1038/jid.2011.451.
19. Yang H., Wang L., Tang X. et al. miR-203a suppresses cell proliferation by targeting E2F transcription factor 3 in human gastric cancer // *Oncol. Lett.* 2017;14(6):7687-7690. DOI: 10.3892/ol.2017.7199.
20. Chen L., Gao H., Liang J. et al. miR-203a-3p promotes colorectal cancer proliferation and migration by targeting PDE4D // *Am. J. Cancer Res.* 2018;8(12):2387-2401.
21. Entezari M., Soltani B.M., Sadeghizadeh M. MicroRNA-203a inhibits breast cancer progression through the PI3K/Akt and Wnt pathways // *Sci. Rep.* 2024;14(1):4715. DOI: 10.1038/s41598-024-52940-5.
22. Wang K., Xu Z., Wang N. et al. MicroRNA and gene networks in human diffuse large B-cell lymphoma // *Oncol. Lett.* 2014;8(5):2225-2232. DOI: 10.3892/ol.2014.2438.
23. He J., Han Z., An Z. et al. The miR-203a regulatory network affects the proliferation of chronic myeloid leukemia K562 cells // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:616711. DOI: 10.3389/fcell.2021.616711.
24. Petriv O.I., Kuchenbauer F., Delaney A.D. et al. Comprehensive microRNA expression profiling of the hematopoietic hierarchy // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107(35):15443-15448. DOI: 10.1073/pnas.1009320107.
25. Kookli K., Soleimani K.T., Amr E.F. et al. Role of microRNA-146a in cancer development by regulating apoptosis // *Pathol. Res. Pract.* 2024;254:155050. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155050.
26. Zhao J.L., Starczynowski D.T. Role of microRNA-146a in normal and malignant hematopoietic stem cell function // *Front. Genet.* 2014;5:219. DOI: 10.3389/fgene.2014.00219.
27. Li Y., Wang X., Yang K. MicroRNA-146a inhibits progression and immune evasion in diffuse large B-cell lymphomas by targeting programmed cell death ligand 1 // *Iran J. Immunol.* 2025;22(1):34-46. DOI: 10.22034/iji.2025.104027.2874.
28. Yan F., Meng W., Ye S. et al. MicroRNA 146a as a potential regulator involved in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Mol. Med. Rep.* 2019;20(5):4645-4653. DOI: 10.3892/mmr.2019.10695.
29. Naddeo M., Broseghini E., Venturi F. et al. Association of miR-146a-5p and miR-21-5p with prognostic features in melanomas // *Cancers (Basel).* 2024;16(9):1688. DOI: 10.3390/cancers16091688.
30. Di Raimondo C., Han Z., Su C. et al. Identification of a distinct miRNA regulatory network in the tumor micro-
15. Boyerinas B., Park S.M., Hau A. et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010;17(1):F19- F36. DOI: 10.1677/ERC-09-0184.
16. Wells A.C., Daniels K.A., Angelou C.C. et al. Modulation of let-7 miRNAs controls the differentiation of effector CD8 T cells. *eLife*. 2017;6:e26398. DOI: 10.7554/eLife.26398.
17. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leuk. Res.* 2013;37(11):1420-1428. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
18. Polisenio L., Haimovic A., Segura M.F. et al. Histology-specific microRNA alterations in melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(7):1860-1868. DOI: 10.1038/jid.2011.451.
19. Yang H., Wang L., Tang X. et al. miR-203a suppresses cell proliferation by targeting E2F transcription factor 3 in human gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2017;14(6):7687-7690. DOI: 10.3892/ol.2017.7199.
20. Chen L., Gao H., Liang J. et al. miR-203a-3p promotes colorectal cancer proliferation and migration by targeting PDE4D. *Am. J. Cancer Res.* 2018;8(12):2387-2401.
21. Entezari M., Soltani B.M., Sadeghizadeh M. MicroRNA-203a inhibits breast cancer progression through the PI3K/Akt and Wnt pathways. *Sci. Rep.* 2024;14(1):4715. DOI: 10.1038/s41598-024-52940-5.
22. Wang K., Xu Z., Wang N. et al. MicroRNA and gene networks in human diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol. Lett.* 2014;8(5):2225-2232. DOI: 10.3892/ol.2014.2438.
23. He J., Han Z., An Z. et al. The miR-203a regulatory network affects the proliferation of chronic myeloid leukemia K562 cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:616711. DOI: 10.3389/fcell.2021.616711.
24. Petriv O.I., Kuchenbauer F., Delaney A.D. et al. Comprehensive microRNA expression profiling of the hematopoietic hierarchy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107(35):15443-15448. DOI: 10.1073/pnas.1009320107.
25. Kookli K., Soleimani K.T., Amr E.F. et al. Role of microRNA-146a in cancer development by regulating apoptosis. *Pathol. Res. Pract.* 2024;254:155050. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155050.
26. Zhao J.L., Starczynowski D.T. Role of microRNA-146a in normal and malignant hematopoietic stem cell function. *Front. Genet.* 2014;5:219. DOI: 10.3389/fgene.2014.00219.
27. Li Y., Wang X., Yang K. MicroRNA-146a inhibits progression and immune evasion in diffuse large B-cell lymphomas by targeting programmed cell death ligand 1. *Iran J. Immunol.* 2025;22(1):34-46. DOI: 10.22034/iji.2025.104027.2874.
28. Yan F., Meng W., Ye S. et al. MicroRNA 146a as a potential regulator involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(5):4645-4653. DOI: 10.3892/mmr.2019.10695.
29. Naddeo M., Broseghini E., Venturi F. et al. Association of miR-146a-5p and miR-21-5p with prognostic features in melanomas. *Cancers (Basel).* 2024;16(9):1688. DOI: 10.3390/cancers16091688.
30. Di Raimondo C., Han Z., Su C. et al. Identification of a distinct miRNA regulatory network in the tumor

- environment of transformed mycosis fungoides // *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5854. DOI: 10.3390/cancers13225854.
31. Papadaki M., Bourdakou M.M., Piperi C. et al. Diagnostic and therapeutic impact of miR-142, miR-146a, and miR-155 on cutaneous T-cell lymphoma // *Eur. J. Dermatol.* 2025;35(3):174-191. DOI: 10.1684/ejd.2025.4887.
  32. Wen P., Xie Y., Wang L. The role of microRNA in pathogenesis, diagnosis, different variants, treatment and prognosis of mycosis fungoides // *Front. Oncol.* 2021;11:752817. DOI: 10.3389/fonc.2021.752817.
  33. Manso R., Martínez-Magunacelaya N., Eraña-Tomás I. et al. Mycosis fungoides progression could be regulated by microRNAs // *PLoS One*. 2018;13(6):e0198477. DOI: 10.1371/journal.pone.0198477.
  34. Bueno M.J., Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1812(5):592-601. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.02.002.
- microenvironment of transformed mycosis fungoides. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5854. DOI: 10.3390/cancers13225854.
31. Papadaki M., Bourdakou M.M., Piperi C. et al. Diagnostic and therapeutic impact of miR-142, miR-146a, and miR-155 on cutaneous T-cell lymphoma. *Eur. J. Dermatol.* 2025;35(3):174-191. DOI: 10.1684/ejd.2025.4887.
  32. Wen P., Xie Y., Wang L. The role of microRNA in pathogenesis, diagnosis, different variants, treatment and prognosis of mycosis fungoides. *Front. Oncol.* 2021;11:752817. DOI: 10.3389/fonc.2021.752817.
  33. Manso R., Martínez-Magunacelaya N., Eraña-Tomás I. et al. Mycosis fungoides progression could be regulated by microRNAs. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198477. DOI: 10.1371/journal.pone.0198477.
  34. Bueno M.J., Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1812(5):592-601. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.02.002.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Веряскина Юлия Андреевна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3799-9407.

**Ковынев Игорь Борисович** – д-р мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

**Пахомова Вера Владимировна** – заместитель главного врача по медицинской части, врач-дерматовенеролог ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Новосибирск, Россия.

**Титов Сергей Евгеньевич** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН»; старший научный сотрудник лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия.

**Фёдорова Софья Сергеевна** – врач-гематолог ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия.

**Поспелова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

## ABOUT THE AUTHORS

**Yulia A. Veryaskina** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3799-9407.

**Igor B. Kovynev** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

**Vera V. Pakhomova** – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Dermatovenereologist, Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Novosibirsk, Russia.

**Sergey E. Titov** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, PCR Laboratory, Vector-Best, JSC, Novosibirsk, Russia.

**Sofya S. Fedorova** – Hematologist, State Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia.

**Tatyana I. Pospelova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.



## Организационные аспекты амбулаторной медицинской помощи женщинам с лейомиомой матки

О.Ю. Севостьянова, М.В. Коваль, А.Т. Омарбекова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Высокая распространенность и медико-социальная значимость доброкачественных новообразований женской половой сферы и, в частности, лейомиома матки (ЛМ), частота которой достигает 70 % в структуре гинекологических заболеваний, требует пристального внимания в аспекте организации и оказания медицинской помощи прежде всего на амбулаторном этапе.

**Ц е л ь .** На основе результатов анкетирования пациенток с ЛМ и врачей – акушеров-гинекологов женских консультаций оценить эффективность оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе этой группе больных и определить пути оптимизации дальнейшей работы.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Проведено анкетирование 100 женщин с ЛМ, обратившихся за помощью в женские консультации г. Екатеринбурга в период 2023–2024 гг. (использовали «Анкету по анализу удовлетворенности качеством предоставления медицинских услуг в амбулаторных условиях», размещенную на сайте Минздрава России), а также 100 акушеров-гинекологов (использовали собственную анкету) по вопросам организации и оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях женщинам с ЛМ.

**Р е з у л ь т а т ы .** В целом 92 % ( $n = 92$ ) пациенток с ЛМ были удовлетворены качеством оказания медицинской помощи. Консультативный прием врача положительно оценили 72 % ( $n = 72$ ) пациенток. Половина пациенток отметила доброжелательность, вежливость и внимательное отношение медицинского персонала в женской консультации, тогда как другая половина пациенток указала на недостаточную вежливость и внимательность персонала. Другими основными проблемами, выявленными при анкетировании, оказались длительное ожидание записи к врачу, задержка времени начала приема, неполный объем выполнения клинических рекомендаций, недостаточно комфортные условия пребывания в женской консультации. Однако большинство респондентов – 62 % ( $n = 62$ ) – были удовлетворены методами обследования, лечения и диспансерного наблюдения.

Все врачи – акушеры-гинекологи считают необходимым повышение доступности ультразвукового исследования (УЗИ) для гинекологических больных; 30 % ( $n = 30$ ) указали на отсутствие приверженности пациенток к назначениям врача; 15 % ( $n = 15$ ) врачей отметили сложности в интерпретации результатов УЗИ вследствие неоднородности данных в протоколах исследования.

**З а к л ю ч е н и е .** Выявленные в ходе проведенного исследования аспекты, требующие корректировки (результативность предварительной записи на прием к врачу – акушеру-гинекологу; соблюдение времени приема врача, указанного в талоне; комфортность условий ожидания приема врача; доброжелательность и вежливость медицинских работников по отношению к пациенткам) помогут оптимизировать оказание медицинской помощи женщинам с ЛМ на амбулаторном этапе, что будет способствовать высокому уровню приверженности динамическому наблюдению и своевременному лечению, а следовательно, сохранению детородной функции и улучшению качества жизни.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, амбулаторная помощь, организация медицинской помощи женщинам.

**Образец цитирования:** Севостьянова О.Ю., Коваль М.В., Омарбекова А.Т. Организационные аспекты амбулаторной медицинской помощи женщинам с лейомиомой матки // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):19-29. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-19-29

Поступила в редакцию 22.03.2025  
Прошла рецензирование 24.04.2025  
Принята к публикации 14.05.2025

Автор, ответственный за переписку  
Омарбекова Анастасия Талгатовна: ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.  
E-mail: ana.gainullina1999@gmail.com

Received 22.03.2025  
Revised 24.04.2025  
Accepted 14.05.2025

Corresponding author  
Anastasia T. Omarbekova: Ural State Medical University, 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia.  
E-mail: ana.gainullina1999@gmail.com

## Organizational aspects of outpatient medical care for women with uterine leiomyoma

O.Yu. Sevostyanova, M.V. Koval, A.T. Omarbekova

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** The high prevalence and medical social significance of benign uterine tumors, particularly uterine leiomyoma (UL), with a frequency reaching 70% in the structure of gynecological diseases, requires close attention in terms of the organization and provision of medical care, especially on an outpatient stage.

**A i m .** Based on the results of a survey of patients with UL and obstetrician- gynecologists of antenatal clinics, to evaluate the effectiveness of providing outpatient medical care for this group of patients and identify ways to optimize further work.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** A survey of patients with LM ( $n = 100$ ) which sought medical care at antenatal clinics in Yekaterinburg in the period 2023–2024 was conducted using the “Questionnaire on the analysis of satisfaction with the quality of outpatient medical services”, posted on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation, as well as 100 obstetrician-gynecologists from antenatal clinics (we used own questionnaire) on the organization and provision of outpatient medical care to women with UL.

**R e s u l t s .** In general, 92% ( $n = 92$ ) of patients with UL were satisfied with the quality of medical care. 72% ( $n = 72$ ) of patients positively assessed the doctor’s consultation. Half of the patients noted the kindness, politeness and carefulness of the medical staff at the antenatal clinic, while the other half of the patients pointed out the lack of courtesy and carefulness of the staff. Other main problems identified during the survey were the long wait for a doctor’s appointment, delayed start of an appointment, non-adherence to clinical recommendations, and insufficiently comfortable conditions at the antenatal clinic. However, the majority of respondents (62% ( $n = 62$ )) were satisfied with the methods of examination, treatment, and outpatient follow-up.

All the obstetrician-gynecologists consider it necessary to increase the availability of ultrasound (US) examinations for gynecological patients; 30% ( $n = 30$ ) indicated non-adherence to doctor’s prescriptions; 15% ( $n = 15$ ) of doctors noted difficulties in interpreting US results due to the heterogeneity of data in examination records.

**C o n c l u s i o n .** Aspects identified during the study that require improvement (convenience in arranging an obstetrician and gynecologist’s appointment; the start of a doctor’s appointment in a timely manner; convenience of waiting conditions for a doctor’s appointment; kindness and politeness of medical staff) will help to optimize the delivery of outpatient care to women with UL, which will contribute to a high adherence to follow-up and timely treatment, and, thus, to the maintenance of fertility and improvement of quality of life.

**Keywords:** uterine leiomyoma, outpatient care, organization of medical care for women.

**Citation example:** Sevostyanova O.Yu., Koval M.V., Omarbekova A.T. Organizational aspects of outpatient medical care for women with uterine leiomyoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):19-29. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-19-29

### ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с указом Президента Российской Федерации от 02.07.2021 № 400 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации» [1] одной из ведущих стратегических задач долгосрочной государственной политики развития здравоохранения и укрепления здоровья населения в настоящее время является развитие всех этапов охраны материнства, укрепление здоровья и улучшение качества жизни населения путем совершенствования организационных основ управления здравоохранением. В этой связи пристального внимания заслуживают проблемы гинекологической заболеваемости, и прежде всего это касается доброкачествен-

### INTRODUCTION

In accordance with the Decree of the President of the Russian Federation dated 02.07.2021 No. 400 “On the National Security Strategy of the Russian Federation” [1], one of the leading strategic objectives of the long-term state policy for the development of healthcare and public health promotion is currently the development of all stages of maternity protection, health promotion and improvement of the quality of life of the population by enhancing the organizational foundations of healthcare management. In this regard, the issues of gynecological morbidity deserve close attention, primarily concerning benign uterine tumors, in particular uterine leiomyomas (UL), which account for up to 70% of the struc-

ных новообразований органов женской половой сферы, в частности лейомиомы матки (ЛМ), доля которой достигает 70 % в структуре гинекологических заболеваний. Согласно клиническим рекомендациям «Миома матки» [2], средний возраст диагностики ЛМ составляет 32–34 года. Пик заболеваемости приходится на начало менопаузы. В настоящее время отмечается рост частоты встречаемости ЛМ у молодых женщин в возрасте до 30 лет, еще не реализовавших репродуктивную функцию [3]. ЛМ продолжает оставаться наиболее частой причиной оперативных вмешательств в гинекологии – по поводу ЛМ проводится до 70 % плановых операций. Пассивная тактика ведения пациенток с ЛМ может приводить к прогрессированию роста узлов, появлению симптомов, снижающих качество жизни, субфертильности, при этом в некоторых случаях единственным выходом может быть гистерэктомия [4]. Нередко после хирургического лечения возникают патологические состояния, которые требуют восстановительного лечения [5–7].

Столь широкая распространенность ЛМ требует существенных усилий и затрат системы здравоохранения, поскольку пациенты нуждаются в медицинской помощи на всех этапах: диагностика и диспансерное наблюдение на амбулаторном этапе, специализированная медицинская помощь, включая оперативное лечение, а также медицинская реабилитация, восстановительное и санаторно-курортное лечение [8–10]. Н.Н. Лебедевым и соавт. описан 25-летний опыт проведения гистероскопических операций в условиях хирургического дневного стационара. Около 86 % пациенток, нуждающихся в госпитализации в гинекологическое отделение, получили высокоспециализированную дорогостоящую медицинскую помощь в рамках хирургического дневного стационара, что позволило сохранить высокий уровень оказания медицинской помощи женщинам с ЛМ при сокращении экономических затрат [11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе результатов анкетирования пациенток с ЛМ и врачей – акушеров-гинекологов женских консультаций оценить условия оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе этой группе больных и определить пути оптимизации дальнейшей работы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Социологический мониторинг удовлетворенности пациентов медицинской помощью на сегодняшний день является одним из ключевых

факторов в структуре гинекологических заболеваний. Согласно клиническим рекомендациям «Утерине Фибroids» [2], средний возраст для UL диагностики находится между 32 и 34 годами. Пик заболеваемости происходит в начале менопаузы. В настоящее время наблюдается увеличение распространенности UL среди молодых женщин до 30 лет, которые еще не имеют детей [3]. UL продолжает оставаться наиболее частой причиной хирургических вмешательств в гинекологии – до 70% запланированных операций выполняются по поводу UL. Пассивная тактика ведения пациенток с UL может приводить к прогрессированию фиброидов, появлению симптомов, снижающих качество жизни, и субфертильности, в некоторых случаях единственным выходом может быть гистерэктомия [4]. Часто, после хирургического лечения, возникают патологические состояния, требующие восстановительного лечения [5–7].

Высокая распространенность UL требует значительных усилий и финансовых ресурсов от системы здравоохранения, поскольку пациенты нуждаются в медицинской помощи на всех этапах: диагностика и амбулаторное наблюдение, специализированная медицинская помощь (включая хирургическое лечение), а также медицинская реабилитация, восстановительное и санаторно-курортное лечение [8–10]. Лебедев и соавт. описали 25-летний опыт хирургической гистероскопии в дневном стационаре. Около 86% пациенток, нуждающихся в госпитализации в гинекологическое отделение, получили высокоспециализированную дорогостоящую медицинскую помощь в рамках хирургического дневного стационара, что позволило сохранить высокий уровень оказания медицинской помощи женщинам с ЛМ при сокращении экономических затрат [11].

## AIM OF THE RESEARCH

Based on the results of a survey of patients with UL and obstetrician- gynecologists of antenatal clinics, to evaluate the conditions of outpatient medical care for this group of patients and to identify ways to optimize further work.

## MATERIALS AND METHODS

Currently, sociological monitoring of patient satisfaction with medical care represents one of the key mechanisms in the system of quality control of medical services. The ability to obtain patient feedback through sociological surveys is highly relevant. In this context, we conducted a survey of 100 women with UL (mean age  $38,6 \pm 3,0$  years) who visited antenatal clinics in Yekaterinburg during 2023–2024. To obtain professional perspectives on the effectiveness of interactions between patients in our target group and outpatient healthcare facilities, as well as to identify opportunities for improving medical care for this subpopulation, we conducted a survey of obstetricians and gynecologists ( $n = 100$ ) from antenatal clinics in Yekaterinburg during 2023–

механизмов системы управления качеством медицинских услуг. Возможность получения обратной связи с пациентом в ходе социологического опроса представляется крайне актуальной, в связи с чем был проведен опрос 100 женщин с ЛМ (средний возраст  $38,6 \pm 3,0$  года), пришедших на прием в женские консультации г. Екатеринбурга в период 2023–2024 гг. В целях получения профессиональной точки зрения по эффективности взаимодействия пациенток интересующей нас группы и медицинских учреждений амбулаторного звена, а также по вопросам совершенствования оказания им медицинской помощи в целом было проведено анкетирование врачей – акушеров-гинекологов ( $n = 100$ ) женских консультаций г. Екатеринбурга в период 2023–2024 гг. Анкеты были переданы респондентам лично с возможностью уточнения вопросов у исследователя. В исследовании использовалась «Анкета по анализу удовлетворенности качеством предоставления медицинских услуг в амбулаторных условиях», размещенная на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дополнительно нами была разработана анкета для врачей – акушеров-гинекологов по вопросам организации и оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях женщинам с ЛМ. Данная анкета включала 13 вопросов, из них 12 в закрытой форме, когда участникам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов из предложенных, и один вопрос в открытой форме – респонденту следовало самостоятельно написать в ответ.

Для статистического анализа данных использовали метод описательной статистики и пакет Microsoft Excel (США, 2016). Количественные показатели представлены как абсолютные значения ответов и доли для каждой категории респондентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Оценка мнения пациенток с ЛМ об организации и качестве медицинской помощи на амбулаторном этапе.** Средний возраст пациенток с ЛМ, обратившихся в женскую консультацию, составил  $38,6 \pm 3,0$  года. Регулярное наблюдение у врача акушера-гинеколога важно для пациенток с миомой матки, поскольку позволяет доктору своевременно диагностировать опухоль, следить за динамикой заболевания, эффективностью лечения, а также выявлять осложнения. В этой связи важное значение приобретает доступность медицинской помощи на амбулаторном этапе. Диспансерное наблюдение по поводу ЛМ наиболее часто осуществляется по предвари-

2024. The questionnaires were given to the respondents personally, with the possibility of clarifying the questions with the researcher. The study employed the “Questionnaire on the analysis of satisfaction with quality of outpatient medical services” published on the website of the Russian Ministry of Health. Additionally, we developed a specific questionnaire for obstetrician-gynecologists concerning the organization and provision of outpatient care for women with UL. Our questionnaire contained 13 items, including 12 closed-ended questions (participants could select one or more answers from provided options) and one open-ended question (requiring respondents to write their own answer).

For statistical data analysis, we employed tools of descriptive statistics using Microsoft Excel (USA, 2016). Quantitative indices are presented as absolute values of responses and proportions for each category of respondents.

## RESULTS AND DISCUSSION

**Assessment of the UL patients' opinion about the organization and quality of outpatient medical care.** The mean age of patients with UL who seek medical care at the antenatal clinic was  $38,6 \pm 3,0$  years. Regular follow-up by an obstetrician-gynecologist is important for patients with uterine fibroids, as it allows a doctor to diagnose the tumor in a timely manner, to monitor the dynamics of the disease, the effectiveness of treatment, and to identify complications. In this regard, the availability of outpatient medical care is becoming important. Outpatient follow-up for UL is most often carried out by booking an obstetrician-gynecologist's appointment. In order to do that, a patient can book an appointment by phone made a call in the hospital's call center, reception of an antenatal clinic, and the Unified Reception of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region. In addition, online appointment is available on the official web portal of Yekaterinburg or the website of a medical facility. According to the survey results, 30% ( $n = 30$ ) of patients get a gynecologist's appointment using the Internet; 39% ( $n = 39$ ) – by phone; would like to use for booking the Internet 35% ( $n = 35$ ) of respondents and 21% ( $n = 21$ ) – phone, but have difficulty with this. It should be noted that 35% ( $n = 35$ ) of the patients did not use the opportunity to make an appointment via the Internet and 40% ( $n = 40$ ) – by phone. Almost every second patient with UL (54%,  $n = 54$ ) indicated that waiting for an appointment did not exceed 7 working days. Another 26% ( $n = 26$ ) of patients were waiting for an appointment from 7 to 14 days. The waiting time for a scheduled



тельной записи на прием к врачу – акушеру-гинекологу. Для этого пациент может воспользоваться записью по телефону через call-центр больницы, регистратуру женской консультации и единую регистратуру Министерства здравоохранения Свердловской области. Кроме того, работает запись через Интернет на официальном портале Екатеринбурга или сайте медицинской организации. По результатам опроса 30 % ( $n = 30$ ) пациенток записываются на прием к гинекологу, используя Интернет, 39 % ( $n = 39$ ) – по телефону; 35 % ( $n = 35$ ) хотели бы использовать для записи Интернет и 21 % ( $n = 21$ ) телефон, но испытывают трудности с этим. Следует отметить, что 35 % ( $n = 35$ ) пациенток не использовали возможность предварительной записи на прием через Интернет и 40 % ( $n = 40$ ) – по телефону. Практически каждая вторая больная с ЛМ (54 %,  $n = 54$ ) указывала, что период ожидания планового приема при предварительной записи не превышал 7 рабочих дней. Еще 26 % ( $n = 26$ ) больных ожидали приема в течение 7–14 дней. Время ожидания планового приема акушера-гинеколога более 14 рабочих дней отмечали 20 % пациенток ( $n = 20$ ), что не соответствовало требованиям Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2024 год и плановый период 2005 и 2026 годов (далее – Территориальная программа) [12].

Следует обратить внимание на организацию приема врача – акушера-гинеколога женской консультации. Согласно результатам анкетирования в 75 % ( $n = 75$ ) случаев время ожидания приема в очереди в женской консультации составило не более 20 мин относительно времени, указанного в талоне, при этом пациентки приходили к назначенному времени (рис. 1). Полагаем, что соблюдение времени планового приема и отсутствие периода ожидания в очереди может существенно влиять на общее восприятие пациентами качества медицинского обслуживания. Соблюдение расписания приема врача – акушера-гинеколога демонстрирует организационную компетентность медицинского учреждения и заботу о пациентах, что способствует их удовлетворенности.

Для ЛМ наиболее информативным и доступным методом диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (ОМТ), которое позволяет не только выявлять опухоль, но и с высокой точностью проводить динамический контроль по показаниям. По этой причине доступность УЗИ является крайне актуальной. В нашем исследовании 76 % ( $n = 76$ ) всех

obstetrician-gynecologist's appointment for more than 14 working days was noted by 20% of patients ( $n = 20$ ), which did not meet the requirements of the Territorial Program of state guarantees to deliver free medical care to the citizens of the Sverdlovsk region for 2024 and the planned period of 2005 and 2026 (hereinafter, the Territorial Program) [12].

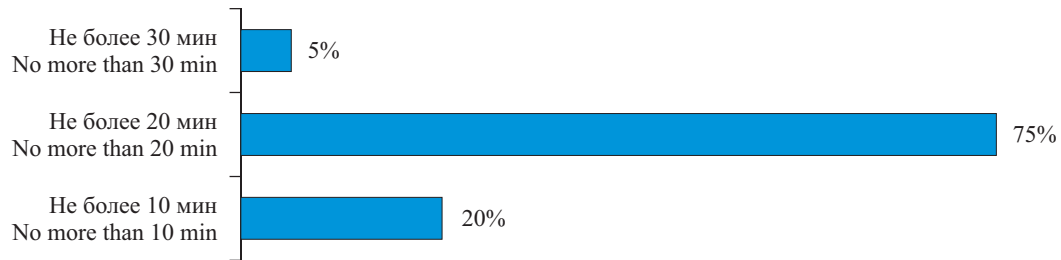
Attention should be paid to the organization of obstetrician-gynecologist's appointments at antenatal clinics. According to the survey results, in 75% of cases ( $n = 75$ ), the waiting time in the queue at the antenatal clinic did not exceed 20 min, with patients arriving at their scheduled time (Fig. 1). We believe that compliance with the scheduled appointment time and the lack of queues in a doctor's office may significantly influence patients' overall perception the quality of medical care. Compliance with a scheduled appointment time demonstrates the organizational competence of a medical facility and patient-centered approach, which enhances patients' satisfaction.

For UL diagnosis, the most informative and accessible method is a pelvic ultrasound (US) examination, which allows not only to detect a tumor, but also to carry out high accuracy long-term follow-up when clinically indicated. For this reason, the availability of US is extremely relevant. In our study, 76% ( $n = 76$ ) of all patients with UL waited pelvic US for 14 days from the date of assignment, 24% ( $n = 24$ ) – more than 14 days, which does not meet the standard of the Territorial Program (Fig. 2) [12]. At the same time, it should be noted that pelvic US in UL patients is performed during the first phase of the menstrual cycle, which may partly explain the excess of the waiting period. In order to speed up the diagnosis of UL, the possibility of performing US transabdominal and transvaginal scanning directly at the outpatient obstetrician-gynecologist's appointment should be considered [11].

Oue et al. showed that magnetic resonance imaging may be necessary for the follow-up of the UL cases with nodule size of 160 mm and smaller for the purpose of timely differential diagnosis with leiomyosarcoma. At the same time, attention should be paid to the largest diameter, rather than the nodule volume [13].

Another important and promising method of diagnosing submucous UL nodules is hysteroscopy, in particular office hysteroscopy. Frolova and Elgina showed that during outpatient hysteroscopy, type 0–2 UL nodules ( $p = 0,001$ ) were also statistically significantly detected, as with inpatient hysteroscopy [14, 15].





**Рис. 1.** Время ожидания пациенток с лейомиомой матки приема к врачу – акушеру-гинекологу непосредственно в медицинской организации

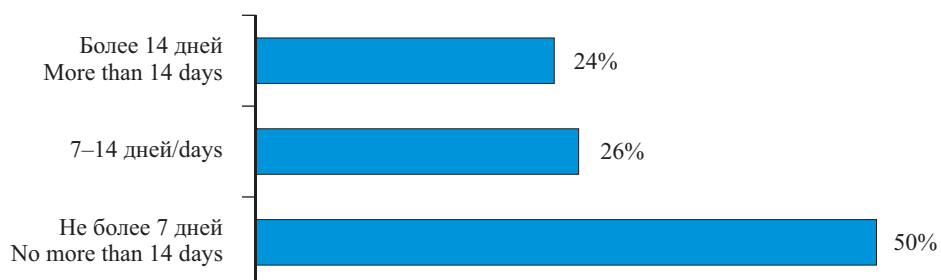
**Fig. 1.** Waiting time of patients with uterine leiomyoma for the obstetrician-gynecologist's appointment at the medical facility

пациенток с ЛМ матки ожидали УЗИ ОМТ в течение 14 дней со дня назначения, 24 % ( $n = 24$ ) – более 14 дней, что не соответствует нормативу Территориальной программы (рис. 2) [12]. Вместе с тем следует отметить, что УЗИ ОМТ при ЛМ проводится в первую фазу менструального цикла, что может отчасти объяснять превышение периода ожидания. С целью ускорения диагностики ЛМ следует рассмотреть возможность внедрения УЗИ трансабдоминального и трансвагинального сканирования непосредственно на амбулаторном приеме акушера-гинеколога [11].

К. Oue et al. показано, что проведение магнитно-резонансной томографии может быть необходимо при наблюдении за ЛМ менее 160 мм с целью своевременной дифференциальной диагностики с лейомиосаркомой. При этом внимание следует уделять максимально большому диаметру, а не объему узла [13].

Другим важным и перспективным методом диагностики субмукозных узлов ЛМ является гистероскопия, в частности офисная гистероскопия. Ю.С. Фроловой и С.И. Елгиной показано, что в ходе гистероскопии, проведенной в амбулаторных условиях, также статистически значимо выявлялись узлы ЛМ типов 0–2 ( $p = 0,001$ ), как и при гистероскопии, выполняемой в стационаре [14, 15].

When assessing the quality of medical care, the patients noted the importance of observing the appointment time and a comfortable environment for patients. The vast majority of patients were completely satisfied with the visit to the specialist, but made suggestions to improve the waiting conditions, for example, the availability of shoe covers, presence of a coffee machine, etc. Friendly and comfortable interaction between patients and medical staff is aimed at providing high-quality and accessible medical care. Our survey showed the following results: 92% ( $n = 92$ ) of women spoke positively about the work of the obstetrician-gynecologist at the appointment and expressed satisfaction with the quality of medical care. During the examination and diagnosis, 72% ( $n = 72$ ) of the patients positively assessed the doctor's ability to detect changes in their health in a timely manner, taking into account their complaints and the results of the gynecological examination, which indicates appropriate qualifications and competence of the specialist. In 62% ( $n = 62$ ) of cases, women noted sufficient explanation of the plan of examination, treatment, and follow-up. Lerner et al. point out the importance of informing women with UL about all possible treatment options, the advantages and disadvantages of specific methods, as well as long-term prognosis and prospects in the context of personalized patient management. In addition,



**Рис. 2.** Время ожидания УЗИ органов малого таза пациентками с лейомиомой матки в женской консультации

**Fig. 2.** Waiting time for pelvic ultrasound in patients with uterine leiomyoma at the antenatal clinic

При оценке качества медицинской помощи пациентки отмечали важность соблюдения времени приема, комфортной обстановки для пациентов. Подавляющее большинство пациенток были полностью удовлетворены визитом к специалисту, но высказали предложения по улучшению условий ожидания, например, доступности бахил, наличия аппарата с кофе и т.д. Доброжелательное и комфортное взаимодействие между пациентами и сотрудниками медицинских организаций направлено на обеспечение качественной и доступной медицинской помощи. Наш опрос показал следующие результаты: 92 % ( $n = 92$ ) женщин положительно высказались о работе врача – акушера-гинеколога на приеме и выразили удовлетворение качеством оказания медицинской помощи. При проведении обследования и постановке диагноза 72 % ( $n = 72$ ) пациенток положительно оценили способность врача своевременно выявлять изменения в состоянии здоровья с учетом их жалоб и результатов гинекологического осмотра, что указывает на достаточную квалификацию и компетентность врача-специалиста. В 62 % ( $n = 62$ ) случаев женщины отмечали достаточное разъяснение плана обследования, лечения ЛМ и диспансерного наблюдения. V.T. Lerner et al. указывают на важность информирования женщин с ЛМ о всех возможных вариантах лечения, о преимуществах и недостатках конкретных методов, а также об отдаленных прогнозах и перспективах в рамках персонифицированного ведения пациенток. Кроме того, авторы рекомендуют создавать обучающие школы для пациенток с ЛМ [16].

Половина пациенток (48 %,  $n = 48$ ) достаточно высоко оценила доброжелательность, вежливость и внимательное отношение врача – акушера-гинеколога на приеме (рис. 3).

the authors recommend creating education schools for patients with UL [16].

Half of the patients (48%,  $n = 48$ ) highly appreciated the kindness, politeness and carefulness of the obstetrician-gynecologist during the visit (Fig. 3).

At the same time, almost every second specialist of a medical facility providing primary specialized obstetric and gynecological care was not polite and attentive enough in patients' opinion, which may lead to misunderstandings between the health care providers and patients and, consequently, the adherence of patients to the prescribed plan of diagnostics and treatment will decrease, which will have a negative impact on the results of treatment. Aspects of medical ethics and deontology, therefore, require further improvement.

**Assessment of the opinion of obstetrician-gynecologists on the organization and quality of outpatient medical care for patients with UL.** The obstetrician-gynecologists involved in the study turned out to be quite experienced specialists in their field. The average length of service of the doctors in the field of obstetrics and gynecology was  $17,8 \pm 4,4$  years, the average length of service in antenatal clinic was  $12,1 \pm 3,1$  years. All the doctors who took part in the survey improved their professional skills in a timely manner. During a 6-hour working day, the obstetrician-gynecologist saw an average of 16 patients (100%), of whom 10% (1–2 women) reported symptoms of UL, and 50% ( $n = 8$ ) had already been diagnosed with the disease. According to the clinical guidelines of “Uterine Fibroids” [2], long-term follow-up of patients with asymptomatic uterine fibroids of small size includes elective pelvic US, complete blood count and biochemistry, and a coagulogram to detect complications. During the survey, doctors noted that they additionally assess

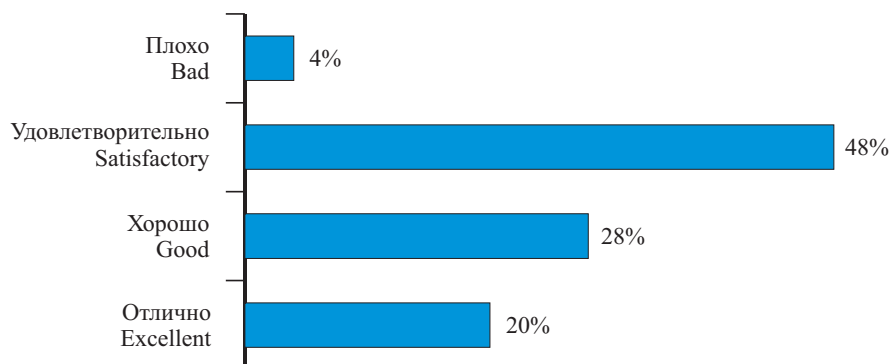


Рис. 3. Мнения пациенток с лейомиомой матки о том, насколько вежливым и внимательным было отношение врача – акушера-гинеколога женской консультации

Fig. 3. Opinions of patients with uterine leiomyoma about politeness and carefulness of the obstetrician-gynecologist at the antenatal clinic

В то же время практически каждый второй специалист медицинского учреждения, оказывающий первичную специализированную медицинскую помощь акушерско-гинекологического профиля, был недостаточно вежлив и внимателен с точки зрения наших пациенток, в связи с чем может возникнуть недопонимание между участниками лечебного процесса и, следовательно, снизится уровень приверженности пациенток назначенному плану обследования и лечению, что приведет к ухудшению результатов медицинской деятельности. Аспекты врачебной этики и деонтологии, таким образом, требуют дальнейшего совершенствования.

**Оценка мнения врачей – акушеров-гинекологов об организации и качестве медицинской помощи пациенткам с ЛМ на амбулаторном этапе.** Врачи – акушеры-гинекологи, участвующие в исследовании, оказались достаточно опытными специалистами в своей области. Средний стаж работы врачей по специальности «акушерство и гинекология» составлял  $17,8 \pm 4,4$  года, средний стаж работы в женской консультации –  $12,1 \pm 3,1$  года. Все врачи, принявшие участие в опросе, своевременно проходили повышение квалификации. В течение приема (6 ч) врач – акушер-гинеколог принимал в среднем 16 пациенток (100 %), из них 10 % (1-2 женщины) обращались по поводу симптомов лейомиомы матки, а 50 % ( $n = 8$ ) уже имели диагностированное заболевание. Согласно клиническим рекомендациям «Миома матки» [2], динамическое наблюдение пациенток с бессимптомной миомой матки небольших размеров включает УЗИ ОМТ в плановом порядке, общий и биохимический анализы крови, коагулограмму с целью выявления осложнений. При анкетировании врачи отмечали, что дополнительно проводят оценку уровня ферритина в сыворотке крови, витамина D и мазка на традиционную онкоцитологию шейки матки.

Стоит отметить, что диагностические исследования, регламентированные клиническими рекомендациями, назначаются и выполняются не в полном объеме. В 80,3 % случаев УЗИ ОМТ проводится по инициативе больных. При общей положительной оценке организации работы женской консультации врачами – акушерами-гинекологами результаты опроса показали, что все респонденты считают необходимым ее усовершенствование в части доступности УЗИ для гинекологических больных. В ходе опроса были изучены причины сложностей в проведении УЗИ, одна из которых – ограничения мощности кабинетов ульт-

the level of serum ferritin, vitamin D, and the cervical cancer smear test.

One notes that diagnostic tests provided by clinical guidelines are not prescribed and performed comprehensively. In 80,3% of cases, pelvic US is performed at the instance of the patients. While the general assessment of the arrangement of work of the antenatal clinic by the obstetrician-gynecologists was positive, the survey results showed that all respondents consider it necessary to improve it in terms of US accessibility for gynecological patients. The survey examined the reasons for difficulties in performing US, one of which is the limited capacity of US units in antenatal clinics (46% of respondents ( $n = 46$ )). 30% ( $n = 30$ ) of respondents indicated non-adherence to doctor's prescriptions, which was manifested by disorderliness of patients and late completion of prescriptions; 15% ( $n = 15$ ) of doctors noted difficulties in interpreting US results due to the heterogeneity of data of examination records. These reasons, indicating the lack of effectiveness of the antenatal clinic, can be eliminated in the presence of instructions on the indications and frequency of US during outpatient follow-up, in accordance with the requirements of clinical guidelines.

Thus, the results of the study made it possible to identify points of growth in improving the accessibility and quality of primary specialized medical care for patients with UL. The feedback from the obstetrician-gynecologists provided an opportunity to identify directions for improving the work of antenatal clinics, which will certainly lead to an improvement in the quality of medical care for women with UL. The patients identified factors that influence the formation of a positive opinion about the work of the antenatal clinic:

- availability of information on the hospital's website and the possibility successfully make an appointment with obstetrician-gynecologist;
- compliance with the scheduled appointment time;
- creating more comfortable conditions of waiting for a start of doctor's appointment;
- kindness and politeness of medical staff;
- meeting the requirements of the Territorial Program concerning waiting time for diagnostic procedures.

The results of the survey showed the need to improve the skills and training of obstetrician-gynecologists in the interpretation of US results, communication skills and the basics of counseling patients with UL in the frame of health education to preserve health and a healthy lifestyle, women's adherence to follow-up and treatment.

тразвуковой диагностики в женских консультациях (46 % респондентов ( $n = 46$ )). На отсутствие приверженности пациенток к выполнению назначений врача, что проявлялось в неорганизованности, несвоевременном выполнении назначений, указали 30 % ( $n = 30$ ) респондентов; 15 % ( $n = 15$ ) врачей отметили сложности в интерпретации результатов УЗИ вследствие неоднородности данных в протоколах исследования. Эти причины, свидетельствующие о недостаточной эффективности работы женской консультации, могут быть устранены при наличии инструкций о показаниях к УЗИ и его кратности при диспансерном наблюдении пациента, согласно требованиям клинических рекомендаций.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить точки роста в совершенствовании доступности и качества оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи пациенткам с ЛМ. Ответы врачей-специалистов дали возможность определить направления совершенствования работы женских консультаций, что, безусловно, приведет к повышению качества медицинской помощи женщинам с ЛМ. Пациентками выделены факторы, которые влияют на формирование положительного мнения о работе женской консультации:

- доступность информации на сайте больницы и возможность результативной предварительной записи на прием к врачу – акушеру-гинекологу;
- соблюдение времени приема врача, указанного в талоне;
- создание более комфортных условий ожидания приема врача;
- доброжелательное и вежливое отношение медицинских сотрудников;
- выполнение требований Территориальной программы по времени ожидания диагностических исследований.

Результаты анкетирования показали необходимость повышения квалификации и обучения врачей – акушеров-гинекологов в области интерпретации результатов УЗИ, коммуникативным навыкам и основам консультирования пациенток с ЛМ в рамках санитарного просвещения по сохранению здоровья и здоровому образу жизни, приверженности женщин диспансерному наблюдению и лечению.

Одним из критериев удовлетворенности женщинами оказанием медицинской помощи по поводу ЛМ может выступать оценка качества жизни на основании результатов анкетирования по опросникам:

One of the criteria for women's satisfaction with medical care for UL can be an assessment of the quality of life based on the results of a questionnaire survey using:

– UFS-QOL (2 scales, 37 items): allows to evaluate severity of symptoms, menstrual function, concern, anxiety, mood lability, physical activity, vitality, sexual function, social activity (Kronbach alpha coefficient 0,706–0,937);

– “Quality of life for women” developed at the National Research Medical Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov (45 items): evaluates physical activity, mental health, sexuality, socialization, general self-esteem;

– SF-36.

The degree of improvement in the quality of life of gynecological patients can be an integral criterion for the effectiveness of medical care [17].

## CONCLUSION

The aspects identified during the study that require improvement (convenience in arranging an obstetrician and gynecologist's appointment; the start of a doctor's appointment in a timely manner; comfortability of waiting conditions for a doctor's appointment; kindness and politeness of medical professionals ) will help optimize the provision of outpatient medical care to women with UL, which will contribute to a high level of adherence to long-term follow-up and timely treatment, and, consequently, the maintenance of fertility and improved quality of life.

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

– UFS-QOL (2 блока, 37 вопросов): позволяет оценить симптомы, менструальную функцию, выраженность беспокойства, тревожности, лабильность настроения, физическую активность, энергичность, сексуальную функцию, социальную жизнедеятельность (коэффициент Кронбаха 0,706–0,937);

– «Качество жизни женщин», разработанный на базе Национального исследовательского медицинского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (45 вопросов): оценивает физическую активность, психическое здоровье, сексуальность, социализацию, общую самооценку;

– SF-36.



Степень улучшения качества жизни гинекологических пациенток может выступать неотъемлемым критерием эффективности оказания медицинской помощи [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в ходе проведенного исследования аспекты, требующие корректировки (результативность предварительной записи на прием к врачу – акушеру-гинекологу; соблюдение времени приема врача, указанного в талоне; комфортность условий ожидания приема врача;

доброжелательность и вежливость медицинских работников по отношению к пациенткам), помогут оптимизировать оказание медицинской помощи женщинам с ЛМ на амбулаторном этапе, что будет способствовать высокому уровню приверженности динамическому наблюдению и своевременному лечению, а следовательно, сохранению детородной функции и улучшению качества жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента РФ от 2 июля 2021 г. № 400. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/47046> (дата обращения: 27.05.2025).
2. Миома матки: клинические рекомендации /Российское общество акушеров-гинекологов. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/257\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/257_2) (дата обращения: 27.05.2025).
3. Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1008 с.
4. Тихомиров А.Л., Деды Т.В., Сарсания С.И. и др. Актуальная стратегия ведения пациенток с миомой матки в амбулаторных условиях // Трудный пациент. 2021;4:12-17. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-12-17.
5. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. и др. Функциональные исходы миомэктомии // Проблемы репродукции. 2020;26(3):31-38. DOI: 10.17116/gergo20202603131.
6. Солопова А.Г., Блинов Д.В., Бегович Е. и др. Неврологические расстройства после гистерэктомии: от патогенеза к клинике // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022;14(1):54-64. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.115.
7. Тетелютин Ф.К., Короткова М.Н., Сущенцова Т.В. и др. Качество жизни женщин после хирургического лечения миомы матки // Вятский медицинский вестник. 2020;3(67):39-45. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10104.
8. Yang J., Fan X., Gao J. et al. Cost effectiveness analysis of total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for uterine fibroids in Western China: a societal perspective // BMC Health Serv. Res. 2022;22(1):252. DOI: 10.1186/s12913-022-07644-9.
9. Soliman A.M., Yang H., Du E.X. et al. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015;213(2):141-160. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.019.
10. Садыхова Э.Э., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В. и др. Возможности применения рентгеноэндохирургического гемостаза в комплексной терапии миомы матки у пациенток с тяжелой анемией // Ураль-

## REFERENCES

1. On the National Security Strategy of the Russian Federation: Decree of the President of the Russian Federation dated July 2, 2021 No. 400. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/47046> (accessed 27.05.2025).
2. Uterine Fibroids: Clinical Guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/257\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/257_2) (accessed 27.05.2025).
3. Savelieva G.M. (ed.), Sukhih G.T., Serova V.N. et al. (2022). Gynecology: National Guidelines. 2nd ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media. 1008 p. (In Russ.)
4. Tikhomirov A.L., Dedy T.V., Sarsania S.I. et al. The latest strategy for the management of patients with uterine fibroids in the outpatient setting. *Difficult Patient*. 2021;4:12-17. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-12-17. (In Russ.)
5. Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Koloda Yu.A. et al. Functional outcomes of myomectomy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):31-38. DOI: 10.17116/repro20202603131. (In Russ.)
6. Solopova A.G., Blinov D.V., Begovich E. et al. Neurological disorders after hysterectomy: from pathogenesis to clinical manifestations. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(1):54-64. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.115. (In Russ.)
7. Tetelyutina F.K., Korotkova M.N., Sushentsova T.V. et al. Women's life quality after surgical management of uterine fibroid. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2020;3(67):39-45. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10104. (In Russ.)
8. Yang J., Fan X., Gao J. et al. Cost effectiveness analysis of total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for uterine fibroids in Western China: a societal perspective. *BMC Health Serv. Res.* 2022;22(1):252. DOI: 10.1186/s12913-022-07644-9.
9. Soliman A.M., Yang H., Du E.X. et al. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(2):141-160. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.019.
10. Sadikhova E.E., Bezhenar V.F., Arakelyan B.V. et al. Opportunities for the use of x-ray endosurgical hemostasis in complex treatment of uterine myoma in patients with severe anemia. *Ural Medical Journal*.

- ский медицинский журнал. 2019;3(171):59-63. DOI: 10.25694/URMJ.2019.03.23.
11. Лебедев Н.Н., Шихметов А.Н., Задикян А.М. и др. Современные возможности организации комплексной акушерско-гинекологической помощи с использованием стационарозамещающих технологий // *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(1):150-156. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-150-156.
  12. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2024 год и плановый период 2005 и 2026 годов: постановление Правительства Свердловской области от 25.12.2023 № 1017-ПП. URL: <https://docs.cntd.ru/document/407018042> (дата обращения: 27.05.2025).
  13. Oue K., Matsuda M., Ichimura T. et al. Accuracy of the measurement of uterine leiomyoma by transabdominal ultrasonography // *Cureus*. 2024;16(8):e68193. DOI: 10.7759/cureus.68193.
  14. Фролова Ю.С., Елгина С.И. Визуализация и гистологическое подтверждение при амбулаторной и стационарной гистероскопии // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;4:106-112. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-106-112.
  15. Фролова Ю.С., Елгина С.И. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика женщин с патологией эндометрия в полости матки, получивших помощь в амбулаторных и стационарных условиях // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;2(85):88-94. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10027.
  16. Lerner V.T., Donnellan N.M., Siedhoff M.T. et al. Care delivery for patients with leiomyomas: failures, real-life experiences, analysis of barriers, and proposed restorative remedies // *Health Equity*. 2023;7(1):439-452. DOI: 10.1089/heq.2022.0116.
  17. Киёк М.А., Долгов Г.В. Оценка качества жизни гинекологических пациентов // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):30-40. DOI: 10.18699/SSMJ20220103.
  - 2019;3(171):59-63. DOI: 10.25694/URMJ.2019.03.23. (In Russ.)
  11. Lebedev N.N., Shikhmetov A.N., Zadikyan A.M. et al. Modern opportunities of organizing complex obstetric and gynecological care using hospital replacing technologies. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2021;18(1):150-156. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-150-156. (In Russ.)
  12. On the Territorial program of state guarantees to deliver of free medical care to the citizens of the Sverdlovsk Region for 2024 and the planned period of 2005 and 2026: Decree of the Government of the Sverdlovsk Region dated 25.12.2023 No. 1017-PP. URL: <https://docs.cntd.ru/document/407018042> (accessed 27.05.2025).
  13. Oue K., Matsuda M., Ichimura T. et al. Accuracy of the measurement of uterine leiomyoma by transabdominal ultrasonography. *Cureus*. 2024;16(8):e68193. DOI: 10.7759/cureus.68193.
  14. Frolova Yu.S., Yelgina S.I. Imaging and diagnostic accuracy of outpatient and inpatient hysteroscopy. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;4:106-112. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-106-112. (In Russ.)
  15. Frolova Yu.S., Yelgina S.I. Comparative clinical and anamnestic characteristics of women with endometrial and uterine cavity pathology who received outpatient and inpatient care. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;2(85):88-94. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10027. (In Russ.)
  16. Lerner V.T., Donnellan N.M., Siedhoff M.T. et al. Care delivery for patients with leiomyomas: failures, real-life experiences, analysis of barriers, and proposed restorative remedies. *Health Equity*. 2023;7(1):439-452. DOI: 10.1089/heq.2022.0116.
  17. Kiyok M.A., Dolgov G.V. The assessment of the quality of life of gynecological patients. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):30-40. DOI: 10.18699/SSMJ20220103. (In Russ.)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Севостьянова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0003-0237-6645.

**Коваль Марина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0003-1321-6583.

**Омарбекова Анастасия Талгатовна** – ассистент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0009-0000-8859-5229.

## ABOUT THE AUTHORS

**Olga Yu. Sevostyanova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0003-0237-6645.

**Marina V. Koval** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0003-1321-6583.

**Anastasia T. Omarbekova** – Assistant, Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0009-0000-8859-5229.

## Долгосрочная эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза биологическими препаратами: влияние на исходы заболевания и качество жизни пациентов

С.С. Вадхава<sup>1</sup>, С. Тивари<sup>2</sup>, С. Агравал<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт Райпура, Райпур, Чхаттисгарх, Индия

<sup>2</sup>Многопрофильная больница Ривы, Рива, Мадхья-Прадеш, Индия

<sup>3</sup>Институт медицинских наук им. Б.П. Койрала, Дхаран, Непал

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Биологическая терапия возникла как эффективный метод лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, воспалительными проявлениями которого являются характерные покрытые серебристо-белыми чешуйками эритематозные бляшки.

**Ц е л ь .** Оценить длительную эффективность различных биопрепаратов в снижении тяжести псориаза; определить влияние биопрепаратов на качество жизни пациентов; проанализировать влияние клинико-демографических факторов (возраст, пол, исходная степень тяжести заболевания, коморбидность и приверженность лечению) на исходы лечения.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Использовали методологию количественного исследования. С помощью структурированного анкетирования целевой выборки были собраны данные по группе из 200 пациентов с псориазом. Полученные количественные данные интерпретировались с помощью пакета программ SPSS v. 23 с использованием дисперсионного (ANOVA), частотного и регрессионного анализов.

**Р е з у л ь т а т ы .** Выявлено, что длительная эффективная биотерапия оказывает существенное влияние на тяжесть псориаза и, кроме того, улучшает качество жизни пациентов. Наиболее эффективным в устранении основных кожных проявлений псориаза оказался иксекизумаб (оценка по PASI – 100) по сравнению с адалимумабом (различия статистически значимые,  $p < 0,001$ ). Длительная терапия биопрепаратами значительно снижает степень тяжести псориаза (ANOVA,  $p < 0,001$ ) и улучшает качество жизни пациентов ( $R^2 = 0,305$ ,  $p < 0,001$ ). Пожилой возраст ( $\beta = 0,881$ ,  $p < 0,001$ ) и мужской пол ( $\beta = 0,225$ ,  $p = 0,009$ ) были ассоциированы с лучшими результатами лечения, тогда как такой показатель, как коморбидность, не показал подобной связи. Такие клинико-демографические характеристики, как возраст, пол и приверженность лечению, оказывают позитивное влияние на исходы лечения. Коморбидность, напротив, не влияла на общую оценку эффективности лечения.

**З а к л ю ч е н и е .** Терапия биопрепаратами, в частности иксекизумабом, показала долговременную эффективность как в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, так и в улучшении качества жизни пациентов. Применение индивидуализированных схем терапии, учитывающих клинико-демографический профиль пациентов, также может значительно улучшить удовлетворенность пациентов лечением и повысить их комплаентность. В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности применения биопрепаратов в устранении основных симптомов псориаза и улучшении качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** биологическая терапия, псориаз, исходы лечения, качество жизни, демографические характеристики.

**Образец цитирования:** Вадхава С.С., Тивари С., Агравал С. Долгосрочная эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза биологическими препаратами: влияние на исходы заболевания и качество жизни пациентов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):30-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-30-53

Поступила в редакцию 29.05.2025  
Прошла рецензирование 25.06.2025  
Принята к публикации 04.07.2025

Автор, ответственный за переписку  
Агравал Судха: Институт медицинских наук им. Б.П. Койрала. 56700, Дхаран, Непал, Buddha Road.  
E-mail: derma5325@gmail.com

Received 29.05.2025  
Revised 25.06.2025  
Accepted 04.07.2025

Corresponding author  
Sudha Agrawal: B.P. Koirala Institute of Health Sciences, Buddha Road, Dharan 56700, Nepal.  
E-mail: derma5325@gmail.com

## Long-term effectiveness of biologic therapies in moderate to severe psoriasis: impact on patient outcomes and quality of life

S.S. Wadhawa<sup>1</sup>, S. Tiwari<sup>2</sup>, S. Agrawal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Raipur Institute of Medical Sciences, Raipur, Chhattisgarh, India

<sup>2</sup>Reewa Multispecialty Clinic, Reewa, Madhya Pradesh, India

<sup>3</sup>B.P. Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepal

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Biologic therapies have emerged as a significant treatment for the patients with the psoriasis ranging from the moderate to severe inflammatory condition featured by the silvery scales and erythematous plaques.

**A i m .** To evaluate the long-term effectiveness of various biologic therapies in reducing psoriasis severity; to investigate the impact of biologic therapies on patients' quality of life (QoL); to analyse the effect of demographic and clinical characteristics (age, sex, baseline disease severity, comorbidities, and adherence to therapy) on treatment outcomes.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** A quantitative methodology research approach was applied, and data were collected from 200 psoriasis patients using a purposive sampling technique with the aid of a structured questionnaire. The quantitative data were analyzed using the SPSS tool version 23 package through performing ANOVA, frequency, and regression analysis.

**R e s u l t s .** The outcomes of the study revealed that long-term effectiveness of biological therapies has significant impact on the psoriasis severity. Furthermore, the biologic therapies improve the QoL of the patients. Ixekizumab had the highest proportion of complete skin clearance (PASI 100) at 24 weeks (60,1%), as compared to adalimumab (46,6%), with statistically significant differences found ( $p < 0,001$ ). Long-term biologic therapy dramatically decreased the severity of psoriasis (ANOVA,  $p < 0,001$ ) and enhanced the QoL (regression,  $R^2 = 0,305$ ,  $p < 0,001$ ). Older age ( $\beta = 0,881$ ,  $p < 0,001$ ) and male sex ( $\beta = 0,225$ ,  $p = 0,009$ ) were related to more positive treatment experiences, with comorbidities not having a significant association. The demographic and clinical characteristics like age, gender, and therapy adherence positively impacts on the treatment outcomes. On contrary, the existence of other illnesses does not have a significant impact on the overall rating of treatment experience.

**C o n c l u s i o n .** Biologic treatments – in particular ixekizumab – provide significant and sustained gains in both clinical and QoL outcomes for moderate to severe psoriasis patients. Tailor-made treatment regimens taking clinical and demographic characteristics into consideration can also maximise patient satisfaction and compliance. Overall, the results of the study demonstrate the effectiveness of integration of biologic therapies in the management of psoriasis to alleviate the symptoms and thereby improving the QoL of the patients.

**Keywords:** biologic therapies, psoriasis, treatment outcomes, quality of life, demographic characteristics.

**Citation example:** Wadhawa S.S., Tiwari S., Agrawal S. Long-term effectiveness of biologic therapies in moderate to severe psoriasis: impact on patient outcomes and quality of life. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):30-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-30-53

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1. Общие сведения

Псориаз – рецидивирующее иммуновоспалительное заболевание, вызывающее быстрый патологический рост клеток, формирующих плотные эритематозные чешуйчатые бляшки на коже [1]. В мире от псориаза страдают около 2 % жителей. Псориаз имеет различные формы – каплевидную, бляшечную, пустулезную и инверсную [2]. Помимо тяжелого бремени клинических проявлений, псориаз также серьезно влияет на общее состояние здоровья и качество жизни пациентов. Псориаз не просто кожное заболева-

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Background of the Study

Psoriasis is a long-lasting skin condition triggered by the immune system, resulting in the rapid growth of skin cells that form thick, red, scaly patches on the skin [1]. It affects around 2% of people worldwide and can appear in different types, such as guttate psoriasis, plaque psoriasis, pustular psoriasis and inverse psoriasis [2]. While the physical symptoms are often the most noticeable signs of the illness, psoriasis also has significant effects on patients' overall health and quality of life (QoL). This condition is not just a skin problem but a systemic issue linked to



ние, это мультисистемная патология, ассоциированная с различной патологией, в том числе псориатическим артритом, сердечно-сосудистыми болезнями, метаболическим синдромом, а также с расстройствами психической сферы – тревогой и депрессией [3].

Влияние псориаза на качество жизни достаточно сильное и значительно варьирует. В ряде исследований показано, что у пациентов с псориазом развиваются психические расстройства вследствие того, что заболевание поражает кожные покровы, что заметно для окружающих [4]. Стигматизация, сопровождающая дерматологических больных, может приводить к социальной изоляции, низкой самооценке и проблемам в коммуникации. Известно, что качество жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом соответствует этому показателю у больных с хроническими заболеваниями, такими как болезни сердца и диабет. Физические страдания, вызываемые зудом, болью и воспалением, также оказывают влияние на эмоциональную сферу пациентов.

Пациенты с псориазом испытывают сложности в социальной коммуникации и в работе вследствие особенностей заболевания [5]. Помимо влияния на эмоциональную сферу, псориаз может осложнять и повседневную активность больных [6]. Непредсказуемые обострения могут вызывать постоянную тревогу относительно любых контактов с окружающими. Некоторые пациенты отмечают снижение качества жизни, недооценку важности длительного эффективного лечения, позволяющего устранить не только клинические симптомы заболевания, но и скорректировать их эмоциональную сферу [4].

В настоящее время отмечается значительный прогресс в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, доступны различные виды лечения [7]. К ним относятся наружная терапия кортикостероидами и аналогами витамина Д, системная терапия метотрексатом и циклоспорином, применение биологических препаратов, целью которых являются специфические пути иммунной системы [8]. Несмотря на то, что указанные методы могут устранять симптомы заболевания и, соответственно, улучшать состояние кожи во многих случаях, все еще остается значительной доля пациентов, лечение которых не эффективно в долгосрочном периоде.

Несмотря на достигнутый прогресс в лечении псориаза, многие пациенты указывают на неудовлетворенность назначенным лечением вследствие сложности контроля симптомов, развития

various other health problems, including psoriatic arthritis, heart disease, metabolic syndrome, as well as mental health conditions like depression and anxiety [3].

Subsequently, the impact of psoriasis on QoL is noteworthy and varied. Several studies have shown that individuals with psoriasis often experience considerable mental distress due to their visible nature of their illness [4]. The stigma surrounding skin diseases can result in social isolation, lower self-esteem, and difficulties in relationships. Research has indicated that the QoL of patients with moderate to severe psoriasis can be similar to that of individuals with chronic conditions like heart disease or diabetes. The physical discomfort, such as itching, pain, and inflammation, can intensify these emotional effects.

Patients may find it difficult to engage in social activities or maintain employment because of their condition [5]. Aside from the emotional impact, psoriasis can also pose practical challenges in everyday life [6]. Unpredictable flare-ups can cause anxiety about public interactions. Finally, several patients note a decrease in their overall QoL, underscoring the importance of effective long-term management strategies that resolve both the physical as well as emotional aspects of this persistent medical circumstance [4].

Moderate to severe psoriasis management has seen significant advancements in recent years, with a variety of treatment options now available [7]. These options range from topical therapies like corticosteroids and vitamin D analogs, systemic medications likely methotrexate and cyclosporine, and biologic agents that target specific pathways in the immune system [8]. While these managements can efficiently reduce symptoms and progress the appearance of the skin for many patients, there is still a significant portion who do not achieve satisfactory long-term results.

Regardless of progress in treatment methods, numerous patients express dissatisfaction with their management plans due to factors like inadequate symptom control, medication side effects, and the chronic nature of the disease [9]. Additionally, while clinical effectiveness is often the primary focus in treatment evaluations, there is a growing understanding that success should also be measured by improvements in QoL. Patients often report that even when their skin condition improves, they may still grapple with the psychological impressions of living with psoriasis [10].

Long-term consequences for individuals with psoriasis are crucial for evaluating the efficacy of

побочных эффектов принимаемых препаратов и хронической природы самой болезни [9]. Кроме того, помимо клинической эффективности – основного показателя оценки исхода лечения, среди специалистов растет понимание того, что следует использовать и такой показатель, как улучшение качества жизни. Пациенты также сообщают, что даже при улучшении состояния кожи у них все еще сохраняется психологический дискомфорт, вызванный болезнью [10].

Долговременные последствия у больных псориазом являются ключевыми в оценке эффективности лечения. Данные современной литературы свидетельствуют о том, что течение болезни у большинства пациентов – это бесконечная череда ремиссий и рецидивов [11, 12], и это стимулирует пациентов придерживаться назначенного лечения и обуславливает удовлетворенность им. Кроме того, показано, что пациенты, считающие свое лечение эффективным, более привержены назначенному лечению и имеют более высокий уровень удовлетворенности лечением [13]. Чтобы прийти к комплексному пониманию влияния терапии на качество жизни больных псориазом, необходимо учитывать точку зрения самих пациентов, принимающих участие в исследованиях [14]. Согласно [15] для пациентов важен не только исход лечения, но и следующие факторы: удобство приема/применения назначенных препаратов; их побочные эффекты; поддержка врачей, которые ведут больного. Обсуждение с пациентом целей лечения способствует выработке персонифицированного плана лечения, которое будет соответствовать ожиданиям пациента и отвечать его базовым жизненным интересам [16].

В связи со сказанным выше, целью нашего исследования является определение результатов продолжительного лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, касающихся качества жизни. В исследовании изучается эффективность применения биологических препаратов, что даст новые данные, которые позволят повысить эффективность лечения для пациентов с псориазом. Надеемся, что всё вышесказанное позволит не только расширить наши представления о данной патологии, но и оказать практическую помощь врачам в лечении этой тяжелой болезни. И, наконец, применение комплексного подхода, предполагающего оценку как физического, так и психического здоровья пациентов, является крайне важным в достижении эффективности лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

treatment methods. Conventional literatures suggest that numerous patients go through variations in their condition over time, experiencing periods of reduction followed by deteriorating symptoms [11, 12]. This variability can make it stimulating for patients to stick to their treatment plans and feel satisfied with their care. In addition to, research has demonstrated that patients who view their treatment as effective are more likely to follow prescribed regimens and express higher levels of contentment [13]. To acquire a comprehensive understanding of the impact of treatment on QoL, it is important to take into account the viewpoints of patients in research [14]. Research has shown that patients value not only clinical outcomes but also factors such as the convenience of treatment administration, side effects, and support from healthcare professionals [15]. Involving patients in conversations about their treatment objectives can result in more individualised care plans that meet their expectations and lifestyle requirements [16].

Therefore, the present research aims to investigate the long-term results of different treatment methods for moderate to severe psoriasis, with a focus on the QoL. The study explores the efficacy of biologics and hence hopes to give useful information on how to improve outcomes for patients. By filling gaps, will not just help us understand the condition better, but also give practical advice for healthcare providers who want to help people with this challenging condition. Finally, a well-rounded methodology that considers both physical health and emotional well-being is crucial for getting better long-term results in dealing with moderate to severe psoriasis.

## 1.2. Problem of Identification

In spite of the availability of various treatment options, including biologic therapies, many patients still face challenges with controlling the disease and maintaining a good QoL. The initial issue is the inconsistent effectiveness of biologic treatments over the long term, as most studies focus on short-term results without considering their sustainability over time. Even though improvements in the skin condition are often seen, they may not always lead to better QoL due to ongoing psychological distress and social stigma. Factors such as age, gender, initial disease severity, other medical conditions, and adherence to treatment can have a significant impact on the outcomes of treatment. However, there is limited research investigating these associations. Moreover, difficulties related to patient adherence, such as

## 1.2. Проблема идентификации

Несмотря на доступность в настоящее время различных видов лечения псориаза, многие пациенты по-прежнему сталкиваются с трудностями в контроле симптомов заболевания и поддержании должного уровня качества жизни. Ключевая тема исследования – оценка эффективности биологических препаратов именно в ходе продолжительного лечения, поскольку большинство работ посвящено изучению краткосрочных результатов биологической терапии. Это связано с тем, что даже при купировании кожных симптомов в ходе лечения у пациентов не всегда может улучшаться качество жизни вследствие влияния постоянного психологического стресса и социальной стигматизации, вызванных болезнью. Такие факторы, как пол, возраст, степень тяжести в дебюте болезни, сопутствующая патология и приверженность лечению, могут оказывать значимое влияние на исходы лечения. Однако эта тема крайне слабо разработана в современной литературе. Более того, проблемы приверженности пациентов с псориазом лечению (неправильное понимание того, как нужно применять назначенные средства; страх побочных эффектов) значительно осложняют лечение данного заболевания. Всё сказанное выше свидетельствует о необходимости разработки научно обоснованных клинических рекомендаций, которые позволят скорректировать терапию псориаза и повысить ее эффективность. Получение надежных результатов в ходе изучения этих взаимосвязанных вопросов должно способствовать повышению эффективности терапии псориаза в целом и, следовательно, исходов лечения для пациентов.

## 1.3. Значимость исследования

Настоящее исследование позволит расширить наше понимание особенностей длительной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза, в частности эффективности биологических препаратов и их влияния на качество жизни пациентов. Поскольку в настоящее время крайне мало данных об эффективности биологических препаратов в ходе длительной терапии псориаза и их влиянии на качество жизни пациентов, задача нашего исследования состоит в том, чтобы восполнить этот пробел. Кроме того, результаты анализа таких клинико-демографических факторов, как возраст, пол, исходная степень тяжести и приверженность лечению, позволят дерматологам разрабатывать индивидуализированные

logistical obstacles in treatment administration and concerns about side effects, make managing the condition more challenging. This underscores the pressing need for evidence-based recommendations that address these complexities and enhance treatment strategies. This study aims to provide valuable insights by scrutinising these interconnected issues, with the goal of cultivating the overall management of psoriasis and improving patient outcomes.

## 1.3. Significance of the Study

The importance of this research is to improve the understanding of long-term treatment results for moderate to severe psoriasis, specifically focusing on the effectiveness of biologic treatments and their influence on patients' QoL. The present research highlights a lack of data on the long-term effectiveness of these treatments and their effect on QoL, which this study aims to fill with a detailed analysis of real-world outcomes. Additionally, by considering clinical and demographic factors like age, gender, initial disease severity, and treatment adherence, the research aims to help healthcare professionals tailor interventions more effectively to each patient's needs. This individualised approach is vital for enhancing treatment adherence and overall satisfaction. Moreover, the research will provide evidence-based suggestions for improving treatment results, helping to establish clearer clinical guidelines to ensure optimal care with the introduction of new biologic treatments. Eventually, the present study seeks to advance dermatological care by offering important insights that can lead to a better QoL for individuals with psoriasis.

## 1.4. Research Objectives

The objectives of the present study are as follows:

- To evaluate the long-term effectiveness of various biologic therapies in reducing psoriasis severity.
- To investigate the impact of biologic therapies on patients' QoL.
- To analyse the effect of demographic and clinical characteristics including age, sex, baseline disease severity, comorbidities, and adherence to therapy on treatment outcomes.
- To recommend interventions for enhancing the treatment outcomes of biologic therapies for psoriasis.

## 1.5. Research Hypothesis

The hypotheses of the present research are as follows:

H1: Long-term effectiveness of biological therapies has significant impact on the psoriasis severity.

планы терапии, повышающие эффективность лечения для конкретного больного. Персонализированный подход крайне важен для повышения приверженности пациентов лечению и достижения их общей удовлетворенности. Более того, наше исследование вносит вклад в разработку доказательной базы для оптимизации терапии псориаза, которая может быть использована для разработки клинических рекомендаций, представляющих эффективные стратегии лечения с применением современных биологических препаратов. И, в конечном счете, наше исследование будет способствовать улучшению дерматологической помощи в целом благодаря появлению новых данных, которые позволят повысить качество жизни больных псориазом.

#### 1.4. Цели исследования

Цели настоящего исследования следующие:

- Оценить эффективность длительной терапии псориаза биологическими препаратами в снижении степени тяжести заболевания.
- Изучить влияние терапии псориаза биологическими препаратами на качество жизни пациентов.
- Установить связь ряда клинико-демографических факторов (возраст, пол, исходная степень тяжести, сопутствующие заболевания и приверженность лечению) с результатами лечения.
- Сформулировать конкретные рекомендации по оптимизации терапии псориаза биологическими препаратами.

#### 1.5. Гипотезы исследования

Были сформулированы следующие гипотезы (Г):

Г1: Длительная эффективность терапии псориаза биологическими препаратами значимо влияет на тяжесть заболевания.

Г1<sub>0</sub>: Длительная эффективность терапии псориаза биологическими препаратами значимо не влияет на тяжесть заболевания.

Г2: Терапия псориаза биологическими препаратами значимо влияет на качество жизни пациентов.

Г2<sub>0</sub>: Терапия псориаза биологическими препаратами значимо не влияет на качество жизни пациентов.

Г3: Есть тесная связь между рядом клинико-демографических факторов и исходами лечения псориаза.

Г3<sub>0</sub>: Нет тесной связи между рядом клинико-демографических факторов и исходами лечения псориаза.

H1<sub>0</sub>: Long-term effectiveness of biological therapies does not have significant impact on the psoriasis severity.

H2: There is a significant impact of biologic therapies on QoL of patients.

H2<sub>0</sub>: There is no a significant impact of biologic therapies on QoL of patients.

H3: There is a significant association among demographic characteristics and treatment outcomes of the patients.

H3<sub>0</sub>: There is no significant association among demographic characteristics and treatment outcomes of the patients.

#### 1.6. Paper Organization

The present paper is ordered on the base of current drift in the depiction of effectiveness of biological therapies for the reduction of psoriasis severity. Whereas, analysis of contemporary research that has remarked the similar research work through varied use of analytical methods are characterised in Section 2. Added to which, Section 3 illustrated the methodology ensued in the present research. Further, the results executed in the current research are indicated in Section 4. Consecutively, Section 5 represents the conceptual discussion on the percept of current research. Section 6 indicates the limitations endured in the paper. Orderly, concluded reflection from the present paper is demonstrated in Section 7.

### 2. LITERATURE REVIEW

#### 2.1. Reviewing Data

Psoriasis is a long-term inflammatory disease, and their impact on patients varies with the disease severity resulted in the physical discomfort and distress psychologically. Their etiology is not clear but the immune cells such as type 1 and 17 cells that are producing cytokines and modulated by the Treg cells, are substantial in the pathogenesis.

The existing study [17] aims to explore the variation in the body image as well as QoL of the psoriasis patients subjected to biologic therapies. It employs single-sample, quasi-experimental, pre- and post-test design. 44 psoriasis patients were selected from the out-patient clinics in the two health centers at Taiwan. The questionnaire includes BIS (Body Image Scale), demographic information and DLQI (Dermatology Life Quality Index). The statistical analysis has been performed with the support of SPSS tool. The results indicated significant improvements in body image among psoriasis patients after biologic therapy. Also, there was a positive correlation between body image and QoL and biologic therapy. The study concludes



## 1.6. Структура статьи

Статья написана на основе результатов изучения состояния вопроса эффективности терапии псориаза биологическими препаратами на современном этапе и проведения собственного исследования. Обзор литературы, связанной с темой исследования, представлен в разделе 2; методология, используемая в ходе проведения исследования, – в разделе 3. Результатам исследования посвящен раздел 4. Полученные результаты обсуждаются в разделе 5. Ограничения исследования описаны в разделе 6. В разделе 7 даются выводы, сформулированные после обработки результатов исследования и их обсуждения.

## 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 2.1. Данные обзора

Псориаз – хроническое неинфекционное воспалительное заболевание. Его влияние на пациента зависит от степени тяжести и варьирует от физического дискомфорта до психологического стресса. Этиология псориаза не известна, однако показано, что значительную роль в патогенезе заболевания играют интерлейкины (IL) 1 и 17, продуцирующие цитокины, а сам этот процесс модулируется Т-клетками.

В [17] изучалось влияние терапии биологическими препаратами на состояние кожных покровов (внешний вид пациента) и качество жизни пациентов с псориазом. Было проведено одновыборочное, квазиэкспериментальное исследование с оценкой до начала терапии и после ее завершения, в котором приняли участие 44 амбулаторных пациента, проходивших лечение в двух медицинских центрах Тайваня. Респонденты заполняли анкеты, в которых собирались демографические данные, и проводилась оценка по BIS (Body Image Scale) и DLQI (Dermatology Life Quality Index). Статистический анализ проводился с использованием SPSS. Результаты исследования показали значительное улучшение состояния кожных покровов у пациентов с псориазом после терапии биологическими препаратами. Также была установлена положительная корреляция между внешним видом и качеством жизни и терапией биологическими препаратами. Авторы пришли к выводу, что терапия биологическими препаратами значительно улучшает качество жизни пациентов с псориазом. Кроме того, позитивное влияние на этот показатель оказывают повышение осведомленности пациентов о своем заболевании и психологическая поддержка врача.

that the psoriasis patients with the biologic treatment effectually improve the QoL of patients. Also, health-associated education as well as psychological support improve the QoL and body image.

The conventional research [18] compares the efficacy of anti-IL-17A biologics with the other conventional biologics. It provides comparisons of the 7 individual biologics versus ixekizumab. Additional comparisons included the proportion of patients who reached Psoriasis Area and Severity Index (PASI)90, PASI100, DLQI for measuring durability of treatment response. Results indicated that the anti-IL-17A had a response rate to be higher and significantly higher odds of accomplishing the primary outcome at month 12 compared to the other biologics cohort. Additionally, both cohorts had similar response rates for PASI100 and PASI90. Furthermore, there are no significant differences amongst the cohorts. The response rates for the individual biologics ranged from 53,5% to 72,6% at month 12, for the primary outcome. These findings demonstrate the proportional efficacy of numerous biologics in a real-world.

The prevailing research [19] aims to evaluate the attainment of specific PASI thresholds and associated enhancements in health-related quality of life (HRQoL) in individuals with plaque psoriasis. It encompasses the patients who were subjected to risankizumab and ustekinumab. The data from patients randomised to 150 mg risankizumab or 45 and 90 mg of ustekinumab in randomised controlled UltIMMa-1 and UltIMMa-2 trials were scrutinised for the accomplishment of unique PASI thresholds. The time taken to achieve the thresholds, and integrated PASI and DLQI outcomes were estimated. Data from patients initially randomised to risankizumab from LIMMitless for the accomplishment of certain PASI levels, average DLQI scores, and DLQIo/1 were evaluated. A considerably higher percentage of patients treated with risankizumab, along with combined outcomes for absolute PASI as well as DLQI compared to those treated with ustekinumab was found. The median time was significantly shorter for patients treated with risankizumab in comparison to those treated with ustekinumab. Low PASI scores were associated with low DLQI scores throughout week 172 of continuous risankizumab treatment. The treatment with risankizumab exhibited notable rates of prompt and enduring efficacy on the basis of PASI thresholds and augmentations in HRQoL of the patients.

The existing research [20] assessed the physician- and patient-reported outcomes for week 252 in VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. A total of 1829

В [18] сравнивались результаты эффективности терапии ингибиторами IL-17A и другими применяемыми в современной клинической практике биологическими препаратами. Также проводилось сравнение 7 отдельных биологических препаратов с иксекизумабом и, дополнительно, – сравнение группы пациентов, достигших Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90, PASI 100, DLQI 0/1 – показателей эффективности лечения. Пациенты, получавшие ингибиторы IL-17A, показали наиболее высокую частоту ответа на лечение в достижении первичного исхода на 12-й месяц лечения по сравнению с пациентами, получавшими другие биологические препараты. Обе когорты пациентов имели близкие показатели в достижении PASI 90 и PASI 100. Более того, между когортами не было выявлено значимых различий. Частота ответа по отдельным биологическим препаратам варьировала от 53,5 до 72,6 % к 12-му месяцу для первичного исхода лечения. Эти данные свидетельствуют о близкой эффективности различных биологических препаратов, применяемых в современной клинической практике.

Целью post-hoc анализа [19] данных пациентов с вульгарным псориазом, участвовавших в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях UltimMa-1 и UltimMa-2, была оценка абсолютных пороговых значений по PASI и качества жизни, связанного со здоровьем. Пациенты получали рисанкизумаб 150 мг или устекинумаб 45 или 90 мг. Оценивалось время достижения пороговых значений по PASI и исходы по PASI и DLQI, а также достижение специфических пороговых значений по PASI, среднего балла по DLQI и DLQI 0/1. Результаты исследования показали, что среди достигших пороговых значений по PASI и необходимой оценки по DLQI преобладали пациенты, получавшие рисанкизумаб. Время достижения контрольных точек исследования также было значительно меньше у пациентов, получавших рисанкизумаб, по сравнению с теми, кто получал устекинумаб. Низкая оценка по PASI была ассоциирована с низким баллом по DLQI к 172-й неделе длительного лечения рисанкизумабом. Терапия рисанкизумабом показала достаточное быстрое и надежное достижение эффективности лечения, оцененное по PASI, и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с вульгарным псориазом.

В [20] оценивались (как врачами, так и пациентами) исходы лечения к 252-й неделе в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2. В исследование вошли 1829 пациентов, которые исходно получали гуселкумаб в течение 8 нед, плацебо и ада-

пациенты были случайно назначены в начале исследования гуселкумаб 100 мг каждые 8 недель, адалимумаб и плацебо. В VOYAGE 1, пациенты на плацебо switched to гуселкумаб на 16-й неделе, в то время как те, кто получал адалимумаб, switched to гуселкумаб на 52-й неделе. Напротив, в VOYAGE 2, отмена и повторное лечение происходили между 28 и 76-й неделями, после чего все пациенты получали open-label гуселкумаб до 252-й недели. Эффективность и HRQoL end-points were analysed until week 252, with safety monitored until week 264. The outcomes showed that 84,1% and 82% of patients in the гуселкумаб group achieved clinical responses in PASI at week 252 in VOYAGE 1 and VOYAGE 2. In terms of Investigator's Global Assessment (IGA) scale, 82,4% and 85% in VOYAGE 1, and 52,7 and 53% in PASI, and 54,7% and 55,5% in IGA achieved positive outcomes. Similar results were seen in patients who switched from адалимумаб. These benefits were sustained from week 52 in VOYAGE 1 as well as week 100 in VOYAGE 2.

The prevailing research [21] performs economic study known as CANOVA aims to evaluate the cost-effectiveness of biologics for plaque psoriasis in a real-world setting. The study looked at the yearly direct costs of managing psoriasis, the annual cost of biologics as well as the cost per patient who responded well to treatment in the Italian National Health System. Specifically, the study analysed the cost per response and sustained response of biologic therapies for psoriasis within the CANOVA study. The cost of biologics was the main driver of expenses, making up around 98% of the total costs. Адалимумаб had the lowest ratio of cost, followed by secukinumab. Ustekinumab and ixekizumab ranked third and fourth, respectively. In terms of the sustained response analysis, secukinumab had the lowest observed value (€21,375) among the options, due to its high response rate (86% compared to 60–80%) achieved early in treatment. Biologic therapy is considered an important asset for treating moderate to severe plaque psoriasis.

## 2.2. Research Gap

In the existing study of Wu et al. [17] only 44 participants were selected for research purposes which is considerably small sample size. Moreover, participants might have differences in their opinion regarding the QoL while intervention. Similarly, the conventional research [18] grouped the IL-17A biologics into single category, hence their comparison were related to ixekizumab only. The prevailing research [19] focuses only on the post-hoc test and, hence, not

лимумаб. В исследовании VOYAGE 1 пациенты из группы плацебо начали получать гуселькумаб на 16-й неделе, а пациенты из группы адалимумаба – на 52-й неделе. В исследовании VOYAGE 2 отмена исходного препарата и перевод на гуселькумаб происходил на 28-й и 76-й неделе соответственно, а к 252-й неделе все пациенты стали получать гуселькумаб в открытом режиме. Эффективность и качество жизни, связанное со здоровьем, оценивались на 252-й неделе, безопасность – на 264-й неделе. Установлено, что 84,1 и 82 % пациентов, принимавших гуселькумаб, достигли клинического ответа по PASI к 252-й неделе в обоих исследованиях. По шкале Investigator's Global Assessment (IGA) лечение оказалось эффективным у 82,4 и 85 % (IGA 0), 52,7 и 53 % (100% улучшение по PASI) и 54,7 и 55,5 % (IGA 0). Близкие результаты показали пациенты, принимавшие исходно адалимумаб. Клинический ответ был устойчивым с 252-й недели лечения в VOYAGE 1 и с 100-й недели – в VOYAGE 2.

В [21], на основе крупного исследования экономической направленности CANOVA, оценивалась экономическая эффективность биологических препаратов в лечении пациентов с вульгарным псориазом в реальной клинической практике. Изучались следующие показатели: прямые затраты на лечение больных псориазом, годовые затраты на биологические препараты и затраты на одного пациента с клиническим ответом на лечение в системе здравоохранения Италии, а также затраты на эффективную и длительно эффективную терапию псориаза биологическими препаратами в исследовании CANOVA. Затраты на покупку биологических препаратов оказались основным драйвером расходов – 98 % от стоимости лечения в целом. На адалимумаб приходились самые низкие затраты, далее следовал секукинумаб, третье и четвертое место занимали устекинумаб и иксекизумаб. По показателю длительной эффективности наиболее выгодным оказался секукинумаб (€21,375) по сравнению с другими препаратами вследствие его высокой клинической эффективности (86 % против 60–80 %), которая достигается в более короткие сроки. Таким образом, стоимость биологических препаратов составляет значительную часть в общей стоимости лечения больных псориазом.

## 2.2. Ограничения в использовании данных, полученных в ходе обзора литературы

В исследование С.Л. Wu et al. [17] было включено только 44 чел., что объективно является

powered to evaluate the differences of absolute PASI. The conventional research evaluates the cost-effectiveness of biologic treatment which is not a baseline for the patient characteristics. Hence, the present research overcomes the gaps of the prevailing research and assesses the QoL of the patients with psoriasis through quantitative methodology.

## 3. METHODOLOGY

### 3.1. Research Design

The research design included appropriate tools and procedures to obtain reliable data. A well-designed research is mandatory to acquire reliable and valid outcomes. It incorporates the appropriate method for the present study through responding the question. The current study employs quantitative research method. For quantitative method, data are collected with the aid of questionnaire which is on basis of study variables and queries to implement the analysis [22].

### 3.2. Study Area

The study was conducted among psoriasis patients in India who voluntarily participated in the survey and interviews. It supports for useful execution of the present study. The survey and interview are conducted with the aid of respondents. The people who contributed to the study are psoriasis patients. This will enhance the significance of the study and make the course of gathering data more convenient and fast.

### 3.3. Sample Size and Population

In this study, a representative sample of psoriasis patients in India was selected to obtain data on their perceptions. The gathered valuable data for the quantitative technique depends on the selected sample size which helps to prove study objectives [23]. The study incorporated 200 respondents for quantitative investigation which includes psoriasis patients in the respective field involved in the current study.

### 3.4. Sampling Techniques

The technique used for sampling is a most significant course to collect the data from targeted populace instead of concentrating on entire population available [24]. The current study performs purposive sampling method to select target respondents for the study. Correspondingly, the data to be gathered for the current research will choose the samples that are willing and have ability to offer precise



крайне малочисленной выборкой. К тому же респонденты могли по-разному описывать динамику качества жизни в ходе исследования. В [18] биологические препараты из группы ингибиторов IL-17A объединялись в одну категорию, но сравнивались только с иксекизумабом. В [19] использовался post-hoc анализ, что не позволило достоверно оценить различия в достижении абсолютных уровней по PASI. В исследовании экономической составляющей биологической терапии псориаза оценивалась экономическая эффективность биологических препаратов, но не учитывались демографические характеристики пациентов в начале терапии. Таким образом, наше исследование позволит преодолеть ограничения проведенных ранее исследований и оценить качество жизни пациентов с псориазом, используя все преимущества методологии количественных исследований.

### 3. МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Дизайн исследования

В настоящем исследовании использовались необходимые методы и процедуры для получения достоверных данных. Тщательно продуманный дизайн исследования является обязательным условием достижения достоверных и обоснованных результатов. Мы использовали оптимальный в данном случае метод – интервьюирование выбранных респондентов. Применялась методология количественного исследования, данные для которого собираются в ходе анкетирования и являются базой для последующего анализа [22].

#### 3.2. Область исследования

В исследовании вошли пациенты с диагнозом псориаза из Индии, которые добровольно согласились принять участие в опросе и анкетировании, что значительно облегчило проведение исследования. Респондентами в нашем исследовании были только больные псориазом, что, на наш взгляд, позволило повысить значимость его результатов и собрать данные быстро и в удобной для респондентов и исследователей форме.

#### 3.3. Размер выборки и контингент

Нами была сформирована репрезентативная выборка, в которую вошли пациенты с псориазом, для получения данных, которые затем анализировались. Объективность данных, полученных в количественном исследовании, зависит от

responses will be measured. Also, it is used to find the perception of dataset for the purpose of categorising the patterns which allows to comprehend the significance of biological therapies in the management of psoriasis [25].

#### 3.5. Data Collection

Data collection is a critical phase in research that influences the reliability of study outcomes [26]. In the present study, data are collected from patients to assess the significance of biological therapies. The study collected primary data with the help of structured questionnaire for quantitative approach respectively.

#### 3.6. Data Analysis

Quantitative methodology approach involves collecting, scrutinising and decoding quantitative data in a research. The study levels are synergistic with the quantitative phase. This method gives results in an inclusive of the incidence under study due to the quantitative data. The present study employed quantitative research approach as it is more appropriate, with a motive of depicting and enlightening in different aspect [27]. The quantitative data attained through the structured questionnaire is examined by SPSS software tool. The gathered data are exported into MS Excel sheet for see-through study variables.

In the context of the quantitative research approach, data from respondent are collected with closed-ended queries and, thereafter, infer the responses [28]. This is a naturalistic and multi-method which is an interpretive technique to its research matter [29]. In depth interview procedure technique is implemented to question psoriasis patients. This particular technique describes the respondent's opinion, experience, emotions and meaning in a descriptive way.

The research design of our study is presented in Fig. 1.

The above Fig. 1 demonstrates the process incorporated in the present study for quantitative data analysis using SPSS software where study variables are determined and executed. ANOVA was employed to contrast means between biologic therapy groups, and post-hoc Tukey's honestly significant difference (HSD) tests were conducted where significant main effects were found. Multiple linear regression was applied in order to determine predictors of treatment response (e.g., DLQI, PASI improvement), and all model assumptions of normality, homoscedasticity, independence, and absence of multicollinearity were examined using standard diagnostic plots and



размера выборки, что, в свою очередь, способствует достижению целей работы [23]. В настоящее исследование вошли 200 респондентов, что соответствовало целям проведения количественного исследования пациентов с псориазом.

### 3.4. Методика формирования выборки

Мы сочли целесообразным проводить сбор данных только в целевой аудитории, без привлечения респондентов из общей популяции [24]. В настоящем исследовании использовался целевой способ формирования выборки, когда в качестве респондентов выбираются строго определенные, отвечающие конкретным целям исследования субъекты. Соответственно, при таком способе формируется выборка, которая позволит получить наиболее достоверные данные для их последующего анализа. Кроме того, это важно для оценки полученного массива данных с точки зрения выявления имеющихся тенденций, что позволит лучше понять роль биологических препаратов в лечении больных псориазом [25].

### 3.5. Сбор данных

Сбор данных является важнейшим этапом, поскольку от него зависит достоверность полученных результатов [26]. В нашем исследовании данные собирались в когорте пациентов с целью оценки влияния терапии псориаза биологическими препаратами. Первичный сбор данных происходил с помощью структурированной анкеты согласно принятой методологии количественного исследования.

### 3.6. Анализ данных

Методология количественного исследования включает сбор, анализ и интерпретацию полученных данных. Все уровни исследования такого типа взаимно дополняют друг друга в реализации его основной фазы – сбора количественных данных. Данный метод позволяет получить результаты согласно поставленным целям благодаря сбору количественных данных. Мы использовали методологию количественного исследования как наиболее целесообразную с точки зрения рассмотрения различных аспектов изучаемой темы [27]. Количественные данные, собранные с помощью структурированной анкеты, оценивались средствами программного пакета SPSS. Затем данные были экспортированы в таблицу MS Excel для последующего анализа факторов.

variance inflation factors (VIFs). Missing primary outcome data (DLQI, PASI) in cases were excluded from analysis. For other variables, missing data were tested for randomness; if fewer than 5%, listwise deletion was performed. The outliers were detected by boxplots and values greater than 3 standard deviations from the mean; sensitivity analyses were conducted with and without outliers to establish robustness of findings.

## 4. RESULTS

### 4.1. Analysis of demographic, social, and clinical characteristics

200 patients are considered as participants of the present research. The demographic, social, and clinical particulars of the contributors are illustrated in Table 1.

Table 1 represents the demographic data of the psoriasis patients who have joined in the review. The age of the respondents are analysed and concluded that majority of the respondents (37%) belong to the age group of 36 to 60 years. Descriptive statistics revealed that the mean age of participants was 35.9 years (SD (standard deviation) = 12.1), with the majority (37%) aged 36–60 years. In case of gender, male respondents (84%) have contributed more for the research purposes. On the basis of educational qualification, majority of the respondents have completed undergraduate education (95.5%). According to the survey, most of the respondents are working in the private sector (46%) followed by self-employed and public sector. Most of them belong to urban region (89.5%), and their monthly income is Rs. 25 000–50 000 (49%). Most of the patients are affected by psoriasis for 6–10 years (67%). The mean duration of psoriasis was 6.4 years (SD = 2.6), with most patients (67%) experiencing the disease for 6–10 years. The outcome of the demographic data proves that the current study has collected data from the under-graduates aged 36–60 years with psoriasis of 6–10 year duration who have contributed substantially for the research purposes.

### 4.2. Statistical testing

#### Hypothesis 1

It is an analysis tool that is employed to scrutinise the impact of independent variables on the dependent variable. The test permits simultaneous evaluation of more than two sets. ANOVA test is utilised to demonstrate the impact of the biological therapy on psoriasis severity (Table 2).

Table 2 illustrates the ANOVA test results of long-term effectiveness and psoriasis severity. Firstly,

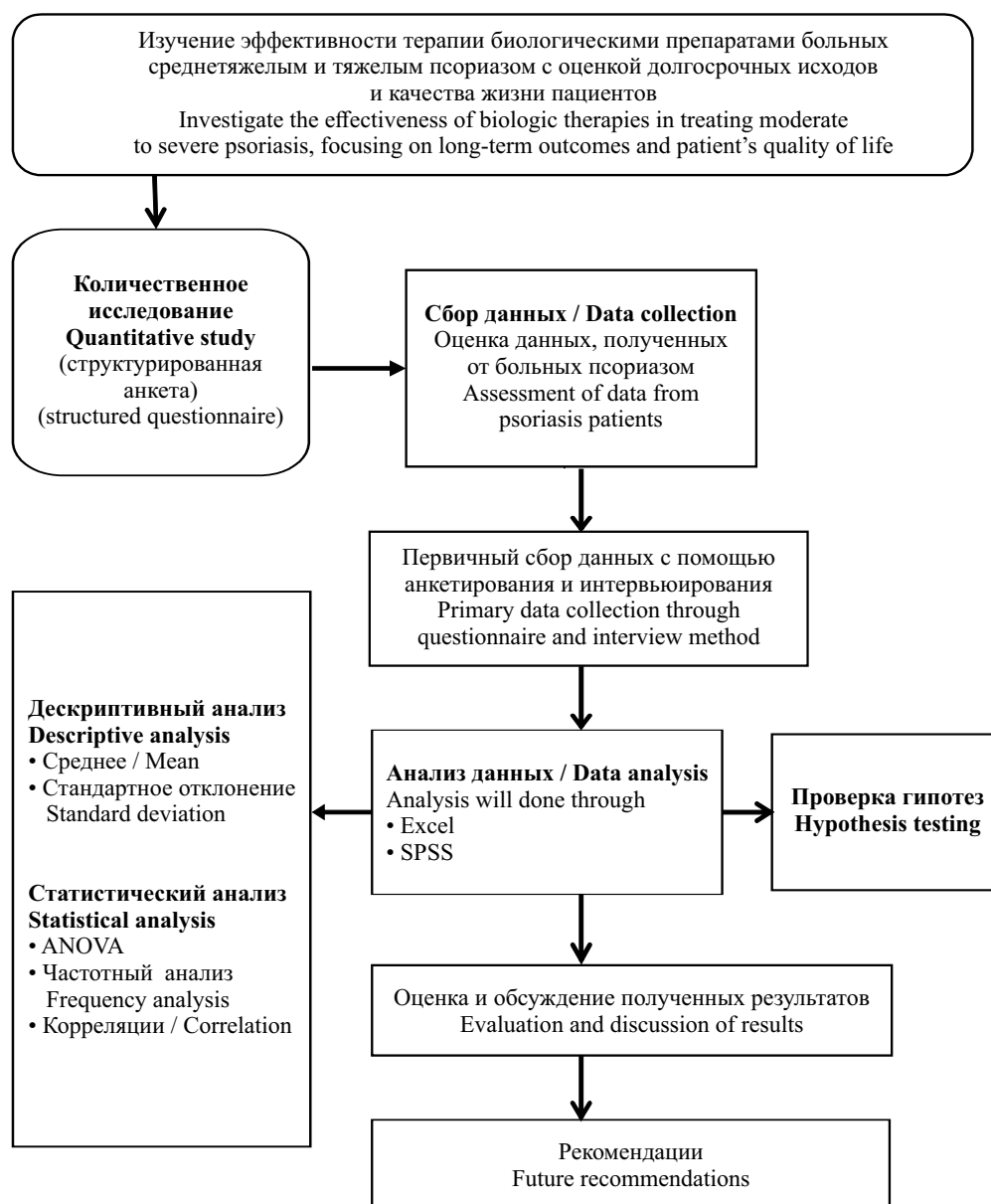


Рис. 1. Дизайн исследования  
Fig. 1. Research design

Используя методологию количественного исследования, мы собирали данные, предлагая ответить респондентам на закрытые вопросы, ответы на которые затем анализировались [28]. Это вполне оправданная и имеющая достаточная широкие возможности в проведении такого рода исследований процедура [29]. Для опроса больных псориазом использовалась методология глубинного интервью, что позволило получить сведения, касающиеся мнений, опыта и эмоционального фона респондентов, и затем интерпретировать их.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

from analysing the overall treatment experience, this shows a significant difference in the treatment experience ratings between the various groups such as different biologic treatments. A  $p$ -value of 0,000 indicates that at least one group differs from the rest in terms of treatment experience. This concludes that biological therapies are viewed as more effective and satisfactory than other treatment. Secondly, on analysing the effectiveness of treatment in minimising the psoriasis, the effectiveness ratings differ significantly between the groups. The high  $F$ -value shows a notable difference in average effectiveness between groups compared to within groups, indicat-

Как показывает рис. 1, анализ полученных в ходе исследования количественных данных проводился с помощью программы SPSS, что позволило определить и интерпретировать основные переменные. Дисперсионный анализ (ANOVA) использовался для сравнения средних значений групп больных псориазом, получавших биологические препараты. Post-hoc критерий достоверно значимой разницы Тьюки применяли при выявлении значительно выраженного влияния. Множественная линейная регрессия использовалась для определения предикторов ответа на лечение (улучшение по DLQI, PASI). Все полученные модели регрессии были оценены с точки зрения нормальности, гомоскедастичности, независимости и отсутствия мультиколлинеарности с помощью стандартных диагностических графиков и факторов инфляции дисперсии. Случаи, для которых отсутствовала исходная оценка по DLQI, PASI, исключались из исследования. Для других переменных отсутствующие данные были оценены по критерию случайности; при значении менее 5 % проводилось полное исключение объекта. Статистические выбросы определялись с помощью диаграмм размаха с использованием значений более 3 стандартных отклонений от среднего. Для оценки робастности полученных данных проводился анализ чувствительности со статистическими выбросами и без них.

## 4. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 4.1. Анализ демографических, социальных и клинических факторов

Участниками исследования стали 200 больных псориазом. Их демографические, социальные и клинические характеристики представлены в табл. 1.

Анализ возраста респондентов свидетельствует о том, что большинство из них (37 %) относятся к возрастной группе 36–60 лет. Описательная статистика показала, что средний возраст участников составил 35,9 года (СО (стандартное отклонение) = 12,1), при этом большинство (37 %) респондентов принадлежат к группе 36–60 лет. Что касается пола, то респонденты-мужчины (84 %) в большей степени соответствовали условиям и целям исследования. Данные по уровню образования показывают, что большинство респондентов имеют высшее образование первого уровня (бакалавриат) (95,5 %). Согласно опросу, большинство участников работают в частном секторе экономики (46 %), за ними следуют самозанятые и работающие в общественном секторе. Большинство респондентов проживают в городах (89,5 %) и

интерпретировать основные переменные. Дисперсионный анализ (ANOVA) использовался для сравнения средних значений групп больных псориазом, получавших биологические препараты. Post-hoc критерий достоверно значимой разницы Тьюки применяли при выявлении значительно выраженного влияния. Множественная линейная регрессия использовалась для определения предикторов ответа на лечение (улучшение по DLQI, PASI). Все полученные модели регрессии были оценены с точки зрения нормальности, гомоскедастичности, независимости и отсутствия мультиколлинеарности с помощью стандартных диагностических графиков и факторов инфляции дисперсии. Случаи, для которых отсутствовала исходная оценка по DLQI, PASI, исключались из исследования. Для других переменных отсутствующие данные были оценены по критерию случайности; при значении менее 5 % проводилось полное исключение объекта. Статистические выбросы определялись с помощью диаграмм размаха с использованием значений более 3 стандартных отклонений от среднего. Для оценки робастности полученных данных проводился анализ чувствительности со статистическими выбросами и без них.

ing that certain biological treatments are considerably more effective than others in reducing symptoms of psoriasis. Finally, on evaluating the psoriasis severity, the outcome demonstrates a statistically notable variation in the severity evaluations at the time of diagnosis among various groups. It indicates that the initial severity of psoriasis might differ based on the treatment group, potentially affecting future treatment results. Hence, the significant  $p$ -value of 0,000 proving that the long-term effectiveness of biological therapies have significant impact on the psoriasis severity.

There was a statistically significant reduction in both PASI and DLQI scores following biologic therapy ( $p < 0,001$ ) (Table 3), indicating substantial improvement in both clinical severity and QoL.

Hence, **Hypothesis 1:** Long-term effectiveness of biological therapies have a significant impact on the psoriasis severity **has been proved from the above analysis.**

Mean PASI scores decreased significantly from baseline (mean 18,2, SD 4,6) to week 12 (mean 7,1, SD 3,5) and week 24 (mean 4,7, SD 2,1) across all biologic therapies ( $p < 0,001$ , repeated measures ANOVA). The greatest reduction was observed in patients treated with ixekizumab and secukinumab (Fig. 2), consistent with recent real-world and clinical trial data.

### Hypothesis 2 Regression

Tables 4–6 present the results of a regression analysis conducted to examine the impact of biologic therapy on the patients' QoL. The analysis aimed to determine whether these biological therapies significantly influence the patients' QoL. It illustrates the outcome acquired from regression evaluation for proving the impact of biologic therapy. Acquired  $p$ -value is less than 0,05, and, moreover,  $R^2$  value is 30,5%, which implicates that considered independent variable impacts on the dependent variable. This confirms that biologic therapy strategies influence the patient's quality of life. Hence, the null hypothesis is invalid. Furthermore, the implications contradict the null hypothesis.

Hence, **Hypothesis H2:** There is a significant impact of biologic therapies on QoL of patients **has been proved from the above analysis.**

### Hypothesis 3 Regression

Tables 7 and 8 present the results of a regression analysis conducted to examine the influence of demographic and clinical characteristics such as age,

**Таблица 1.** Демографические, социальные и клинические характеристики респондентов  
**Table 1.** Demographic, social, and clinical data

Характеристика Factor		Число респондентов Number of respondents	Частота (%) Frequency (%)	Среднее (стандартное отклонение) Mean (SD)
Возраст (лет) Age (years)	18–25	50	25	35,9 (12,1)
	26–35	69	34,5	
	36–60	74	37	
	>60	7	3,5	
Пол Gender	Мужской / Male	168	84	16
	Женский / Female	32	16	
Семейное положение Marital status	Холост/не замужем   Single	183	91	9
	Женат/замужем   Married	17	9	
Образование Qualification	Высшее (бакалавриат) Undergraduate	191	95,5	2,5
	Высшее (магистратура) Postgraduate	5	2,5	
	PhD/докторантура PhD/ Doctorate	4	2	
Род занятий Occupation	Студент / Student	7	3,5	46
	Частный сектор экономики Private sector	92	46	
	Общественный сектор Public servant	14	7	
	Самозанятый Self-employed worker	80	40	
	Пенсионер / Retired	7	3,5	
Место проживания Location	Город / Urban	179	89,5	10,5
	Сельская местность / Rural	21	10,5	
Ежемесячный доход, рупий Monthly income (rupees)	Не установлено / Not applicable	7	3,5	49
	<25 000	26	13	
	25 000–50 000	98	49	
	50 000–75 000	23	11,5	
	75 000–100 000	38	19	
	100 000	8	4	
Длительность псориаза (лет) Psoriasis duration (years)	<1	8	4	6,4 (2,6)
	1–5	55	27,5	
	6–10	134	67	
	>10	3	1,5	

имеют ежемесячный доход 25 000–50 000 рупий (49 %). Длительность псориаза у большинства пациентов составляет 6–10 лет (67 %). Средняя продолжительность болезни – 6,4 года (СО = 2,6). Большинство пациентов (67 %) на момент опроса имело стаж заболевания 6–10 лет. Результаты анализа клинико-демографических данных показали, что основной группой настоящего исследования были респонденты в возрасте 36–60 лет, имеющие высшее образование первого уровня (бакалавриат) и страдающие псориазом в течение 6–10 лет, что соответствует поставленным в исследовании целям.

gender, comorbidities and adherence to therapy on treatment outcomes. The rating for the overall treatment experience is positively influenced by age, with a rise of 0,566 units for each additional year in age, when all other factors remain consistent. The beta-value of 0,881 reveals a strong positive correlation, indicating that older people generally have a more favorable perception of biologics treatment. In the treatment experience rating, gender plays a crucial role, as males tend to have a more positive treatment experience compared to females. The data shows that males have a higher overall treatment experience rating than females. The coefficient of 0,339



## 4.2. Статистическое тестирование

### Гипотеза 1

Данный инструмент используется для надежной комплексной оценки влияния независимых переменных на зависимую. Тест позволяет одновременно оценивать более двух наборов данных. Дисперсионный анализ (ANOVA) позволил продемонстрировать влияние биологической терапии на тяжесть псориаза (табл. 2).

Результаты теста ANOVA (см. табл. 2) были следующими. Во-первых, анализ лечения в целом показывает значительную разницу в оценке лечения биологическими препаратами между различными группами. Значение  $p$ , равное 0,000, указывает на то, что по крайней мере одна группа отличается от остальных в оценке лечения. Это позволяет сделать вывод о том, что лечение биологическими препаратами является наиболее эффективным по сравнению с другими методами терапии. Во-вторых, при анализе эффективности лечения в облегчении симптомов псориаза также выявлена значительная разница в оценке этого показателя между группами. Высокое значение  $F$  свидетельствует о значимой разнице в оценке средней эффективности между группами по сравнению с данными внутри групп, что указывает на то, что терапия псориаза определенными биологическими препаратами значительно более эффективна, чем другие методы. Наконец, продемонстрирована статистически значимая вариативность в оценке тяжести псориаза на момент постановки диагноза среди различных групп. Это свидетельствует о том, что

suggests that being male is allied with an increase of 0,339 units in the overall treatment experience rating, and this difference is statistically significant with a  $p$ -value of less than 0,01. The existence of other illnesses does not have a noteworthy impact on the overall rating of treatment experience ( $p = 0,864$ ). The indication of a negative coefficient implies that having comorbidities may slightly lower the perceived treatment experience, but this impact is minimal and does not hold statistical significance. In case of adherence to treatment, there is a significant negative relationship between following prescribed biologic therapy and the rating of the overall treatment experience ( $p < 0,001$ ). A higher level of adherence to therapy is linked to a lower rating of the treatment experience, with each increase in adherence resulting in a decrease of about 0,147 units in the overall treatment experience rating.

Significant improvements in DLQI scores were observed across all age and gender groups, with the largest mean change in older adults (36–60 years). There were no significant gender differences in DLQI improvement ( $p = 0,62$ , independent  $t$ -test) (Table 9).

Adherence rates were the highest among patients receiving ixekizumab (91,8%), followed by secukinumab and adalimumab. Differences in adherence rates across biologic types were not statistically significant ( $\chi^2 = 3,21$ ,  $p = 0,36$ ) (Table 10).

Post-hoc Tukey's HSD tests indicated that PASI improvements at week 24 were significantly greater for ixekizumab and secukinumab compared to adalimumab and ustekinumab ( $p < 0,01$  for all comparisons). Sensitivity analyses excluding outliers ( $>3$  SD

**Таблица 2.** Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)  
**Table 2.** One-way ANOVA

		SOS	df	M <sup>2</sup>	F	S
Как бы вы оценили свой опыт лечения биопрепаратом в целом? How would you rate your overall treatment experience with biologics?	Между группами Between groups	27,913	4	6,978	40.903	,000
	Внутри группы Within groups	33,267	195	,171		
	T	61,180	199			
Как бы вы оценили эффективность лечения в уменьшении проявлений псориаза? How would you rate the effectiveness of your treatment in reducing your psoriasis?	Между группами Between groups	33,755	4	8,439	113,760	,000
	Внутри группы Within groups	14,465	195	,074		
	T	48,220	199			
Как бы вы оценили тяжесть псориаза на момент постановки диагноза? How would you rate your psoriasis severity at diagnosis?	Между группами Between groups	31,425	4	7,856	36,960	,000
	Внутри группы Within groups	41,450	195	,213		
	T	72,875	199			

**Таблица 3.** Оценка по PASI и DLQI до и после терапии биологическими препаратами  
**Table 3.** PASI and DLQI scores before and after biologic therapy

Шкала оценки Outcome	Среднее значение (CO) до лечения Baseline mean (SD)	Среднее значение (CO) после лечения Post-treatment mean (SD)	Средняя разница Mean difference	p
PASI	18,2 (4,6)	4,7 (2,1)	13,5	<0,001
DLQI	19,5 (5,2)	7,3 (3,8)	12,2	<0,001

Примечание. PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DLQI – Dermatology Life Quality Index; CO – стандартное отклонение.  
 Note. PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DLQI – Dermatology Life Quality Index; SD – standard deviation.

начальная тяжесть псориаза может различаться в зависимости от лечения, что потенциально влияет на результаты лечения в будущем. Следовательно, значимое  $p = 0,000$  доказывает, что долгосрочная эффективность биологической терапии оказывает существенное влияние на тяжесть псориаза.

После терапии биологическими препаратами наблюдалось статистически значимое снижение оценки по PASI и DLQI ( $p < 0,001$ ) (табл. 3), что указывает на существенное улучшение как в клиническом течении заболевания, так и в качестве жизни.

Таким образом, **Гипотеза 1:** Длительная эффективность терапии псориаза биологическими препаратами значимо влияет на тяжесть заболевания – **была подтверждена в ходе проведенного анализа.**

Средняя оценка по PASI значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем (среднее значение 18,2, CO 4,6) к 12-й неделе (среднее значение 7,1, CO 3,5) и 24-й неделе (среднее значение 4,7, CO 2,1) для всех биологических препаратов ( $p < 0,001$ , повторный дисперсионный анализ). Наибольшее снижение наблюдалось у пациентов, получавших иксекизумаб и секукинумаб (рис. 2), что согласуется с данными последних клинических исследований и наблюдений.

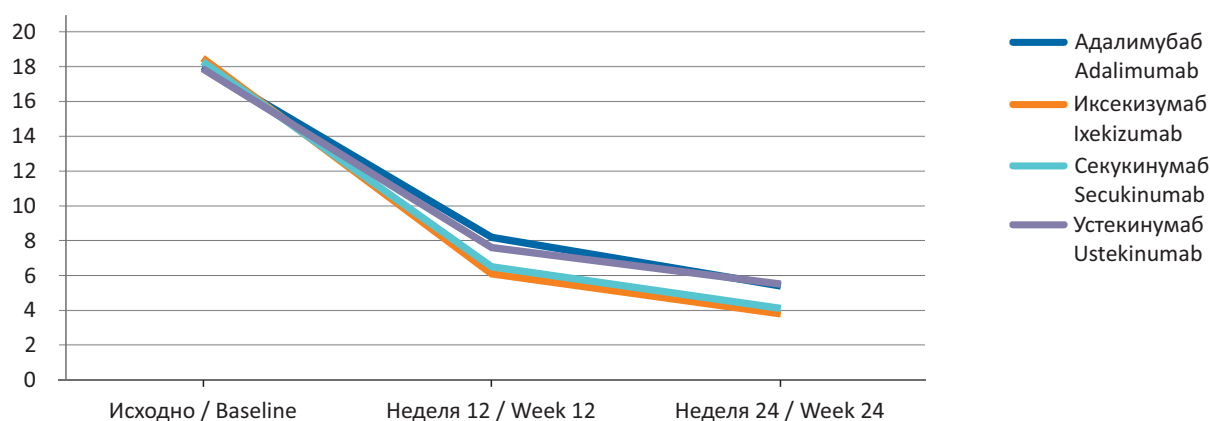
from mean PASI change) did not materially alter the results. All statistical tests were two-sided, with significance set at  $\alpha = 0,05$ . Model assumptions for ANOVA and regression were met, as assessed by normality of residuals (Shapiro-Wilk test,  $p > 0,05$ ), homogeneity of variances (Levene's test,  $p > 0,05$ ), and absence of multicollinearity (all VIFs  $< 2$ ).

Hence, **Hypothesis H3:** There is a significant association among demographic characteristics and treatment outcomes of the patients **has been proved from the above analysis.**

## 5. DISCUSSION

The current research proves that biologic treatments show substantial, long-term gains in the severity of psoriasis as well as QoL in patients. The present study results are in agreement with those of Wu et al. [17], who found great improvement in body image and QoL in patients with psoriasis receiving biologics. Mean PASI and DLQI scores significantly decreased in the group after biologic treatment, reflecting the strong clinical and psychosocial effects of these agents.

In comparing individual agents, the findings are consistent with those of Thatiparthi et al. [30], who noted that ixekizumab was superior to adalimumab, where 60,1% of patients attained PASI100 at



**Рис. 2.** Оценка по PASI в течение всего периода лечения  
**Fig. 2.** PASI scores over time

## Гипотеза 2

### Регрессия

В табл. 4–6 представлены результаты регрессионного анализа, проведенного для изучения влияния терапии биологическими препаратами на качество жизни пациентов. Цель анализа состояла в том, чтобы определить, оказывает ли терапия биологическими препаратами значимое влияние на качество жизни пациентов. Полученные значения  $p$  меньше 0,05, а также  $R^2$ , равное 30,5 %, свидетельствуют о влиянии рассматриваемой независимой переменной на зависимую переменную. Это подтверждает, что терапия биологическими препаратами влияет на качество

24 weeks compared to 46,6% for adalimumab. In the present research population, these same trends were noted, namely the greatest skin clearance and patient satisfaction rates belonged to ixekizumab. This adds to the increasing evidence that some biologics, and specifically anti-IL-17A agents, are potentially more effective for treating moderate to severe psoriasis [18].

Notably, the findings also support the association between clinical response and improved QoL, as emphasised by Gooderham et al. [19], who established that reduced PASI values were strongly correlated with improved DLQI outcomes. The regression analysis also showed that greater duration on bio-

**Таблица 4.** Общая модель  
**Table 4.** Model summary

Модель Model	R	R <sup>2</sup>	Скорректированный R <sup>2</sup> Adjusted R <sup>2</sup>	Стандартная ошибка оценки Standard error of the estimate
1	,552 <sup>a</sup>	,305	,301	,695

<sup>a</sup> Предикторы: (Константа) Как долго вы принимаете назначенный биологический препарат?  
Predictors: (Constant) How long have you been on this biologic therapy?

**Таблица 5.** ANOVA<sup>a</sup>  
**Table 5.** ANOVA<sup>a</sup>

Модель / Model	SOS	df	M <sup>2</sup>	F	S
1 R	41,885	1	41,885	86,737	,000 <sup>b</sup>
Re	95,615	198	,483		
T	137,500	199			

<sup>a</sup> Зависимая переменная: Как бы вы оценили качество своей жизни сейчас, когда вы принимаете назначенный биологический препарат?  
Dependent variable: How would you rate your quality of life now when you are on biologic therapy?

<sup>b</sup> Предикторы: (Константа) Как долго вы принимаете назначенный биологический препарат?  
Predictors: (Constant) How long have you been on this biologic therapy?

**Таблица 6.** Коэффициенты<sup>a</sup>  
**Table 6.** Coefficients<sup>a</sup>

Модель B / Model B	Нестандартизированные коэффициенты Unstandardised coefficients		Стандартизированный коэффициент Standardised coefficient		t	S
	B	SE	Beta			
1 (Константа) / (Constant)	,033	,160	–		,206	,837
Как долго вы принимаете назначенный биологический препарат? How long have you been on this biologic therapy?	,523	,056	,552		9,313	,000

<sup>a</sup> Зависимая переменная: Как бы вы оценили качество своей жизни сейчас, когда проходите терапию назначенным биологическим препаратом?  
Dependent variable: How would you rate your quality of life now when you are on biologic therapy?

жизни пациентов. Следовательно, нулевая гипотеза неверна. Более того, полученные данные противоречат нулевой гипотезе.

**Таким образом, Гипотеза 2:** Терапия псориаза биологическими препаратами значимо влияет на качество жизни пациентов – **была подтверждена в ходе проведенного анализа.**

### Гипотеза 3 Регрессия

В табл. 7 и 8 представлены результаты регрессионного анализа, проведенного для изучения влияния клинико-демографических характеристик, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и приверженность назначенной терапии, на результаты лечения. Общая оценка лечения показывает положительное влияние возраста с увеличением с каждым дополнительным годом на 0,566, тогда как все остальные фак-

logic therapy was a robust predictor of better QoL, accounting for more than 30% of the variance in DLQI scores. This is clinically important, as it implies that continued biologic therapy not only suppresses disease activity but also manages the psychological and social impact of psoriasis.

Patient compliance was also a multifaceted variable in the analysis. Although greater adherence is usually found to be related to improved outcomes [31], the results revealed a counterintuitive negative relationship between adherence and scores on the treatment experience. This could be because patients with more severe or chronic disease are more adherent and also more critical of treatment, but it might also be due to unmeasured confounders like treatment fatigue or psychological distress. Further studies would investigate these associations in greater depth.

Demographic variables were also key to treatment satisfaction. Patients who were older and men

**Таблица 7.** Общая модель  
**Table 7.** Model summary

Модель Model	R	R <sup>2</sup>	Скорректированный R <sup>2</sup> Adjusted R <sup>2</sup>	Стандартная ошибка оценки Standard error of the estimate
1	,864 <sup>a</sup>	,747	,742	,2816

<sup>a</sup> Предикторы: (Константа) Возраст. Пол. Насколько строго вы придерживаетесь назначенной терапии биологическим препаратом? Есть ли у вас какие-либо из следующих сопутствующих заболеваний?

Predictors: (Constant) Age, gender. How consistently do you adhere to your prescribed biologic therapy? Do you have any of the following comorbidities?

**Таблица 8.** Коэффициенты<sup>a</sup>  
**Table 8.** Coefficients<sup>a</sup>

Модель B Model B		Нестандартизированные коэффициенты Unstandardised coefficients		Стандартизированный коэффициент Standardised coefficient	t	S
		B	SE	Beta		
1	(Константа) / (Constant)	,438	,216	–	2,031	,044
	Возраст / Age	,566	,031	,881	18,492	,000
	Пол / Gender	,339	,129	,225	2,630	,009
	Есть ли у вас какие-либо из перечисленных сопутствующих заболеваний? Do you have any of the following comorbidities?	–,007	,041	–,011	–,171	,864
	Насколько строго вы придерживаетесь терапии назначенным биологическим препаратом? How consistently do you adhere to your prescribed biologic therapy?	–,147	,026	–,346	–5,713	,000

<sup>a</sup> Зависимая переменная: Как бы вы в целом оценили свой опыт лечения биологическим препаратом?  
Dependent variable: How would you rate your overall treatment experience with biologics?



торы остаются неизменными. Значение бета, равное 0,881, свидетельствует о сильной положительной связи, указывая на то, что пожилые люди в целом имеют лучший ответ на лечение биологическими препаратами. В оценке опыта лечения пол играет решающую роль: лечение биологическими препаратами более эффективно у мужчин по сравнению с женщинами. Данные показывают, что мужчины имеют более высокую оценку лечения, чем женщины. Коэффициент 0,339 означает, что принадлежность к мужскому полу связана с увеличением общей оценки лечения на 0,339, и это различие статистически значимо при  $p$  менее 0,01. Наличие других заболеваний не оказывает существенного влияния на общую оценку лечения ( $p = 0,864$ ). Появление отрицательного коэффициента означает, что наличие сопутствующих заболеваний может незначительно снизить оценку лечения, но это влияние минимально и статистически незначимо. В случае соблюдения режима лечения наблюдается значимая отрицательная связь между приверженностью назначенной биологической терапии и общей оценкой лечения ( $p < 0,001$ ). Более высокая приверженность терапии связана с более низкой оценкой лечения, при этом всякое повышение в оценке приверженности терапии приводит к снижению общей оценки лечения примерно на 0,147.

Значительное улучшение в оценке согласно опроснику DLQI наблюдалось во всех возрастных и гендерных группах, при этом наибольшее среднее изменение наблюдалось в группе 36–60 лет. Существенных гендерных различий в оценке по DLQI не наблюдалось ( $p = 0,62$ , независимый  $t$ -критерий Стьюдента) (табл. 9).

Наиболее высокие показатели приверженности терапии были отмечены у пациентов, получавших иксекизумаб (91,8 %), затем следовали секукинумаб и адалимумаб. Различия в оценке приверженности между биологическими препаратами не были статистически значимыми ( $\chi^2 = 3,21$ ,  $p = 0,36$ ) (табл. 10).

Post-hoc тест Тьюки (HSD) показал, что улучшение оценки лечения по PASI на 24-й неделе было значительно более выраженным для иксекизумаба и секукинумаба по сравнению с адалимумабом и устекинумабом ( $p < 0,01$  для всех сравнений). Анализ чувствительности, исключающий выбросы ( $>3$  стандартных отклонений от среднего изменения PASI), не показал существенного влияния на результаты. Все статистические тесты были двусторонними, со значимостью  $\alpha = 0,05$ . Полученные модели дисперсион-

reported increased satisfaction with biologic medications, as also reported by Osuna et al. [32] and Jung et al. [33]. The existence of comorbidities also did not greatly affect treatment experience, contrasting with certain previous studies that indicated that comorbid illnesses will complicate management and lower satisfaction [6]. This may be attributed to varying sample population characteristics or the use of a different biologic drug.

In the real-world context, the high prevalence of urban, working-age, and educated respondents in the present study corresponds to the Indian population most likely to receive biologic therapies. The large reduction in PASI as well as an increase in DLQI scores indicate the promise of biologics to change lives for patients with moderate to severe psoriasis, not just relieving physical manifestations, but also releasing psychological burdens and enhancing social functioning. Yet, the affordability and price of biologics are still major obstacles, as cited in the CANOVA study [21], which determined that the expense of biologics represents the majority of the overall cost of psoriasis treatment.

## 6. LIMITATIONS OF THE STUDY

This investigation has some limitations. The use of self-reported information for treatment experience, compliance, and QoL opens the door to recall bias and reporting bias. The cross-sectional design prohibits examination of long-term effects and causality. The fairly brief follow-up may not fully encompass the total, prolonged effect of biologic therapy. Moreover, the preponderance of urban, well-educated subjects may pose generalisability limitations to less educated, rural subjects. Differences in treatment regimens, dosing, and patient support systems also could interfere with observed results. Last, psychological issues like depression or anxiety, which are prevalent in psoriasis and can impact both compliance and satisfaction, were not measured directly in this investigation.

## 7. CONCLUSION

This study emphasises the considerable effect of biologic treatments in the management of psoriasis, demonstrating their sustained benefits in reducing disease severity and improving QoL. The results indicate that biologics not only lead to significant clinical improvements but also have a positive impact on mental well-being, resulting in increased overall patient satisfaction. Demographic and clinical factors such as age, gender, initial disease severity, and adherence to treatment play a significant role in determining therapy outcomes. As a result, health-

**Таблица 9.** Изменение оценки согласно опроснику DLQI от исходного уровня до 24-й недели в зависимости от возраста и пола**Table 9.** Change in DLQI scores from baseline to week 24 by age group and gender

Демографический фактор Demographic factor	n	Исходный уровень, среднее значение (CO) Baseline, mean (SD)	Неделя 24, среднее (CO) Week 24, mean (SD)	Среднее изменение Mean change	p
Возраст 18–35 лет Age 18–35	119	18,7 (5,1)	7,8 (3,4)	–10,9	<0,001
Возраст 36–60 лет Age 36–60	74	20,2 (5,3)	6,9 (3,9)	–13,3	<0,001
Мужчины / Male	168	19,3 (5,2)	7,1 (3,7)	–12,2	<0,001
Женщины / Female	32	20,1 (5,0)	7,9 (3,9)	–12,2	<0,001

П р и м е ч а н и е . DLQI – Dermatology Life Quality Index; CO – стандартное отклонение.

N o t e . DLQI – Dermatology Life Quality Index; SD – standard deviation.

**Таблица 10.** Оценка приверженности терапии биологическими препаратами**Table 10.** Adherence rates by biologic therapy

Препарат Biologic	n	Высокая степень приверженности (%) High adherence (%)	Умеренная степень приверженности (%) Moderate adherence (%)	Низкая степень приверженности (%) Low adherence (%)
Адалимумаб / Adalimumab	55	85,5	10,9	3,6
Иксекизумаб / Ixekizumab	49	91,8	6,1	2,1
Секукинумаб / Secukinumab	52	88,5	9,6	1,9
Устекинумаб / Ustekinumab	44	84,1	13,6	2,3

ного анализа (ANOVA) и регрессии затем оценивались по нормальности остатков регрессии (тест Шапиро – Уилка,  $p > 0,05$ ), однородности дисперсий (тест Левена,  $p > 0,05$ ) и отсутствию мультиколлинеарности (все VIF <2).

**Таким образом, Гипотеза 3:** Есть тесная связь между рядом клиничко-демографических факторов и исходами лечения – **была подтверждена в ходе проведенного анализа.**

## 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование доказывает, что биологические препараты оказывают существенное и долгосрочное влияние на снижение степени тяжести псориаза, а также улучшение качества жизни пациентов. Результаты нашего исследования согласуются с данными C.L. Wu et al. [17], которые обнаружили значительное улучшение внешнего вида кожных покровов и качества жизни у пациентов с псориазом, получающих биологические препараты. Средняя оценка по PASI и DLQI значительно снижалась в группе терапии биологическими препаратами, что свидетельствует об эффективности этих лекарственных средств в клиническом и психосоциальном аспектах.

care professionals should focus on creating personalised treatment plans that take these factors into account in order to enhance the effectiveness of biologic treatments. Providing patient education and support to improve adherence is crucial; interventions such as reminder systems and counselling may help increase adherence and maximise treatment benefits. Moreover, adopting a comprehensive approach that addresses both the physical and psychological aspects of psoriasis will provide more effective support to patients. Eventually, this study highlights the significance of biologic therapies in the management of psoriasis, and also emphasising the prominence of tailored care strategies that promote adherence on QoL of patients.

### Declaration

**Conflict of interest:** The authors report that there is no conflict of interest.

**Funding:** This research received no external funding.

**Acknowledgement:** None.

**Data availability:** Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated.

**Ethical statement for human participant:** Not applicable for this research.

Результаты, полученные нами при сравнении отдельных препаратов, согласуются с данными A. Thatiparthi et al. [30], которые отметили более высокую эффективность иксекизумаба по сравнению с адалимумабом: 60,1 % пациентов достигли PASI 100 к 24-й неделе по сравнению с 46,6 % при применении адалимумаба. В исследуемой нами когорте были отмечены те же тенденции, а именно максимальное улучшение внешнего вида кожных покровов и рост удовлетворенности пациентов наблюдались при применении иксекизумаба. Это подтверждает растущее количество доказательств того, что некоторые биологические препараты, в частности, ингибиторы ИЛ-17А, потенциально более эффективны при лечении псориаза средней и тяжелой степени [18].

Показательно, что полученные нами результаты также подтверждают связь между клиническим ответом на лечение и улучшением качества жизни, как подчеркивают M. Gooderham et al. [19], показавшие, что снижение балла PASI тесно коррелировало с улучшением оценки согласно опросника DLQI. Регрессионный анализ также показал, что большая продолжительность терапии биологическими препаратами является надежным предиктором улучшения качества жизни (более 30 % дисперсии показателей в оценке по DLQI). Это имеет клиническое значение, поскольку длительная терапия биологическими препаратами не только снижает тяжесть заболевания, но и позволяет контролировать психологические и социальные последствия псориаза.

Приверженность пациентов лечению также была комплексной переменной в проведенном нами исследовании. Хотя обычно более высокая приверженность лечению связана с улучшением его результатов [31], мы выявили парадоксальную отрицательную связь между приверженностью лечению и его оценкой. Это может быть связано с тем, что пациенты с более тяжелым течением заболевания или его хронической формой имеют более высокую приверженность лечению и более критично относятся к его результатам, а также с неучтенными факторами, такими как усталость от лечения или психологический стресс. Дальнейшие исследования будут изучать эти связи более глубоко.

Демографические факторы также играли ключевую роль в оценке удовлетворенности лечением. Пациенты старшего возраста и мужчины отмечали большую удовлетворенность терапией биологическими препаратами, о чем также сообщали C.G. Osuna et al. [32] и H. Jung et al. [33]. В нашем исследовании наличие сопут-

ствующих заболеваний также не оказывало существенного влияния на лечение, в отличие от некоторых предыдущих исследований, которые показали, что сопутствующие заболевания затрудняют лечение и снижают удовлетворенность им [6]. Это может быть связано с различными характеристиками выборки или использованием другого биологического препарата.

Преобладание в настоящем исследовании респондентов – городских жителей трудоспособного возраста, имеющих достаточно высокий уровень образования, соответствует профилю потенциальной группы населения Индии, которая использует терапию биологическими препаратами для лечения псориаза. Значительное снижение оценки по PASI наряду с повышением DLQI свидетельствует о перспективности биологических препаратов, способных изменить жизнь пациентов со средним или тяжелым течением псориаза, не только облегчить симптомы заболевания, но и снизить уровень психологического стресса и улучшить социальное функционирование. Тем не менее доступность и высокая стоимость биологических препаратов по-прежнему остаются серьезными препятствиями, согласно исследованию CANOVA [21], в котором показано, что расходы на биологические препараты составляют большую часть общей стоимости лечения псориаза.

## 6. ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Использование самооценки как формы сообщения пациентом информации о лечении, приверженности лечению и качестве жизни предполагает возможность систематических ошибок памяти и сообщения. Кросс-секционный дизайн исследования не позволяет изучать долгосрочные эффекты и причинно-следственные связи. Достаточно короткий период наблюдения не позволяет оценить долгосрочный эффект терапии биологическими препаратами. Более того, преобладание в изучаемой когорте респондентов, проживающих в городах и имеющих достаточно высокий образовательный статус, может накладывать ограничения на обобщаемость для респондентов, проживающих в сельской местности и имеющих более низкий образовательный статус. Различия в схемах лечения, дозировке и ведении пациентов также могли повлиять на наблюдаемые результаты. Наконец, психологические проблемы, такие как депрессия или тревожность, которые широко распространены при псориазе и могут влиять как на привер-

женность лечению, так и на удовлетворенность им, не оценивались напрямую в данном исследовании.

## 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значительный эффект терапии псориаза биологическими препаратами, продемонстрировав их явные преимущества в снижении тяжести заболевания и улучшении качества жизни. Результаты показывают, что биологические препараты не только приводят к значительному клиническому улучшению, но и оказывают положительное влияние на психическое благополучие, что приводит к повышению общей удовлетворенности пациентов. Клинико-демографические факторы, такие как возраст, пол, исходная тяжесть заболевания и приверженность лечению, играют важную роль в определении результатов терапии. В связи с этим врачам необходимо сосредоточиться на создании индивидуализированных планов лечения, которые учитывают эти факторы, чтобы повысить эффективность биотерапии. Предоставление пациентам достаточной информации о лечении и его исходах и поддержки для повышения эффективности лечения имеет решающее значение;

такие меры, как система напоминаний (контроля) и консультирование, могут способствовать повышению приверженности лечению и максимизировать его положительные эффекты. Более того, применение комплексного подхода, учитывающего как физические, так и психологические аспекты псориаза, обеспечит более эффективную поддержку пациентам. И, наконец, исследование свидетельствует о значимости терапии биологическими препаратами в лечении псориаза, а также о важности индивидуализированных стратегий лечения, способствующих повышению приверженности лечению и улучшению качества жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Данное исследование не получало внешнего финансирования.

**Вознаграждение.** Нет.

**Доступность данных.** Обмен данными не применим к этой статье, поскольку наборов данных не было создано.

**Этическое заявление для участников-людей.** Неприменимо для данного исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siboni C. Treatment Options for Moderate to Severe Psoriasis. Master's thesis. University of Zagreb, School of Medicine, 2021.
2. Bakshi H., Nagpal M., Singh M. et al. Treatment of psoriasis: a comprehensive review of entire therapies // *Curr. Drug Saf.* 2020;15(2): 82-104. DOI: 10.2174/1574886315666200128095958.
3. Pollo C.F., Miot H.A., Matos T.D.S. et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety in patients with psoriasis // *J. Clin. Nurs.* 2021;30(3-4):572-580. DOI: 10.1111/jocn.15577.
4. Cipolla S., Catapano P., Bonamico A.F. et al. Factors associated with anxiety, depression, and quality of life in patients with psoriasis: A cross-sectional study // *Brain Sci.* 2024;14(9): 865. DOI: 10.3390/brainsci14090865.
5. Ou M., Xue Y., Qin Y., Zhang X. Experience and caring needs of patients with psoriasis: A qualitative meta-synthesis // *J. Clin. Nurs.* 2024;33(8):3294-3317. DOI: 10.1111/jocn.17146.
6. Affandi A.M., Thiruchelvam K. Patient perspective on psoriasis: Psychosocial burden of psoriasis and its management in Malaysia // *Plos One.* 2024; 19(7):e0305870. DOI: 10.1371/journal.pone.0305870.
7. Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects // *Acta Derm. Venereol.* 2020;100(3):adv00032. DOI: 10.2340/00015555-3386.
8. Zhu B., Jing M., Yu Q. et al. Treatments in psoriasis: from standard pharmacotherapy to nanotechnology

## REFERENCES

1. Siboni C. (2021). Treatment Options for Moderate to Severe Psoriasis. Master's thesis. University of Zagreb, School of Medicine.
2. Bakshi H., Nagpal M., Singh M. et al. Treatment of psoriasis: a comprehensive review of entire therapies. *Curr. Drug Saf.* 2020;15(2): 82-104. DOI: 10.2174/1574886315666200128095958.
3. Pollo C.F., Miot H.A., Matos T.D.S. et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety in patients with psoriasis. *J. Clin. Nurs.* 2021;30(3-4):572-580. DOI: 10.1111/jocn.15577.
4. Cipolla S., Catapano P., Bonamico A.F. et al. Factors associated with anxiety, depression, and quality of life in patients with psoriasis: A cross-sectional study. *Brain Sci.* 2024;14(9): 865. DOI: 10.3390/brainsci14090865.
5. Ou M., Xue Y., Qin Y., Zhang X. Experience and caring needs of patients with psoriasis: A qualitative meta-synthesis. *J. Clin. Nurs.* 2024;33(8):3294-3317. DOI: 10.1111/jocn.17146.
6. Affandi A.M., Thiruchelvam K. Patient perspective on psoriasis: Psychosocial burden of psoriasis and its management in Malaysia. *Plos One.* 2024; 19(7):e0305870. DOI: 10.1371/journal.pone.0305870.
7. Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Acta Derm. Venereol.* 2020;100(3):adv00032. DOI: 10.2340/00015555-3386.
8. Zhu B., Jing M., Yu Q. et al. Treatments in psoriasis: from standard pharmacotherapy to nanotechnology



- therapy // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022;39(3):460-471. DOI: 10.5114/ada.2021.108445.
9. Ujii H., Rosmarin D., Schön M.P. et al. Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases // *Front. Med.* 2022;9:875492. DOI: 10.3389/fmed.2022.875492.
  10. Blackstone B., Patel R., Bewley A. Assessing and improving psychological well-being in psoriasis: considerations for the clinician // *Psoriasis (Auckl.)* 2022;12:25-33. DOI: 10.2147/PTT.S328447.
  11. Hosseinasab A., Mosavari H., Rostami A. et al. The long-term impact of bariatric surgery on psoriasis symptoms and severity: a prospective observational study // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2024;20(12): 1208-1213. DOI: 10.1016/j.soard.2024.07.011.
  12. Murray K., Turk M., Alammari Y. et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data // *Arthritis Res. Ther.* 2021;23(1):25. DOI: 10.1186/s13075-020-02380-z.
  13. Rajagopalan M., Dogra S., Godse K. et al. Therapeutic inertia in the management of psoriasis: A quantitative survey among Indian dermatologists and patients // *Psoriasis (Auckl.)*. 2022;12:221-230. DOI: 10.2147/PTT.S375173.
  14. Meneguín S., de Godoy N.A., Pollo C.F. et al. Quality of life of patients living with psoriasis: a qualitative study // *BMC Dermatol.* 2020;20(91):1-6. DOI: 10.1186/s12895-020-00116-9.
  15. Balieva F.N., Catton L., Claréus B.W. et al. Treatment preferences in young adults with moderate to severe psoriasis: A qualitative study from the Nordic countries // *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2023;13(8):1873-1887. DOI: 10.1007/s13555-023-00973-5.
  16. Trettin B., Feldman S., Andersen F. et al. Improving management of psoriasis patients receiving biological treatment: A qualitative approach // *Nurs. Open.* 2021;8(3):1283-1291. DOI: 10.1002/nop2.745.
  17. Wu C.L., Chang Y.C., Yao W.T., Chiang T.I. Exploring the effectiveness of biological therapy in patients with psoriasis: Body image and quality of life // *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(1):160. DOI: 10.3390/medicina60010160.
  18. Pinter A., Costanzo A., Khattri S. et al. Comparative effectiveness and durability of biologics in clinical practice: Month 12 outcomes from the International, Observational Psoriasis Study of Health Outcomes (PSoHO) // *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2024;14(6):1479-1493. DOI: 10.1007/s13555-023-01086-9.
  19. Gooderham M., Pinter A., Ferris L et al. Long-term, durable, absolute Psoriasis Area and Severity Index and health-related quality of life improvements with risankizumab treatment: a post hoc integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36(6): 855-865. DOI: 10.1111/jdv.18010.
  20. Reich K., Gordon K.B., Strober B.E. et al. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2 // *Br. J. Dermatol.* 2021;185(6):1146-1159. DOI: 10.1111/bjd.20568.
  21. Zagni E., Bianchi L., Fabbrocini G. et al. A real-world economic analysis of biologic therapies for moderate-to-therapy. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022;39(3):460-471. DOI: 10.5114/ada.2021.108445.
  9. Ujii H., Rosmarin D., Schön M.P. et al. Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases. *Front. Med.* 2022;9:875492. DOI: 10.3389/fmed.2022.875492.
  10. Blackstone B., Patel R., Bewley A. Assessing and improving psychological well-being in psoriasis: considerations for the clinician. *Psoriasis (Auckl.)* 2022;12:25-33. DOI: 10.2147/PTT.S328447.
  11. Hosseinasab A., Mosavari H., Rostami A. et al. The long-term impact of bariatric surgery on psoriasis symptoms and severity: a prospective observational study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2024;20(12): 1208-1213. DOI: 10.1016/j.soard.2024.07.011.
  12. Murray K., Turk M., Alammari Y. et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data. *Arthritis Res. Ther.* 2021;23(1):25. DOI: 10.1186/s13075-020-02380-z.
  13. Rajagopalan M., Dogra S., Godse K. et al. Therapeutic inertia in the management of psoriasis: A quantitative survey among Indian dermatologists and patients. *Psoriasis (Auckl.)*. 2022;12:221-230. DOI: 10.2147/PTT.S375173.
  14. Meneguín S., de Godoy N.A., Pollo C.F. et al. Quality of life of patients living with psoriasis: a qualitative study. *BMC Dermatol.* 2020;20(91):1-6. DOI: 10.1186/s12895-020-00116-9.
  15. Balieva F.N., Catton L., Claréus B.W. et al. Treatment preferences in young adults with moderate to severe psoriasis: A qualitative study from the Nordic countries. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2023;13(8):1873-1887. DOI: 10.1007/s13555-023-00973-5.
  16. Trettin B., Feldman S., Andersen F. et al. Improving management of psoriasis patients receiving biological treatment: A qualitative approach. *Nurs. Open.* 2021;8(3):1283-1291. DOI: 10.1002/nop2.745.
  17. Wu C.L., Chang Y.C., Yao W.T., Chiang T.I. Exploring the effectiveness of biological therapy in patients with psoriasis: Body image and quality of life. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(1):160. DOI: 10.3390/medicina60010160.
  18. Pinter A., Costanzo A., Khattri S. et al. Comparative effectiveness and durability of biologics in clinical practice: Month 12 outcomes from the International, Observational Psoriasis Study of Health Outcomes (PSoHO). *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2024;14(6):1479-1493. DOI: 10.1007/s13555-023-01086-9.
  19. Gooderham M., Pinter A., Ferris L et al. Long-term, durable, absolute Psoriasis Area and Severity Index and health-related quality of life improvements with risankizumab treatment: a post hoc integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36(6): 855-865. DOI: 10.1111/jdv.18010.
  20. Reich K., Gordon K.B., Strober B.E. et al. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br. J. Dermatol.* 2021;185(6):1146-1159. DOI: 10.1111/bjd.20568.
  21. Zagni E., Bianchi L., Fabbrocini G. et al. A real-world economic analysis of biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy: results of the

- severe plaque psoriasis in Italy: results of the CANOVA observational longitudinal study // *BMC Health Serv. Res.* 2021;21(1):924. DOI: 10.1186/s12913-021-06866-7.
22. Mohajan H.K. Quantitative research: A successful investigation in natural and social sciences // *J. Econ. Develop. Envir. People.* 2020;9(4):50-79. DOI: 10.26458/jedep.v9i4.679.
23. Lakens D. Sample size justification // *Collabra: Psychology.* 2022; 8(1):1-27. DOI: 10.1525/collabra.33267.
24. Stratton S.J. Population research: conveniencesampling strategies // *Prehosp. Disaster Med.* 2021;36(4):373-374. DOI: 10.1017/S1049023X21000649.
25. Sreekumar D. What is quantitative research? Definition, methods, types, and examples. URL: [https://researcher.life/blog/article/what-is-quantitative-research-types-and-examples/#What\\_is\\_quantitative\\_research12](https://researcher.life/blog/article/what-is-quantitative-research-types-and-examples/#What_is_quantitative_research12) (дата обращения: 24.06.2025)
26. Taherdoost H. Data collection methods and tools for research; a step-by-step guide to choose data collection technique for academic and business research projects // *Int. J. Acad. Res. Manag.* 2021;10(1):10-38.
27. McLeod S. Qualitative vs quantitative research: What's the difference? URL: <https://www.simplypsychology.org/qualitative-quantitative.html> (дата обращения: 24.06.2025)
28. Kandel B. Qualitative versus quantitative research // *Journal of Product Innovation Management.* 2020;32(5):658.
29. Maxwell J.A. Why qualitative methods are necessary for generalization // *Qualitat. Psychol.* 2021;8(1):111-118. DOI: 10.1037/qup0000173.
30. Thatiparthi A., Martin A., Liu J. et al. Biologic treatment algorithms for moderate-to-severe psoriasis with comorbid conditions and special populations: A review // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021;22(4):425-442. DOI: 10.1007/s40257-021-00603-w.
31. Souza A.F., Da Silva M.R., Dos Santos J.B. et al. Medication adherence and persistence of psoriatic arthritis patients treated with biological therapy in a specialty pharmacy in Brazil: A prospective observational study // *Pharm. Pract. (Granada).* 2021;19(2):2312. DOI: 10.18549/PharmPract.2021.2.2312.
32. Osuna C.G., García S.R., Martín J.C. et al. Use of biological treatments in elderly patients with skin psoriasis in the real world // *Life (Basel).* 2021;11(12): 1348. DOI: 10.3390/life11121348.
33. Jung H., Kim S.R., Cho S.I., Jo S.J. Reduced economic disparity in biologics use for psoriasis after introducing the reducing copayment program // *Sci. Rep.* 2024;14(1):4139. DOI: 10.1038/s41598-024-54447-5.
- CANOVA observational longitudinal study. *BMC Health Serv. Res.* 2021;21(1):924. DOI: 10.1186/s12913-021-06866-7.
22. Mohajan H.K. Quantitative research: A successful investigation in natural and social sciences. *J. Econ. Develop. Envir. People.* 2020;9(4):50-79. DOI: 10.26458/jedep.v9i4.679.
23. Lakens D. Sample size justification. *Collabra: Psychology.* 2022; 8(1):1-27. DOI: 10.1525/collabra.33267.
24. Stratton S.J. Population research: conveniencesampling strategies. *Prehosp. Disaster Med.* 2021;36(4):373-374. DOI: 10.1017/S1049023X21000649.
25. Sreekumar D. What is quantitative research? Definition, methods, types, and examples. URL: [https://researcher.life/blog/article/what-is-quantitative-research-types-and-examples/#What\\_is\\_quantitative\\_research12](https://researcher.life/blog/article/what-is-quantitative-research-types-and-examples/#What_is_quantitative_research12) (accessed 24.06.2025)
26. Taherdoost H. Data collection methods and tools for research; a step-by-step guide to choose data collection technique for academic and business research projects. *Int. J. Acad. Res. Manag.* 2021;10(1):10-38.
27. McLeod S. Qualitative vs quantitative research: What's the difference? URL: <https://www.simplypsychology.org/qualitative-quantitative.html> (accessed 24.06.2025).
28. Kandel B. Qualitative versus quantitative research. *J. Prod. Innov. Manag.* 2020;32(5):658.
29. Maxwell J.A. Why qualitative methods are necessary for generalization. *Qualitat. Psychol.* 2021;8(1):111-118. DOI: 10.1037/qup0000173.
30. Thatiparthi A., Martin A., Liu J. et al. Biologic treatment algorithms for moderate-to-severe psoriasis with comorbid conditions and special populations: A review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021;22(4):425-442. DOI: 10.1007/s40257-021-00603-w.
31. Souza A.F., Da Silva M.R., Dos Santos J.B. et al. Medication adherence and persistence of psoriatic arthritis patients treated with biological therapy in a specialty pharmacy in Brazil: A prospective observational study. *Pharm. Pract. (Granada).* 2021;19(2):2312. DOI: 10.18549/PharmPract.2021.2.2312.
32. Osuna C.G., García S.R., Martín J.C. et al. Use of biological treatments in elderly patients with skin psoriasis in the real world. *Life (Basel).* 2021;11(12): 1348. DOI: 10.3390/life11121348.
33. Jung H., Kim S.R., Cho S.I., Jo S.J. Reduced economic disparity in biologics use for psoriasis after introducing the reducing copayment program. *Sci. Rep.* 2024;14(1):4139. DOI: 10.1038/s41598-024-54447-5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вадхава Сурай Сингх** – врач-дерматолог, доцент кафедры дерматологии Медицинского института Райпура, Райпур, Чхаттисгарх, Индия.

**Тивари Сидхант** – врач-дерматолог, Многопрофильная больница Ривы, Рива, Мадхья-Прадеш, Индия.

**Агравал Судха** – врач-дерматолог, профессор, заведующий кафедрой дерматологии Института медицинских наук им. Б.П. Койрала, Дхаран, Непал.

## ABOUT THE AUTHORS

**Suraj Singh Wadhawa** – Clinical and Academic Dermatologist, Assistant Professor, Department Of Dermatology, Raipur Institute Of Medical Sciences, Raipur, Chhattisgarh, India.

**Siddhant Tiwari** – MD, Clinical Dermatologist, Rewa Multispecialty Clinic, Rewa, Madhya Pradesh, India.

**Sudha Agrawal** – MD, Professor, Department of Dermatology, Head, B.P. Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepal.

## Скрининговое химико-ботаническое исследование *Brunnera sibirica* (Boraginaceae)

В.В. Величко, Д.С. Круглов, Д.Л. Прокушева, Н.О. Ким

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

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Растения семейства бурачниковые (*Boraginaceae*) недостаточно изучены. Одним из его представителей является бруннера сибирская (*Brunnera (B.) sibirica* Steven) – многолетнее травянистое растение, которое встречается на территории Западной Сибири, легко вводится в культуру и имеет достаточно большую биомассу. Данных о химическом составе *B. sibirica* в литературе не обнаружено, но известно о применении в народной медицине бруннеры крупнолистной (*B. macrophylla* (Adams) I.M. Johnst.) в качестве антибактериального и противомикробного средства. Учитывая принцип филогенетического родства, можно предположить наличие у *B. sibirica* аналогичных свойств.

**Цель.** Фитохимический анализ и выявление микродиагностических признаков *B. sibirica*.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования выступали листья, генеративные побеги и корневища *B. sibirica*, заготовленные в Новосибирской области. Суммарные извлечения из сырья, полученные с использованием в качестве экстрагентов воды очищенной, водно-спиртовых смесей и 2% хлороводородной кислоты, использовали для качественного и количественного анализа компонентов растительного сырья с применением спектрофотометрического и гравиметрического методов анализа. Исследование микроморфологии листьев и корневищ проводили с использованием метода микроскопии.

**Результаты.** В сырье были обнаружены основные группы биологически активных соединений (БАС) и определено их количественное содержание в органах растения. Так, наибольшее количество флавоноидов и оксикоричных кислот извлекается из генеративных побегов, более богаты хлорофиллом листья, а антоцианами – генеративные побеги; водорастворимые вещества (полифлавановые соединения и полисахариды) в большем количестве извлекаются из корневищ. В результате микроскопического анализа морфологии листьев и поперечных срезов корневищ установлены признаки, по которым можно диагностировать подлинность сырья.

**Заключение.** Наличие БАС, обладающих противовоспалительным, бактерицидным и регенерирующим действием, создает предпосылки для более детального изучения *B. sibirica* как перспективного источника растительного сырья.

**Ключевые слова:** *Brunnera sibirica*, *Boraginaceae*, рутин, феруловая кислота, хлорофилл, антоцианы, полисахариды, алкалоиды.

**Образец цитирования:** Величко В.В., Круглов Д.С., Прокушева Д.Л., Ким Н.О. Скрининговое химико-ботаническое исследование *Brunnera sibirica* (*Boraginaceae*) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):54-66. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-54-66

## Screening study of *Brunnera sibirica* (*Boraginaceae*): chemical composition and plant structure

V.V. Velichko, D.S. Kruglov, D.L. Prokusheva, N.O. Kim

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Plants of the *Boraginaceae* family are insufficiently studied. One of its representatives is *Brunnera (B.) sibirica* Steven, a perennial herbaceous plant that can be found in Western Siberia, is easily introduced into cul-

Поступила в редакцию 11.12.2024  
Прошла рецензирование 28.01.2025  
Принята к публикации 11.02.2025

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 11.12.2024  
Revised 28.01.2025  
Accepted 11.02.2025

Corresponding author  
Victoria V. Velichko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: velichkvik@rambler.ru

tivation and has a fairly large biomass. There are no data on the chemical composition of *B. sibirica* in the literature, but it is known about the use of *B. macrophylla* (Adams) I.M.Johnst. in traditional medicine as an antibacterial and antimicrobial agent. Considering the principle of phylogenetic affinity, it can be assumed that *B. sibirica* has similar properties.

**A i m .** Phytochemical analysis and detection of microdiagnostic signs of *B. sibirica*.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** The objects of the study were the leaves, reproductive shoots and rhizomes of *B. sibirica* harvested in the Novosibirsk region. The total extracts from the raw materials obtained using purified water, water-ethanol mixtures and 2% hydrochloric acid as extractants were used for qualification and quantitation of the components of the plant raw materials using spectrophotometric and gravimetric methods. The micromorphology of leaves and rhizomes was studied using microscopy.

**R e s u l t s .** The main groups of biologically active compounds (BAC) were found in the raw materials and their quantitative content in plant organs was determined. Thus, the largest amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids is extracted from reproductive shoots, leaves are more rich in chlorophyll, and reproductive shoots are more rich in anthocyanins; water-soluble substances (polyflavan compounds and polysaccharides) are extracted in large amount from rhizomes. Using microscopic analysis of the leave morphology and transversal sections of the rhizomes, signs for identification of the raw materials were established.

**C o n c l u s i o n .** The presence of BAC with anti-inflammatory, bactericidal and regenerating effects creates prerequisites for a more detailed study of *B. sibirica* as a promising source of plant raw materials.

**Keywords:** *Brunnera sibirica*, *Boraginaceae*, rutin, ferulic acid, chlorophyll, anthocyanins, polysaccharides, alkaloids.

**Citation example:** Velichko V.V., Kruglov D.S., Prokusheva D.L., Kim N.O. Screening study of *Brunnera sibirica* (*Boraginaceae*): chemical composition and plant structure. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):54-66. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-54-66

## ВВЕДЕНИЕ

На современном фармацевтическом рынке лекарственные препараты, которые содержат растительные компоненты, пользуются большой популярностью. Такой выбор объясняется тем, что фитопрепараты чаще всего имеют более мягкое фармакологическое действие и способны оказать комплексное влияние на организм человека. Как правило, если лекарственные растения не содержат ядовитых и сильнодействующих веществ, они обладают низкой токсичностью, что способствует снижению риска возникновения нежелательных реакций. Имея дело с новым растительным сырьем, важно исследовать химический состав и разработать критерии определения его подлинности и доброкачественности.

Среди перспективных объектов для исследования особый интерес представляет малоизученное растение бруннера (б.) сибирская (*Brunnera* (*B.*) *sibirica* Steven) – многолетнее травянистое корневищное растение из семейства бурачниковых (*Boraginaceae*). В целом род *Brunnera* Steven включает, кроме б. сибирской, еще два вида: б. крупнолистную – *B. macrophylla* (Adams) I.M.Johnst. и б. восточную – *B. orientalis* (Schenk) I.M.Johnst. [1]. При этом на территории России (рис. 1) произрастают только б. крупнолистная и б. сибирская [2].

Б. сибирская имеет более обширное распространение на территории России, представляет

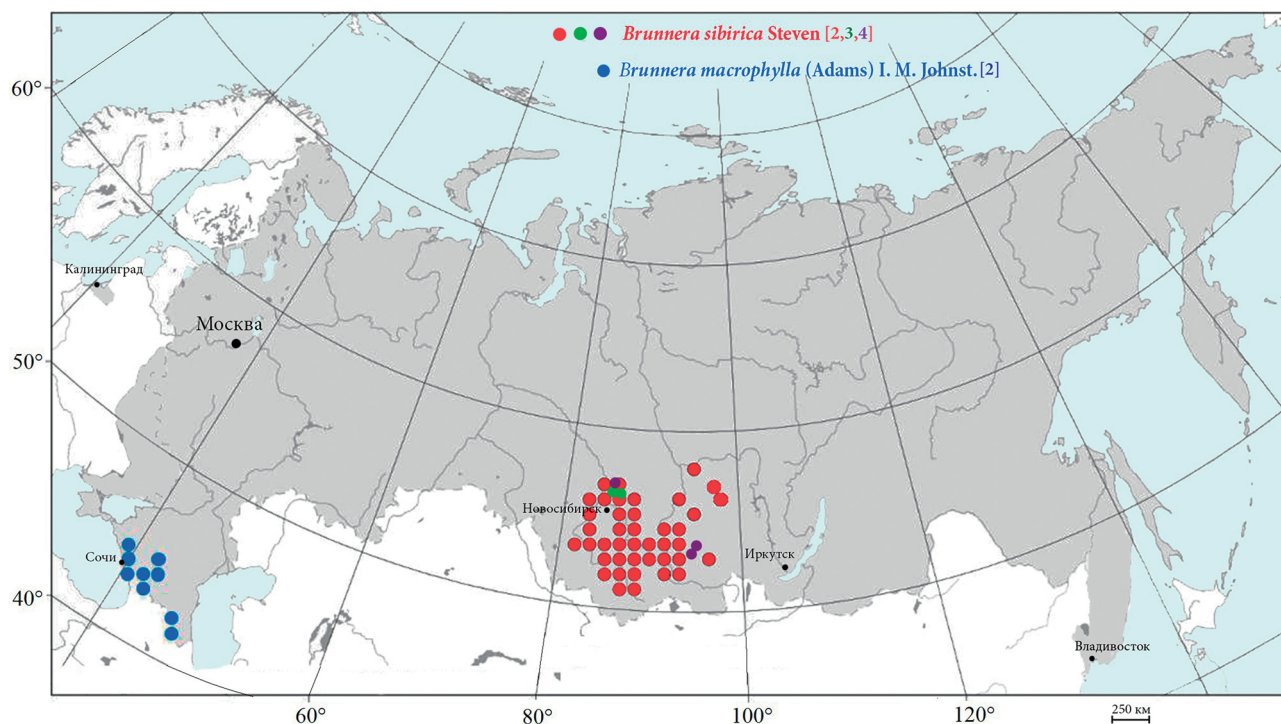
## INTRODUCTION

In the modern pharmaceutical market, medicines that contain herbal ingredients are very popular. This choice is explained by the fact that herbal medicinal products most often have a milder pharmacological effect, and can have an integrated effect on the human body. As a rule, if medicinal plants do not contain poisonous and potent substances, they have low toxicity, which allows reducing the risk of adverse reactions. When dealing with new plant raw materials, it is important to investigate the chemical composition and develop criteria for determining its identity and quality.

Among the promising objects for research, the little-studied *Brunnera* (*B.*) *sibirica* Steven, a perennial herbaceous rhizomatous plant from the *Boraginaceae* family is of concern. In general, the genus *Brunnera* Steven includes, in addition to the *B. sibirica*, two more species: *B. macrophylla* (Adams) I.M.Johnst. and *B. orientalis* (Schenk) I.M.Johnst. [1]. At the same time, only *B. macrophylla* and *B. sibirica* grow in Russia (Fig. 1) [2].

*B. sibirica* has a more extensive distribution within the territory of Russia, is a nemoral relict of the Tertiary and is a characteristic element of the underwood of taiga. It has a rather narrow isolated range, covering Altai, Kuznetsk Alatau, Northeastern Tyva, Western and Eastern Sayans, and several isolated areas of its range in the Tomsk region [3, 4]. Despite the fact that *B. sibirica* has limited natural





**Рис. 1.** Ареал распространения бруннеры крупнолистной и бруннеры сибирской на территории Российской Федерации (рисунок выполнен авторами с помощью программы Photoshop путем наложения карт ареалов отдельных видов, представленных в [2])

**Fig. 1.** Distribution of *B. macrophylla* and *B. sibirica* within the territory of the Russian Federation (the figure was made by the authors using Photoshop by superimposing maps of the ranges of individual species presented in [2])

собой неморальный реликт третичного периода и является характерным элементом нижнего яруса черневых лесов. Имеет достаточно узкий дизъюнктивный ареал, охватывающий Алтай, Кузнецкий Алатау, Северо-Восточную Тыву, Западный и Восточный Саяны, несколько изолированных участков ареала в Томской области [3, 4]. Несмотря на то, что б. сибирская имеет ограниченные запасы сырья в природе, она превосходно вводится в культуру, образует обширные заросли, имеет большую фитомассу, неприхотлива, зимостойка, длительно существует в культуре, может расти на одном месте более 30 лет [5].

Научные данные о химическом составе б. сибирской имеют разрозненный характер, кроме того, нет достоверной информации о ее применении в народной медицине. Однако есть сведения о применении близкородственного вида – б. крупнолистной – в качестве антибактериального и противогрибкового средства [6]. Учитывая принцип филогенетического родства, можно предположить у б. сибирской аналогичные свойства.

Таким образом, б. сибирская – перспективное растение для проведения скрининга новых лекарственных растений.

reserves of raw materials, it is excellently introduced into culture, forms extensive thickets, has a large phytomass, is low maintenance, frost-hardy, exists in culture for a long time, can grow in one place for more than 30 years [5].

Scientific data on the chemical composition of *B. Sibirica* are scattered, in addition, there is no reliable information about its use in traditional medicine. However, there is evidence of the use of a closely related species, *B. macrophylla* as an antibacterial and antifungal agent [6]. Considering the principle of phylogenetic similarity, it can be assumed that *B. Sibirica* has similar properties.

Thus, *B. Sibirica* is a promising species for new medicinal plant screening.

## AIM OF THE RESEARCH

Phytochemical analysis and identification of microdiagnostic signs of *B. sibirica*.

## MATERIALS AND METHODS

The objects of the study were the leaves, reproductive shoots and rhizomes of *B. sibirica* harvested in the summer of 2023 from plants cultivated on a private plot in the village of Vengerovo, Novosibirsk region (55°68' N, 76°72' W). The planting material –

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фитохимический анализ и выявление микро-диагностических признаков бруннеры сибирской.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования выступали листья, генеративные побеги и корневища *B. sibirica*, заготовленные летом 2023 г. от растений, культивируемых на приусадебном участке в с. Венгерово Новосибирской области (55°68' с.ш., 76°72' в.д.). Посадочный материал в виде кусков корневищ был взят в 2020 г. из природной заросли, расположенной в смешанном лесу в 1 км на юго-запад от пос. Коларово Томского района Томской области (56°20' с.ш., 84°55' в.д.). Сырье после заготовки очищали от примесей и поврежденных частей и сушили воздушно-теньевым способом в закрытом помещении до воздушно-сухого состояния.

Для определения микроморфологического строения листьев проводили предварительное размачивание объектов путем кипячения в течение одной минуты в 5% водном растворе натрия гидроксида. Анатомическое строение корневищ исследовали на поперечных срезах, сырье предварительно выдерживали в течение 2 месяцев в фиксирующем растворе – вода:глицерин:95% этанол в соотношении 1:1:1. В качестве заключающей и просветляющей жидкости использовали смесь воды и глицерина в соотношении 1:1. Для выявления лигнифицированных элементов в структуре корневищ проводили окрашивание срезов 0,1% раствором паранитроанилина. Микроскопическое исследование проводили с использованием микроскопов Zeiss Axio Scope.A1 и «Микромед-6» при увеличении в 25–400 раз в проходящем свете (для выявления структурных элементов тканей). Полученные изображения фиксировали с помощью цифровой фотокамеры Zeiss AxioCam 512 color и системы визуализации «Микромед Visual SMP 9,7».

В ходе общего фитохимического анализа были исследованы водные и водно-спиртовые извлечения из цветков и листьев б. сибирской с помощью качественных реакций для определения основных групп биологически активных соединений (БАС) – флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, полисахариды, антоцианы, кумарины – с использованием общепринятых фармакопейных методик [7]. Присутствие алкалоидов определяли, используя общеосадительные реактивы: Вагнера – Бушарда, Драгендорфа, Майера, Марки, Шейблера, Бертрана, Зонненштейна, растворы танина и пикриновой кислоты.

pieces of rhizomes – was taken in 2020 from a natural thicket of a mixed forest located 1 km southwest of the village Kolarovo, Tomsk district, Tomsk region (56°20' N, 84°55' W). After harvesting, the raw materials were cleaned of impurities and damaged parts and brought to an air-dry state indoors by shade drying.

To determine the micromorphological structure of the leaves, the objects were macerated by boiling for one minute in a 5% aqueous solution of sodium hydroxide. The anatomical structure of the rhizomes was examined on transversal sections; the raw materials were exposed for 2 months to a fixing solution – water:glycerin:95% ethanol in a ratio of 1:1:1. A mixture of water and glycerin in a ratio of 1:1 was used as a mounting and clearing liquid. To identify lignified elements in the rhizome structure, sections were stained with a 0,1% paranitroaniline solution. Microscopic examination was performed using a Zeiss Axio Scope.A1 and “Micromed-6” at magnification ×25–400 in transmitted light (to identify the structural elements of tissues). The obtained images were recorded using a Zeiss AxioCam 512 color digital camera and a Micromed Visual SMP 9.7” visualization system.

During the general phytochemical analysis, water and water-ethanol extracts from the flowers and leaves of *B. sibirica* were studied using qualitative of the main groups of biologically active compounds (BAC) – flavonoids, tannins, saponins, polysaccharides, anthocyanins, coumarins – using generally accepted pharmacopoeial techniques [7]. The presence of alkaloids was determined using precipitation reagents: Wagner-Boucharde, Dragendorff, Mayer, Marquis, Scheibler, Bertrand, Sonnenschein, solutions of tannin and picric acid.

Total extractions were used for qualitative and quantitative analysis of the chemical composition of the raw materials by spectrophotometry. 70% ethanol (for extraction of hydroxycinnamic acids, flavonoids, and sum of chlorophylls), 2% aqueous solution of hydrochloric acid (for extraction of alkaloids and anthocyanins), and purified water (for extraction of tannins and polysaccharides) were used as extractants. An accurately weighed quantity of the raw material was placed in a flask, the extractant was added at the ratio of raw materials : extractant of 1:30, after which the flasks were heated under reflux for 30 min on a boiling water bath.

The qualitative composition of hydroxycinnamic acids was analyzed by thin-layer chromatography (TLC) in a battery of solvents of ethyl acetate : ethanol : water (200:27:22), using solutions of standard samples of caffeic, chlorogenic,

Для проведения качественного и количественного анализа химического состава сырья методом спектрофотометрии использовали суммарные извлечения. В качестве экстрагента для их получения были выбраны 70% этанол (для извлечения оксикоричных кислот, флавоноидов и суммы хлорофиллов), 2% водный раствор кислоты хлороводородной (для извлечения алкалоидов и антоцианов) и вода очищенная (для извлечения дубильных веществ и полисахаридов). Точную навеску сырья помещали в колбу, добавляли выбранный экстрагент в соотношении сырье : экстрагент – 1:30, после чего колбы с присоединенным обратным холодильником помещали на кипящую водяную баню и выдерживали в течение 30 минут.

Качественный состав оксикоричных кислот анализировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системе растворителей этилацетат:этанол:вода (200:27:22), при этом использовали растворы стандартных образцов кофейной, хлорогеновой, хинной, феруловой и галловой кислот. Хроматограммы просматривали в ультрафиолетовом (УФ) свете при длине волн 254 и 365 нм до и после проявления парами аммиака.

Спектры поглощения определяли на спектрофотометре СФ-56 (АО «ЛОМО», Санкт-Петербург, Россия) в диапазоне волн от 200 до 800 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Концентрацию растворов подбирали путем разведения исследуемых растворов соответствующими растворителями. Для количественного определения флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии, который основан на поглощении УФ-света хромогенным комплексом, образованным при взаимодействии извлечения с 2% раствором алюминия хлорида в 95% этаноле при длине волны 410 нм и известном коэффициенте экстинкции рутина [8]. Количественное определение суммы оксикоричных кислот, хлорофилла, антоцианов проводили спектрофотометрически по оптической плотности на характерном максимуме поглощения соответствующего вещества.

Количественное определение дубильных веществ проводили методом титрования в соответствии с ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения» в пересчете на катехин. Содержание полисахаридов определяли гравиметрически [7].

quinic, ferulic and gallic acids. Chromatograms were viewed in ultraviolet (UV) light at wavelengths of 254 and 365 nm before and after ammonia exposure.

The absorption spectra were determined on an SF-56 spectrophotometer (LOMO JSC, St. Petersburg, Russia) at a wavelength range of 200–800 nm in a cell with thickness of an absorbing layer of 10 mm. The concentration of solutions was selected by diluting the studied solutions with appropriate solvents. For quantitative determination of flavonoids, differential spectrophotometry was used, which is based on the absorption of UV light by a chromogenic complex formed by the interaction of extraction with a 2% solution of aluminum chloride in 95% ethanol at a wavelength of 410 nm and a known extinction coefficient of rutin [8]. Quantitative determination of the sum of hydroxycinnamic acids, chlorophyll, and anthocyanins was carried out using spectrophotometry by absorbance at the characteristic absorption maximum of the corresponding substance.

Quantitative determination of tannins was carried out by titration in accordance with the General Pharmacopoeial Article “Determination of the content of tannins in medicinal plant raw materials and medicinal herbal products”. The content of polysaccharides was determined gravimetrically [7].

## RESULTS AND DISCUSSION

Phytochemical analysis showed the similarity of the chemical composition of the leaves and reproductive shoots of *B. sibirica*. The main groups of BAS were found: polysaccharides, coumarins, alkaloids, polyflavan compounds (catechins), saponins, and flavonoids. The rhizomes were characterized by the absence of a positive testing for flavonoids. Presumably, all the studied parts of the plant contain alkaloids, as evidenced by positive reactions with tannin solution and Dragendorff reagent.

Using TLC, gallic, ferulic and ferulic acids were found in the reproductive shoots, leaves, and rhizomes of *B. sibirica*. The absorption spectra of ethanol extracts from leaves, reproductive shoots and rhizomes are similar in a pattern to the standard spectrum of ferulic acid (Fig. 2) with a characteristic absorption maximum at 325 nm. Therefore, quantitative determination of the content of hydroxycinnamic acids was carried out in terms of ferulic acid. The results of the study show that the largest content of hydroxycinnamic acids is extracted from flowers (2,86%), less – from leaves (2,02%) and rhizomes (1,35%).

Ferulic acid has anti-inflammatory, antiplatelet, antibacterial, and antitumor activity [10, 11]. The



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фитохимический анализ показал близость химического состава листьев и генеративных побегов б. сибирской. Были обнаружены основные группы биологически активных соединений: полисахариды, кумарины, алкалоиды, полифлавановые соединения (катехины), сапонины, флавоноиды. Корневища отличались отсутствием положительной реакции на флавоноиды. Предположительно во всех исследуемых частях растения содержатся алкалоиды, о чем свидетельствуют положительные реакции с раствором танина и реактивом Драгендорфа.

Методом ТСХ в составе генеративных побегов, листьев и корневищ б. сибирской обнаружены галловая и феруловая кислоты. Кривые спектров поглощения спиртовых извлечений из листьев, генеративных побегов и корневищ по характеру близки к спектру стандартного вещества феруловой кислоты (рис. 2) с характерным максимумом поглощения при 325 нм, поэтому количественное определение содержания оксикоричных кислот проводили в пересчете на феруловую кислоту. Результаты исследования показывают, что наибольшее количество оксикоричных кислот извлекается из цветков (2,86 %), меньшее – из листьев (2,02 %) и из корней (1,35 %).

Феруловая кислота обладает противовоспалительным, антиагрегантным, антибактериаль-

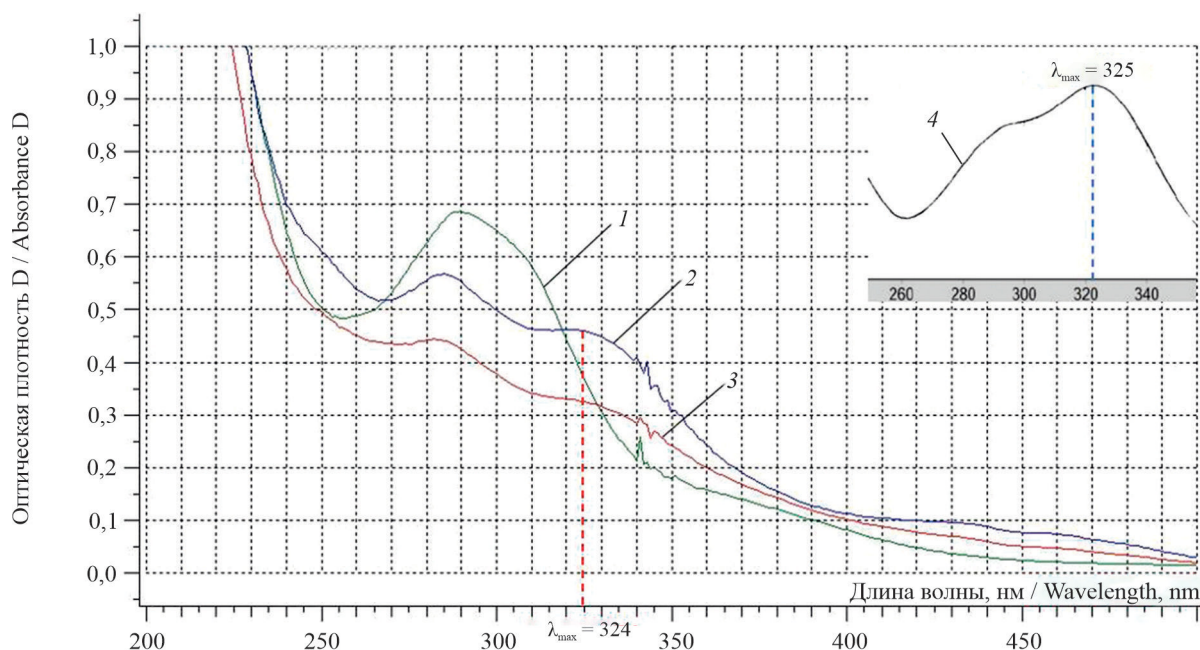
фармакологическими эффектами феруловой кислоты являются в основном из-за ее антиоксидантных свойств.

Когда этанольный раствор алюминия хлорида (III) был добавлен к 70% этанольным экстрактам из листьев и цветков *B. sibirica*, возникновение окрашенных продуктов – хелатных комплексов было замечено, и bathochromic shift  $\Delta = 35$  нм был отмечен на спектре поглощения (рис. 3, А). В то же время, максимум дифференциального спектра (хромогенного комплекса относительно спектра начального экстракта) был замечен на длине волны 410 нм (рис. 3, В), что типично для рутина [12].

При изучении количественного содержания флавоноидов, было найдено, что наибольшее содержание из них было получено из репродуктивных побегов (0,31%) по сравнению с листьями (0,17%).

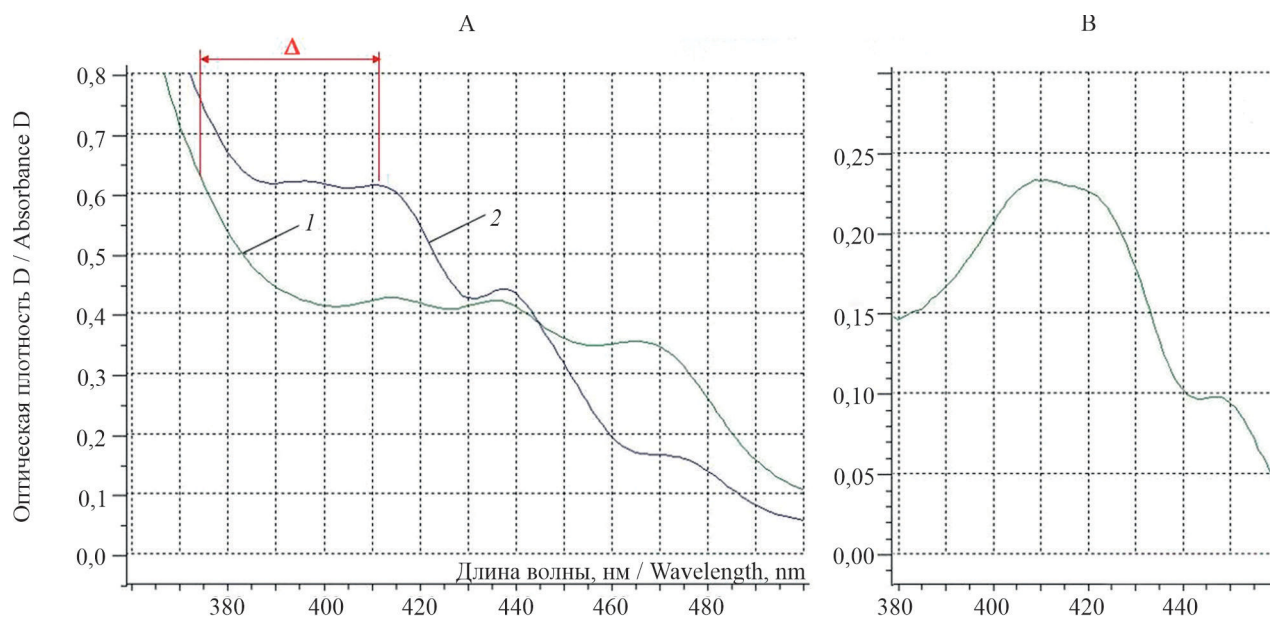
Основным пигментом, содержащимся в растениях, является хлорофилл, который, как ожидалось, отсутствовал в подземных органах, поскольку они не имеют фотосинтетической способности (рис. 4).

Количественное содержание хлорофиллов а и б было определено путем измерения оптической плотности экстрактов на длинах волн 644 и 662 нм и расчета содержания хлорофиллов с помощью формулы Холм-Веттштейна [13]. Содержание хлорофиллов а и б в листьях составляло 0,31% и 0,54%, а в репродуктивных побегах – 0,08% и 0,14%, соответственно, что вполне предсказуемо, поскольку листья являются основным фотосинтетическим органом растений.



**Рис. 2.** Ультрафиолетовые спектры спиртовых извлечений из органов *B. Sibirica* (1 – корни; 2 – листья; 3 – генеративные побеги) в сравнении со спектром (4) феруловой кислоты [9]  
**Fig. 2.** Ultraviolet spectra of *B. Sibirica* ethanol extracts (1 – rhizomes; 2 – leaves; 3 – reproductive shoots) in comparison with the spectrum of (4) ferulic acid [9]





**Рис. 3.** Ультрафиолетовые спектры: А – спиртового извлечения из листьев *B. sibirica* (1 – исходное извлечение; 2 – хромогенный комплекс, образованный при взаимодействии исходного извлечения с  $\text{AlCl}_3$  относительно экстрагента); В – дифференциальный спектр хромогенного комплекса относительно исходного извлечения (2–1)

**Fig. 3.** Ultraviolet spectra: А – ethanol extraction from leaves of *B. sibirica* (1 – initial extraction; 2 – chromogenic complex, formed because of the interaction of the initial extract with  $\text{AlCl}_3$  relative to the extractant); В – differential spectrum of the chromogenic complex relative to the initial extraction (2–1)

ным, противоопухолевым действием [10, 11]. Фармакологические эффекты феруловой кислоты обусловлены в большей степени ее антиоксидантными свойствами.

При добавлении к 70% спиртовым извлечениям из листьев и цветков б. сибирской спиртового раствора алюминия хлорида (III) наблюдали образование окрашенных продуктов – хелатных комплексов, а на спектре поглощения – батохромный сдвиг  $\Delta = 35$  нм (рис. 3, А). При этом максимум поглощения дифференциального спектра (хромогенный комплекс относительно спектра исходного извлечения) наблюдался при длине волны 410 нм (рис. 3, В), что характерно для рутина [12].

При исследовании количественного содержания флавоноидов было установлено, что наибольшее их количество извлекается из генеративных побегов (0,31 %) по сравнению с листьями (0,17 %).

Основным пигментом, содержащимся в растениях, является хлорофилл, который вполне естественно отсутствовал в подземных органах, так как они не имеют способности к фотосинтезу (рис. 4).

Количественное содержание хлорофиллов а и в определяли, измеряя оптическую плотность извлечения при длинах волн 644 и 662 нм и рас-

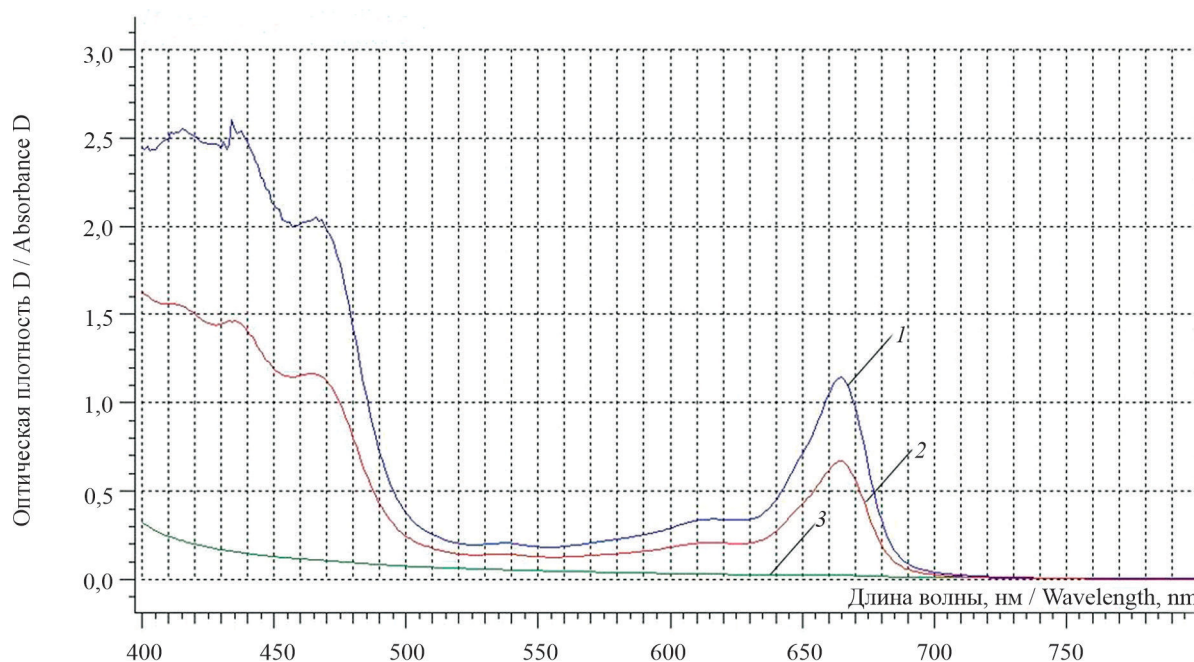
*B. sibirica* is characterized by the presence of other pigments, anthocyanins, in reproductive shoots. A characteristic maximum was found on the absorption spectrum at a wavelength of 520 nm (Fig. 5), corresponding to the spectrum of delphinidin [14], therefore, the quantitative content of anthocyanins (in percentage) was determined in terms of delphinidin-3-O-glycoside: it was 0,04%.

The qualitation confirmed the presence of condensed tannins in all types of the raw materials, their quantitative content was determined using the titrimetric method in terms of catechin: the largest content of condensed tannins is extracted with water from rhizomes – up to 7,17%, from leaves – up to 4,31%, from reproductive shoots – up to 3,92%.

The content of water-soluble polysaccharides in reproductive shoots was 4,84%, in leaves – 5,91%, in rhizomes – 12,91%.

Screening of the chemical composition of leaves, reproductive shoots and rhizomes of *B. sibirica* revealed the presence of substances that are important from the point of view of pharmacological activity, therefore, the next stage of our study was the identification of microdiagnostic signs of the plant studied.

Microscopic examination revealed that the whole plant is pubescent, which is characteristic of



**Рис. 4.** Ультрафиолетовые спектры спиртового извлечения из органов *B. Sibirica*:

1 – из корней; 2 – из генеративных побегов; 3 – из листьев

**Fig. 4.** Ultraviolet spectra of *B. Sibirica* ethanol extractions:

1 – from roots; 2 – from reproductive shoots; 3 – from leaves

считывая содержание хлорофиллов по формуле Веттштейна [13]. Содержание хлорофиллов а и b в листьях составило 0,31 и 0,54 %, а в генеративных побегах – 0,08 и 0,14 % соответственно, что вполне закономерно, так как именно листья являются основным фотосинтезирующим органом растения.

Для б. сибирской характерно наличие и других пигментов – антоцианов – в генеративных побегах. На спектре поглощения обнаружен характерный максимум при длине волны 520 нм (рис. 5), соответствующий спектру дельфинидина [14], поэтому количественное содержание антоцианов (в %) определяли в пересчете на дельфинидин-3-О-гликозид: оно составило 0,04 %.

Качественной реакцией подтверждено присутствие во всех видах сырья конденсированных дубильных веществ, их количественное содержание определяли методом титриметрии в пересчете на катехин: наибольшее их количество извлекается водой из корневищ – до 7,17 %, из листьев – до 4,31 %, из генеративных побегов – до 3,92 %.

Содержание водорастворимых полисахаридов в генеративных побегах составило 4,84 %, в листьях – 5,91 %, в корневищах – 12,91 %.

Скрининг химического состава листьев, генеративных побегов и корневищ б. сибирской позволил выявить присутствие в составе исследуемых видов сырья важных с точки зрения фармаколо-

all plants in the *Boraginaceae* family. The pubescence is represented by simple conical-shaped unicellular hairs (Fig. 6, 7) with length of  $250,0 \pm 34,0 \mu\text{m}$  and diameter of  $70,0 \pm 12,2 \mu\text{m}$  at the base with a characteristic rosette of epidermal cells and a narrow cavity inside. The number of hairs is  $6,3 \pm 1,4 \text{ pcs/mm}^2$ .

The pronounced aerenchyma is placed on the abaxial side of the leaf (Fig. 8).

Stomatal apparatus is of anomocytic type (Fig. 9); length of guard cells is  $33,0 \pm 5,4 \mu\text{m}$ . The number of stomata is  $160,0 \pm 24,0 \text{ pcs/mm}^2$ .

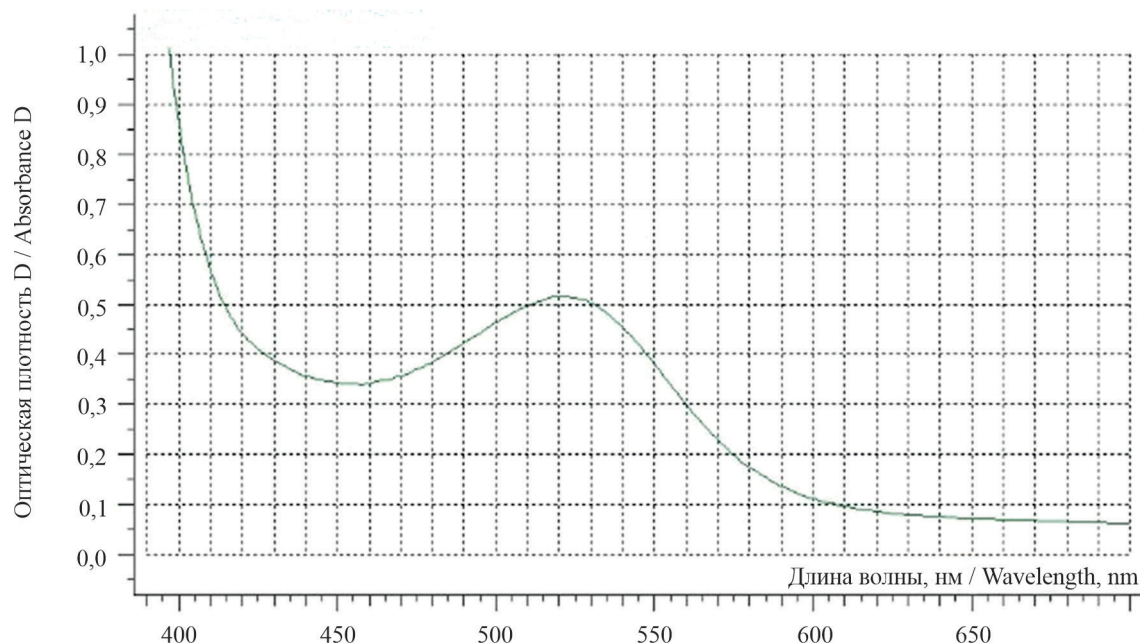
The rhizome (Fig. 10) is characterized by the presence of the exodermis, i.e. the periderm with the straight-walled, tightly closed cells. The rhizome structure is characteristic for the secondary transitional structure of the stem of dicotyledonous plants. The sclerenchyma is poorly pronounced, the main volume of the rhizome is filled by the storage parenchyma.

## CONCLUSION

The study performed allows to draw the following inferences:

1. Phytochemical analysis confirmed the similarity of the chemical composition of the leaves and reproductive shoots of *B. Sibirica*; the main groups of BAC were found: hydroxycinnamic acids, flavo-





**Рис. 5.** Ультрафиолетовый спектр извлечения 2% раствором хлористоводородной кислоты из генеративных побегов *B. sibirica*

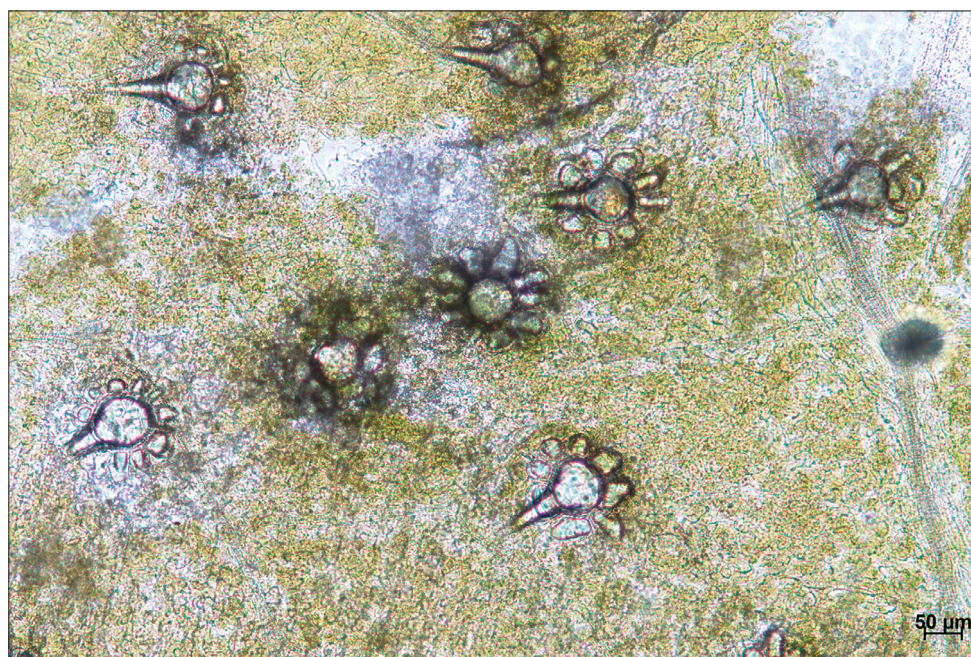
**Fig. 5.** Ultraviolet spectrum of extraction with 2% hydrochloric acid solution from reproductive shoots of *B. sibirica*

гической активности веществ, поэтому дальнейшим этапом работы стало определение микродиагностических признаков изучаемого вида.

В ходе микроскопического исследования установлено, что все растение опушено – данный признак является типичным для всех растений семей-

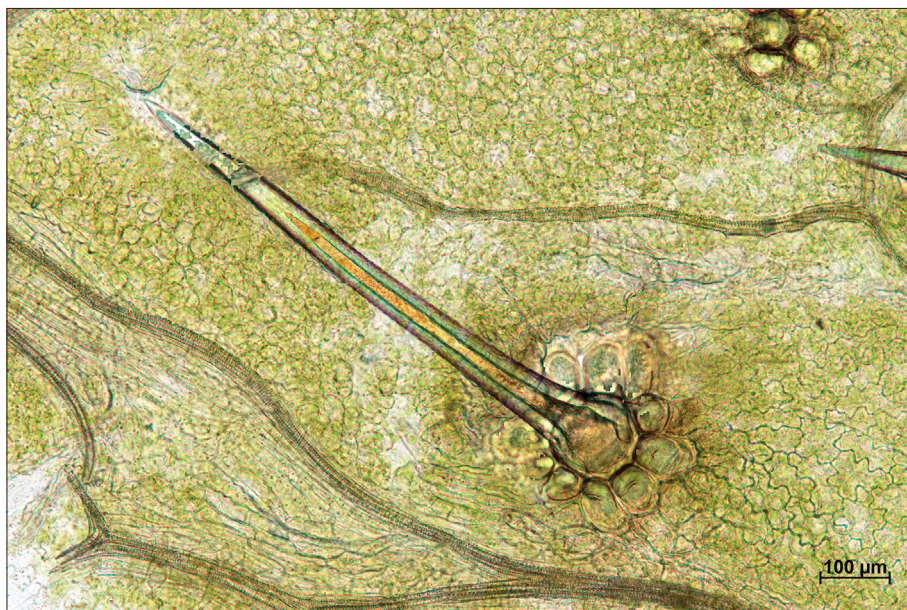
noids, polyflavan compounds, alkaloids, chlorophyll, saponins, coumarins. Rhizomes are characterized by the absence of flavonoids.

2. The highest content of the above mentioned active substances was detected in reproductive shoots. The obtained data on the chemical



**Рис. 6.** Верхняя эпидерма листа с многочисленными простыми «кнопковидными» одноклеточными волосками  
**Fig. 6.** The upper epidermis of the leaf with numerous simple button-shaped unicellular hairs





**Рис. 7.** Простой конический одноклеточный волосок  
**Fig. 7.** The simple conical-shaped unicellular hair

ства *Boraginaceae*. Опушение представлено простыми коническими одноклеточными волосками (рис. 6, 7) длиной  $250,0 \pm 34,0$  мкм и диаметром  $70,0 \pm 12,2$  мкм у основания с характерной розеткой из эпидермальных клеток и с узкой полостью внутри. Количество волосков  $6,3 \pm 1,4$  шт./мм<sup>2</sup>.

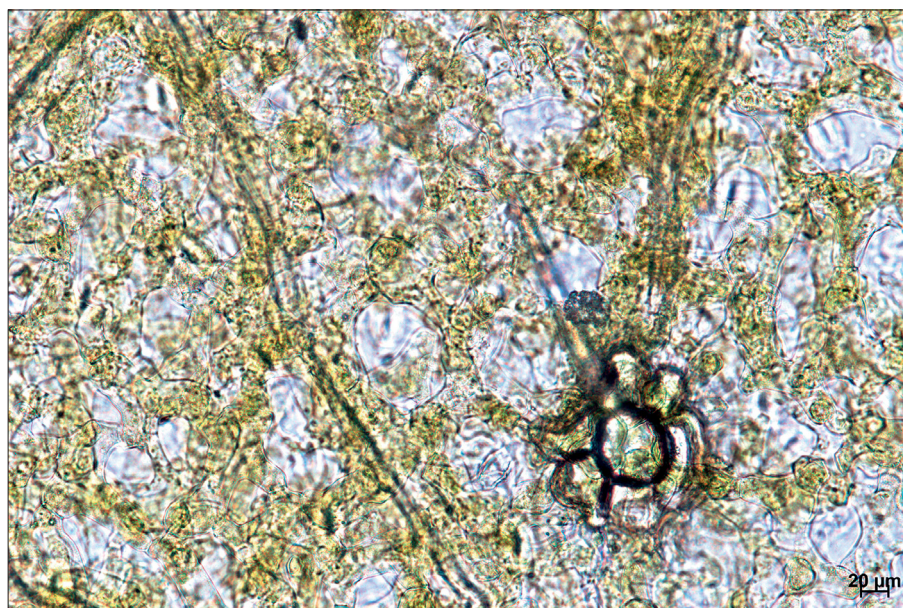
На абаксиальной стороне листа присутствует выраженная аэренхима (рис. 8).

Устьичный аппарат аномоцитного типа (рис. 9), длина замыкающих клеток составляет

composition allow to consider *B. Sibirica* as a promising source of valuable BAC for medical practice.

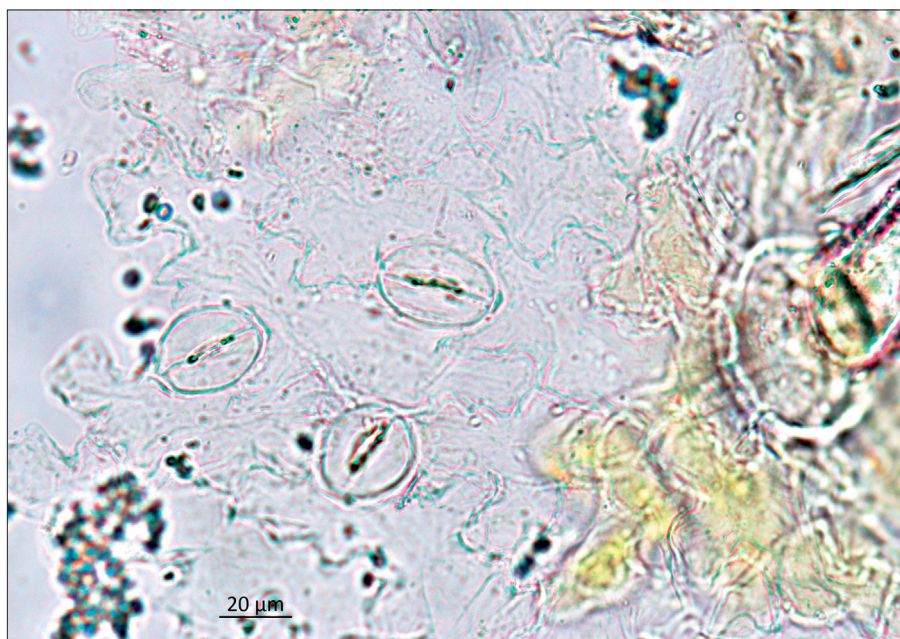
3. Microdiagnostic signs that are need for identification of *B. Sibirica* were determined.

**Acknowledgements.** The authors are grateful to the Center for Collective Use of Microscopic Analysis of Biological Objects of the Russian Academy of Science, Siberian Branch (<http://www.bionet.nsc>).



**Рис. 8.** Аэренхима на абаксиальной стороне листа  
**Fig. 8.** The aerenchyma on the abaxial side of the leaf





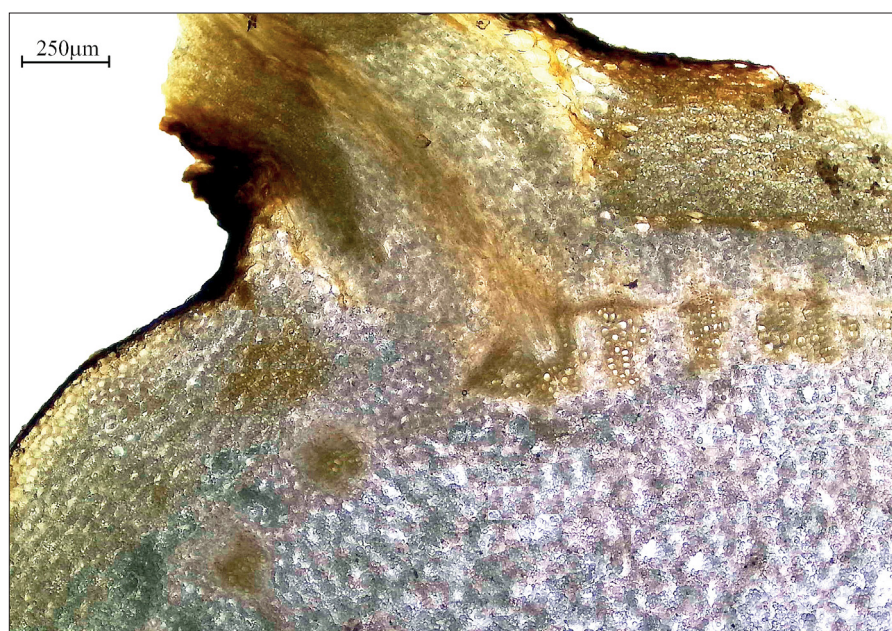
**Рис. 9.** Устьичный аппарат аномоцитного типа  
**Fig. 9.** The anomocytic stomatal apparatus

$33,0 \pm 5,4$  мкм. Количество устьиц  $160,0 \pm 24,0$  шт./мм<sup>2</sup>.

Корневище (рис. 10) характеризуется наличием покровной ткани – перидермы, клетки которой прямостенные, плотно сомкнутые. Структура корневища характерна для вторичного переходного строения стебля двудольных растений. Склеренхима выражена слабо, основ-

ru/ microscopy/) for the equipment provided, and to the Lead Engineer of the Center T.E. Alyoshina for assistance in working on the equipment of the Center.

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



**Рис. 10.** Поперечный срез корневища  
**Fig. 10.** Transversal section of the rhizome

ной объем корневища заполняет запасающая паренхима.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Фитохимический анализ подтвердил близость химического состава листьев и генеративных побегов б. сибирской; обнаружены основные группы БАС: оксикоричные кислоты, флавоноиды, полифлавановые соединения, алкалоиды, хлорофилл, сапонины, кумарины. Корневища отличаются отсутствием флавоноидов.

2. Наибольшее содержание исследованных групп действующих веществ отмечено в генеративных побегах. Полученные данные о химиче-

ском составе позволяют рассматривать б. сибирскую как перспективный источник ценных БАС для применения медицинской практики.

3. Установлены микродиагностические признаки, определяющие подлинность б. сибирской.

**Благодарности.** Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (<https://ckp.icgen.ru/ckpmabo/>) за предоставленное оборудование и ведущему инженеру центра Т.Е. Алешиной за помощь при работе на оборудовании центра.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brunnera sibirica* Steven. Royal Botanic Gardens Kew. Plants of the World Online. URL: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:113717-1> (дата обращения: 22.05.2025).
2. Депозитарий живых систем. Растения. Коллекции. Атлас флоры России. URL: <https://plant.depo.msu.ru/open/public/search?collection=ATLAS> (дата обращения 09.01.2025).
3. Круглов Д.С. Сравнительный кластерный анализ микроэлементного состава брунеры сибирской и медуницы мягкой // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов; Пятигорская ГФА. Пятигорск, 2011. Вып. 66. С. 128–130.
4. Ямских И.Е., Куцев М.Г. Морфолого-генетический анализ ценопопуляций *Brunnera sibirica* (Boraginaceae) в горах Южной Сибири // Сибирский экологический журнал. 2017;24(1):51–60. DOI: 10.15372/SEJ20170106.
5. Амельченко В.П. Редкие и исчезающие растения Томской области (анатомия, биоморфология, интродукция, реинтродукция, кариология, охрана). Томск: Изд-во ТГУ, 2010. 238 с.
6. 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.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 22.05.2025).
8. Зверобоя трава *Hyperici herba*. ФС.2.5.0015.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/2/2-5/zveroboya-trava-hyperici-herba/> (дата обращения: 22.05.2025).
9. Степнова И.В. Фармакогностическое изучение горюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.): дис. ... канд. фармфевт. наук: 14.04.02. Курск, 2019. 193 с.

## REFERENCES

1. *Brunnera sibirica* Steven. Royal Botanic Gardens Kew. Plants of the World Online. URL: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:113717-1> (accessed 22.05.2025).
2. Depository of Live Systems. Plants. Collections. Atlas of the Russian Flora. URL: <https://plant.depo.msu.ru/open/public/search?collection=ATLAS> (accessed 09.01.2025).
3. Kruglov D.S. (2011). Comparative cluster analysis of the microelement composition of *Brunnera sibirica* and *Pulmonaria mollis*. In Development, Research and Marketing of New Pharmaceutical Products: collection of scientific papers. Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. Pyatigorsk. Is. 66. P. 128–130. (In Russ.)
4. Yamskikh I.E., Kutsev M.G. Morphogenetic analysis of *Brunnera sibirica* (Boraginaceae) coenopopulations in the mountains of South Siberia. *Sibirskij Ekologicheskij Zhurnal*. 2017;24(1):51–60. DOI: 10.15372/SEJ20170106. (In Russ.)
5. Amelchenko V.P. (2010). Rare and Endangered plants of the Tomsk Region (Anatomy, Biomorphology, Introduction, Reintroduction, Karyology, Protection). Tomsk: Publishing of Tomsk State University. 238 p. (In Russ.)
6. 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.)
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15<sup>th</sup> ed. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (accessed 22.05.2025).
8. *Hyperici herba*. Pharmacopoeial Article.2.5.0015.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15<sup>th</sup> ed. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/2/2-5/zveroboya-trava-hyperici-herba/> (accessed 22.05.2025).
9. Stepsnova I.V. (2019). Pharmacognostic study of *Picris hieracioides* L. Cand. Sci. (Pharmaceut.) thesis 14.04.02. Kursk. 193 p. (In Russ.)
10. Zduńska K., Dana A., Kolodziejczak A., Rotsztein H. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible



10. Zduńska K., Dana A., Kolodziejczak A., Rotsztein H. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application // *Skin Pharmacol. Physiol.* 2018;31(6):332-336. DOI: 10.1159/000491755.
11. Stompor-Gorący M., Machaczka M. Recent advances in biological activity, new formulations and prodrugs of ferulic acid // *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12889. DOI: 10.3390/ijms222312889.
12. Марахова А.И., Сорокина А.А., Станишевский Я.М. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016;1(14):150-154.
13. Мазец Ж.Э., Жукова И.И., Деревинская А.А. Практикум по физиологии растений. Минск: БГПУ, 2017. 176 с.
14. Круглов Д.С., Ильиных А.В., Шилова И.В. Определение антоцианов в плодах черники и голубики методом рН-дифференциальной спектрофотометрии // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов / Пятигорская ГФА. Пятигорск, 2008. Вып. 63. С. 282–284.*
- application. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2018;31(6):332-336. DOI: 10.1159/000491755.
11. Stompor-Gorący M., Machaczka M. Recent advances in biological activity, new formulations and prodrugs of ferulic acid. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12889. DOI: 10.3390/ijms222312889.
12. Marakhova A.I., Sorokina A.A., Stanishevskiy Ya.M. Application of through standardization principle in the analysis of flavonoids motherwort (*Leonurus, l.*) herb and it's preparation. *Drug Development & Registration.* 2016;1(14):150-154. (In Russ.)
13. Mazets Sh.E., Zhukova I.I., Derevinskaya A.A. (2017). Practical Course on Plant Physiology. Minsk. 176 p. (In Russ.)
14. Kruglov D.S., Ilinykh A.V., Shilova I.V. (2008). Determination of anthocyanins in fruits of bilberry and blueberry by pH-differential spectrophotometry. In Development, Research and Marketing of New Pharmaceutical Products: collection of scientific papers. Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. Pyatigorsk. Is. 63. P. 282–284. (In Russ.)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Величко Виктория Владимировна** – канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

**Круглов Дмитрий Семенович** – канд. техн. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1904-7901.

**Прокушева Дарья Леонидовна** – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0009-0480-2311.

**Ким Надежда Олеговна** – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-0683-0833.

## ABOUT THE AUTHORS

**Victoria V. Velichko** – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

**Dmitry S. Kruglov** – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-1904-7901.

**Daria L. Prokusheva** – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0009-0009-0480-2311.

**Nadezhda O. Kim** – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Departments of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-0683-0833.

## Биомаркер ST2 как прогностический фактор развития остеопатических переломов у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2

С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, А.А. Попова, А.В. Молоков, И.В. Яковлева, Д.В. Жуков

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

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Сердечная недостаточность является клиническим синдромом, связанным с различными метаболическими нарушениями, многие из которых могут отрицательно влиять на опорно-двигательный аппарат. Провоспалительные цитокины, играя важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), также могут изменять метаболизм костей.

**Ц е л ь .** Изучить прогностическую значимость растворимого ST2 в качестве биомаркера прогрессирования снижения минеральной плотности кости (МПК) и риска остеопоротических переломов у больных с ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (СД2).

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Проведено 12-месячное проспективное клинически контролируемое исследование 75 женщин с ХСН, ассоциированной с СД2. Особенности состояния костной ткани анализировались с учетом уровня ST2 в сыворотке крови в 3 тертилях. В селективную выборку 1-го тертиля ( $n = 25$ ) вошли пациентки с минимальным уровнем ST2 – менее 21,3 нг/мл; во 2-й тертиль ( $n = 25$ ) – пациентки с уровнем ST2 21,3–32,8 нг/мл; в 3-й тертиль ( $n = 25$ ) – пациентки с уровнем ST2 более 32,8 нг/мл. Содержание сывороточного ST2 определяли иммуноферментным методом. Оценка МПК проводилась денситометрическим методом с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

**Р е з у л ь т а т ы .** Через 12 мес оценивалась частота комбинированной конечной точки: снижение МПК по данным DXA и/или развитие остеопоротических переломов. Частота неблагоприятных событий постепенно возрастала от 1-го тертиля к 3-му тертилю ( $p = 0,001$ ). У женщин с коморбидной патологией при медиане ST2 более 25,3 нг/мл и МПК (по Т-критерию) менее  $-2,5$  выявлялась наибольшая частота (52,6 %) неблагоприятных остеопоротических событий. Наблюдалась умеренная отрицательная корреляция уровня ST2 с МПК ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ).

**З а к л ю ч е н и е .** Повышенный уровень ST2 ассоциируется с прогрессированием потери МПК и риском развития остеопоротических переломов. Представляется целесообразным и информативным исследование уровня ST2 в крови женщин с ХСН и СД2 для оценки риска развития остеопоротических переломов.

**Ключевые слова:** ST2, остеопороз, сердечная недостаточность, минеральная плотность кости, прогноз, остеопоротический перелом.

**Образец цитирования:** Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Молоков А.В., Яковлева И.В., Жуков Д.В. Биомаркер ST2 как прогностический фактор развития остеопатических переломов у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-67-79

Поступила в редакцию 07.10.2024  
Прошла рецензирование 09.12.2024  
Принята к публикации 12.02.2025

Автор, ответственный за переписку  
Шилов Сергей Николаевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: newsib54@gmail.com

Received 07.10.2024  
Revised 09.12.2024  
Accepted 12.02.2025

Corresponding author  
Sergey N. Shilov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: newsib54@gmail.com



## ST2 as a prognostic factor for the development of osteopathic fractures in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus

S.N. Shilov, E.N. Berezikova, A.A. Popova, A.V. Molokov, I.V. Yakovleva, D.V. Zhukov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Heart failure is a clinical syndrome associated with various metabolic disorders, many of which can adversely affect the musculoskeletal system. Pro-inflammatory cytokines, playing an important role in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), can also alter bone metabolism.

**A i m .** To study the prognostic significance of soluble ST2 as a biomarker of bone mineral density (BMD) decline progression and the risk of osteoporotic fractures in patients with CHF and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** A 12-month prospective, clinically controlled study of 75 women with CHF and T2DM was conducted. Bone tissue characteristics were analyzed taking into account ST2 levels in 3 tertiles. The selective sample of the 1<sup>st</sup> tertile ( $n = 25$ ) included patients with a minimum ST2 level of less than 21,3 ng/ml; in the 2<sup>nd</sup> tertile ( $n = 25$ ) – patients with an ST2 level of 21,3–32,8 ng/ml; in the 3<sup>rd</sup> tertile ( $n = 25$ ) – patients with a ST2 level is over 32,8 ng/ml. ST2 concentration was determined by enzyme immunoassay. BMD was assessed using the densitometric method using dual energy X-ray absorptiometry (DXA).

**R e s u l t s .** After 12 months, the frequency of the combined endpoint was assessed: a decrease in BMD according to DXA and/or development of osteoporotic fractures. The frequency of adverse events gradually increased from the 1<sup>st</sup> tertile to the 3<sup>rd</sup> tertile ( $p = 0,001$ ). In women with comorbidities having a median ST2 of over 25,3 ng/ml and BMD (according to T-score) of less than  $-2,5$ , the highest frequency (52,6%) of adverse osteoporotic events was identified. There was a moderate negative correlation of ST2 levels with BMD ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ).

**C o n c l u s i o n .** Elevated ST2 levels are associated with the progression of BMD loss and the risk of osteoporotic fractures. It seems appropriate and informative to study the serum level of ST2 in women with CHF and T2DM to assess the risk of osteoporotic fractures.

**Keywords:** ST2, osteoporosis, heart failure, bone mineral density, prognosis, osteoporotic fracture.

**Citation example:** Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Molokov A.V., Yakovleva I.V., Zhukov D.V. ST2 as a prognostic factor for the development of osteopathic fractures in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):67-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-67-79

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей миллионы пациентов во всем мире. Общая распространенность СН увеличивается из-за старения населения, успехов в увеличении выживаемости у пациентов, страдающих коронарными событиями, а также благодаря отсрочке коронарных событий путем эффективной профилактики у лиц с высоким риском или тех, кто уже пережил первое событие [1]. Данные показывают, что 12-месячные показатели смертности от всех причин для пациентов с острой СН и стабильной СН составили 24 и 6 % соответственно [2].

СН является клиническим синдромом, связанным с различными метаболическими нарушениями, многие из которых могут отрицательно влиять на опорно-двигательный аппа-

### INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a serious public health problem affecting millions of patients worldwide. The overall prevalence of HF is increasing due to population aging, a survival increase in patients suffering from coronary events, and coronary event delay through effective prevention in high-risk individuals or those who have already experienced the first event [1]. It is shown that the all-cause 12-month mortality rates for patients with acute HF and stable HF were 24% and 6%, respectively [2].

HF is a clinical syndrome associated with various metabolic disorders, many of which can adversely affect the musculoskeletal system [3]. Disorders of bone metabolism, among which osteoporosis is the most significant, characterize the processes of physiological aging and usually coexist with chronic diseases that have adverse consequences for quality of life. Simultaneously, it is pro-

рат [3]. Нарушения костного обмена, среди которых остеопороз является наиболее значимым, характеризуют процессы физиологического старения и обычно сосуществуют с хроническими заболеваниями, имеющими неблагоприятные последствия для качества жизни. Параллельно предлагается рассматривать остеопороз в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) является фактором риска повышенной смертности в более позднем возрасте, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Общие основные биологические процессы могут способствовать кальцификации сосудов и деминерализации костей; низкий уровень МПК повышает риск развития СН у здоровых людей [5]. Кроме того, снижение МПК было независимо связано с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [6]. Однако механизмы ассоциации снижения МПК с диастолической дисфункцией ЛЖ остаются неясными. Один из потенциальных механизмов заключается в том, что катион кальция в артериальной стенке активирует процессы, напоминающие остеогенез, что приводит к повышению артериальной жесткости, увеличивая постнагрузку на ЛЖ [7]. Несколько исследований подтверждают гипотезу о взаимосвязи между сниженной МПК, повышенной артериальной жесткостью и диастолической дисфункцией [8].

Окислительный стресс частично ответственен за развитие и прогрессирование СН. Активные формы кислорода непосредственно ухудшают сократительную функцию, модифицируя белки, имеющие ключевое значение для связи сокращения и возбуждения, активируют гиперфункцию сигнальных киназ и факторов транскрипции и опосредуют апоптоз, стимулируют пролиферацию фибробластов и активируют матриксные металлопротеиназы [9]. Дисбаланс между окислительными и антиоксидантными процессами связан с повышением остеокластической и снижением остеобластной активности [10]. Провоспалительные цитокины, играя важную роль в патогенезе ХСН, также могут изменять метаболизм костей [11].

В настоящее время хроническая СН (ХСН) диагностируется на основании клинических симптомов, результатов эхокардиографии, уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого (NT)-proBNP [12]. Однако из-за нетипичных симптомов и признаков СН эхокардиография и оценка гемодинамики часто огра-

posed to consider osteoporosis as an independent risk factor for cardiovascular diseases [3]. Low bone mineral density (BMD) is a risk factor for increased mortality later in life, especially from cardiovascular diseases [4]. Common basic biological processes can contribute to vascular calcification and bone demineralization; low BMD levels increase the risk of HF in healthy people [5]. In addition, a decrease in BMD was independently associated with left ventricular (LV) diastolic dysfunction [6]. However, the mechanisms of association of a decrease in BMD levels with LV diastolic dysfunction remain unclear. One of the potential mechanisms is that calcium cation in the arterial wall triggers osteogenesis-like processes, which leads to increased arterial stiffness and LV afterload [7]. Several studies confirm the hypothesis of a relationship between decreased BMD, increased arterial stiffness and diastolic dysfunction [8].

Oxidative stress is partially responsible for the development and progression of HF. Reactive oxygen species directly impair contractile function by modifying proteins that are the link between contraction and excitation, trigger upregulation of kinases involved in signaling and transcription factors and mediate apoptosis, stimulate fibroblast proliferation, and activate matrix metalloproteinases [9]. The imbalance between oxidative and antioxidant processes is associated with increased osteoclastic and decreased osteoblastic activity [10]. Pro-inflammatory cytokines, playing an important role in the pathogenesis of CHF, can also alter bone metabolism [11].

Currently, chronic HF (CHF) is diagnosed based on clinical symptoms, echocardiography findings, and levels of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal (NT)-proBNP [12]. However, because of atypical symptoms and signs of HF, echocardiography and hemodynamic assessment are often limited by factors such as health status, while BNP or NT-proBNP levels depend on age, gender, body mass index, and kidney function, making the diagnosis and treatment of HF a clinical challenge [12]. Simple, sensitive, and specific methods are required to help in HF diagnosis.

ST2 is a member of the interleukin-1 (IL-1) receptor superfamily, which is encoded by the *ST2* gene in cardiomyocytes. The *ST2* gene is located on human chromosome 2q12 and can encode two isoforms: transmembrane, or cellular, (ST2L) and soluble, or circulating, (sST2). Interleukin-33 (IL-33) is a functional ligand for ST2, and the ST2/IL-33 signaling pathway has a cardioprotective effect via activation of ST2L receptors, reducing

ничены такими факторами, как состояние здоровья, а уровни BNP или NT-proBNP зависят от возраста, пола, индекса массы тела и функции почек, что делает диагностику и лечение СН клинической проблемой [12]. Для помощи в диагностике СН требуются простые, чувствительные и специфические методы.

ST2 является представителем суперсемейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), которое кодируется геном *ST2* в кардиомиоцитах. Ген *ST2* расположен на хромосоме 2q12 человека и может кодировать две изоформы: трансмембранную, или клеточную (ST2L), и растворимую, или циркулирующую (sST2). Интерлейкин-33 (IL-33) является функциональным лигандом для ST2, а сигнальный путь ST2/IL-33 оказывает кардиопротекторное действие путем активации рецепторов ST2L, уменьшая фиброз миокарда, ингибируя гипертрофию кардиомиоцитов и улучшая сердечную функцию [13]. При СН повышенная сердечная нагрузка подвергает миокард чрезмерной стимуляции растяжения, а повышенная экспрессия sST2 может конкурировать с ST2L за связывание с IL-33, отменяя кардиопротекторный эффект сигнального пути ST2/IL-33; это приводит к апоптозу, гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов и дальнейшему ухудшению сердечной функции, что усугубляет СН [13]. Данные факты подтверждают, что sST2 играет важную роль в развитии СН. Клинические исследования sST2 показали его диагностическую и прогностическую ценность при СН. Уровни sST2 являются значительно повышенными у пациентов с СН, коррелируя с тяжестью СН [14].

При большом многообразии исследований, посвященных роли ST2 в патогенезе ХСН, работ, исследующих влияние данного маркера на костное ремоделирование у больных с СН, практически нет. Учитывая участие цитокинов IL-33, sST2 и рецепторного комплекса IL-33/ST2 в модулировании воспалительной реакции, которая является звеном патогенеза остеопороза и ХСН, представляется перспективным изучение роли ST2 в развитии нарушений костного ремоделирования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение прогностической значимости растворимого ST2 в качестве биомаркера прогрессирования снижения МПК и риска остеопоротических переломов у больных с хронической СН, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

myocardial fibrosis, inhibiting cardiomyocyte hypertrophy, and improving cardiac function [13]. In HF, an increased cardiac load exposes the myocardium to overstretching stimulation, and increased expression of sST2 can compete with ST2L for binding to IL-33, eliminating the cardioprotective effect of the ST2/IL-33 signaling pathway. All the above mentioned leads to apoptosis, hypertrophy and fibrosis of cardiomyocytes, and further deterioration of cardiac function, which worsens HF [13]. These facts confirm that sST2 plays an important role in the development of HF. The clinical studies of sST2 have shown its diagnostic and prognostic value in HF. In patients with HF, sST2 levels are significantly elevated, correlating with the severity of HF [14].

Despite the wide variety of studies concerning the role of ST2 in the pathogenesis of CHF, there are virtually no investigations on the effect of this marker on bone remodeling in patients with HF. Given the involvement of cytokines IL-33, sST2, and the IL-33/ST2 axis in modulating the inflammatory response, which is a component of the pathogenesis of osteoporosis and CHF, it seems promising to study the role of ST2 in the development of bone remodeling disorders.

## AIM OF THE RESEARCH

To study the prognostic significance of soluble ST2 as a biomarker of BMD decline progression and the risk of osteoporotic fractures in patients with chronic HF and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

## MATERIALS AND METHODS

A 12-month prospective clinically controlled study of 75 female patients (mean age  $57.4 \pm 5.4$  years) with functional class II–IV CHF and T2DM was conducted.

The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration and approved by the local Ethics Committee of City Clinical Hospital No. 1 (Protocol No. 211 dated December 24, 2020).

The CHF clinical features and the status of bone tissue, as well as the risk factor stratification for progression of the comorbidities of interest were analyzed, taking into account the serum level of ST2 in 3 tertiles (Table 1). The selective sample of the 1<sup>st</sup> tertile ( $n = 25$ ) consisted of patients with a minimum ST2 level  $<21.3$  ng/ml; in the 2<sup>nd</sup> tertile ( $n = 25$ ) – patients with an ST2 level of  $21.3–32.8$  ng/ml; in the 3<sup>rd</sup> tertile – patients ( $n = 25$ ) with a ST2 level  $>32.8$  ng/ml. All patients included in the study received basic medical care per the recommendations for the diagnosis and treatment of CHF.



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено 12-месячное проспективное клинически контролируемое исследование 75 пациентов (средний возраст  $57,4 \pm 5,4$  года) с ХСН II–IV функционального класса, ассоциированной с СД2.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным Этическим комитетом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 2110Т 24 декабря 2020 г.).

Особенности клинического течения ХСН и состояния костной ткани, стратификация факторов риска прогрессирования исследуемой коморбидной патологии анализировались с учетом уровня ST2 в сыворотке крови в 3 тертилях (табл. 1). В селективную выборку 1-го тертиля ( $n = 25$ ) вошли пациентки с минимальным уровнем ST2 – менее 21,3 нг/мл; во 2-й тертиль ( $n = 25$ ) – пациентки с уровнем ST2 21,3–32,8 нг/мл; в 3-й тертиль – пациентки ( $n = 25$ ) с уровнем ST2 более 32,8 нг/мл. Все пациентки, включенные в исследование, получали базисную терапию в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН.

С целью оценки компенсации углеводного обмена у пациенток с СД2 определяли гликированный гемоглобин (HbA1c). Липидный спектр крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) анализировался по стандартным методикам. Содержание сывороточного ST2 определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики состояния МПК использовалось сравнение с нормальной пиковой костной массой (Т-критерий), т.е. со средним значением для того возраста, в котором МПК в данном участке скелета достигает максимума: диагноз остеопороза ставили при значении Т-критерия  $-2,5$  и ниже, снижение МПК по Т-критерию от  $-1$  до  $-2,5$  стандартного отклонения (SD) рассматривалось как остеопения. Для объективизации оценки ФК ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой.

На каждую пациентку заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных, включенных в исследование, оценивали исходно, в динамике клинического наблюдения (по мере необходимости в случаях развития тех

Glycated hemoglobin (HbA1c) was determined in patients with T2DM to assess carbohydrate metabolism compensation. Lipid profile (total cholesterol (TCH), triglycerides (TGs), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured using conventional methods. Serum ST2 concentration was determined by solid-phase enzyme immunoassay. BMD was assessed using dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine and proximal femur. To characterize the status of BMD, a comparison was used with normal peak bone mass (T-score), i.e. with the average value for the age when BMD in this site of the skeleton reaches its maximum: the diagnosis of osteoporosis was made at T-score  $\leq -2,5$ ; a decrease in BMD according to the T-score from  $-1$  to  $-2,5$  of standard deviation (SD) was considered as osteopenia. The 6-minute walking test was used to objectify the assessment of CHF FC.

A medical record was filled for each patient. Condition of the patients included in the study was assessed at base line, during the follow-up (as and when necessary in cases of the events associated with osteoporosis) and prospectively after 12 months with an assessment of frequency of the composite endpoint, which provided: a decrease in BMD according to dual energy X-ray absorptiometry and/or the development of osteoporotic fractures. An osteoporotic fracture was considered the fracture that complicated the course of osteoporosis and occurred due to the low-energy trauma or spontaneously while coughing, sneezing, or lifting weights (pathological fractures of the proximal femur, distal radius, proximal humerus, and vertebral body fractures).

The study did not include patients with hemodynamically significant heart valve disease, myocarditis, severe lesions of the liver, kidneys, connective tissue, and malignant neoplasms.

Statistical processing of the results was carried out using STATISTICA software package. The mean and the standard error of the mean for the quantitative variables ( $M \pm m$ ) were determined. The Spearman's rank correlation coefficient (Spearman  $r$ ) was used for correlation analysis. The level of statistical significance  $p$  for all the analysis procedures used was assumed to be 0,05.

## RESULTS

The mean ST2 level in the cohort of patients was  $25,3 \pm 3,2$  ng/ml. Depending on the level of ST2, all patients were divided into tertiles: 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> (Table 1). Analysis of the cumulative incidence of BMD decline and osteoporotic fractures in patients



**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациенток с кардиоваскулярной патологией, распределенных по 3 тертилям в зависимости от уровня ST2**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with cardiovascular pathology divided into 3 tertiles depending on the ST2 level

Показатель Parameter	Тертиль 1 ST2 < 21,3 нг/мл Tertile 1 ST2 < 21,3 ng/ml (n = 25)	Тертиль 2 ST2 21,3–32,8 нг/мл Tertile 2 ST2 21,3–32,8 ng/ml (n = 25)	Тертиль 3 ST2 > 32,8 нг/мл Tertile 3 ST2 > 32,8 ng/ml (n = 25)
Возраст, лет / Age, years	59,1 ± 4,7	56,4 ± 6,3	56,9 ± 5,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   BMI, kg/m <sup>2</sup>	31,1 ± 2,7	32,4 ± 2,3	30,7 ± 2,3
ХСН, n (%) / CHF, n (%):			
ФК II / FC II	15 (60,0)	10 (40,0)	6 (24,0)
ФК III / FC III	8 (32,0)	12 (48,0)	15 (60,0)
ФК IV / FC IV	2 (8,0)	3 (12,0)	4 (16,0)
ФВ ЛЖ, % / LVEF, %	54,3 ± 6,9	53,1 ± 6,2	49,9 ± 6,5
АГ, n (%) / AH, n (%)	23 (92,0)	22 (88,0)	22 (88,0)
АД сист., мм рт. ст. / BP systemic, mm Hg	127,8 ± 9,3	129,5 ± 6,8	125,8 ± 7,1
АД диаст., мм рт. ст. / BP diast., mm Hg	84,0 ± 5,9	84,4 ± 5,7	83,1 ± 4,6
ЧСС, уд./мин   HR, per minute	75,6 ± 8,5	72,1 ± 7,9	77,8 ± 7,5
Стенокардия II–III ФК, n (%) Angina II–III FC, n (%)	10 (40,0)	14 (56,0)	17 (68,0)
Перенесенный ИМ, n (%) MI in a history, n (%)	4 (16,0)	6 (24,0)	10 (40,0)
АКШ или ЧКА, n (%) ACBG or PCI, n (%)	3 (12,0)	3 (12,0)	6 (24,0)
Медикаментозная терапия, n (%) Drug therapy, n (%):			
иАПФ / ACEI	23 (92,0)	21 (84,0)	22 (88,0)
сартаны / sartans	2 (8,0)	4 (16,0)	3 (12,0)
β-адреноблокаторы / β-blockers	22 (88,0)	21 (84,0)	23 (92,0)
диуретики / diuretics	16 (64,0)	22 (88,0)	20 (80,0)
АМКР / MRA	7 (28,0)	8 (32,0)	10 (40,0)
нитраты / nitrates	10 (40,0)	14 (56,0)	17 (68,0)
антикоагулянты / anticoagulants	6 (24,0)	8 (32,0)	11 (44,0)
антиагреганты / antiaggregants	14 (56,0)	16 (64,0)	17 (68,0)
бисфосфонаты / bisphosphonates	12 (48,0)	10 (40,0)	6 (24,0)

П р и м е ч а н и е . ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Notes: BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; HR – heart rate; MI – myocardial infarction; ACBG – aortocoronary bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist.

или иных клинических событий, ассоциированных с остеопорозом) и проспективно через 12 мес с оценкой частоты комбинированной конечной точки, предусматривавшей: снижение МПК по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и/или развитие остеопоротических переломов. Остеопоротическим переломом считали перелом, который осложнял течение остеопороза и возникал при низкоэнергетической травме или спонтанно при кашле, чихании, подъеме тяжести (патологические переломы проксимального отдела бедренной кости, дистального метаэпифиза лучевой кости,

with CHF and T2DM showed that the incidence of adverse events gradually increased from the 1<sup>st</sup> tertile (serum ST2 concentration ≤21,3 ng/ml) to the 3<sup>rd</sup> tertile (serum ST2 concentration >32,8 ng/ml) ( $p = 0,001$ ) (Fig. 1).

The cumulative incidence of osteoporotic events depending on levels of ST2 and BMD is presented in Fig. 2. The distribution of patients in each subgroup was as follows: 1) ST2 >25,3 ng/ml and BMD < –2,5 ( $n = 19$ ); 2) ST2 <25,3 ng/ml and BMD > –2,5 ( $n = 16$ ); 3) ST2 <25,3 ng/ml and BMD < –2,5 ( $n = 17$ ); 4) ST2 >25,3 ng/ml and BMD > –2,5 ( $n = 23$ ).

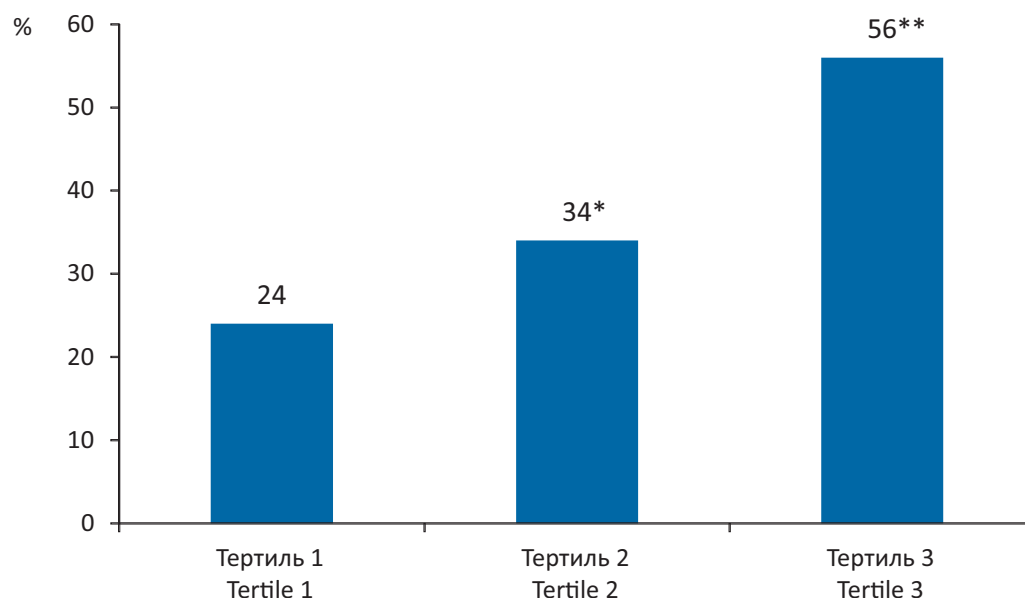
проксимального отдела плечевой кости, перелом тел(а) позвонков).

В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимыми поражениями клапанов сердца, миокардитами, тяжелыми поражениями печени, почек, соединительной ткани, злокачественными новообразованиями.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ( $M \pm m$ ). Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman  $r$ ). Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень ST2 в когорте больных составил  $25,3 \pm 3,2$  нг/мл. В зависимости от концентрации ST2 в крови все больные были распределены на тертили: 1-й, 2-й и 3-й (см. табл. 1). Анализ кумулятивной частоты снижения МПК и развития остеопоротических переломов у пациенток с ХСН, ассоциированной с СД2, показал, что частота неблагоприятных событий постепенно нарастала от 1-го тертиля с уровнем ST2 в сыворотке крови менее 21,3 нг/мл к 3-му тертилю с уровнями ST2 более 32,8 нг/мл ( $p = 0,001$ ) (рис. 1).



**Рис. 1.** Кумулятивная частота неблагоприятных событий (снижение минеральной плотности костной ткани и развитие остеопоротических переломов) у пациенток с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 (\* $p = 0,021$  по сравнению с тертилем 1; \*\* $p = 0,001$  по сравнению с тертилем 2)

**Fig. 1.** Cumulative incidence of adverse events (bone mineral density decline and osteoporotic fractures) in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (\* $p = 0,021$  compared with tertile 1; \*\* $p = 0,001$  compared with tertile 2)

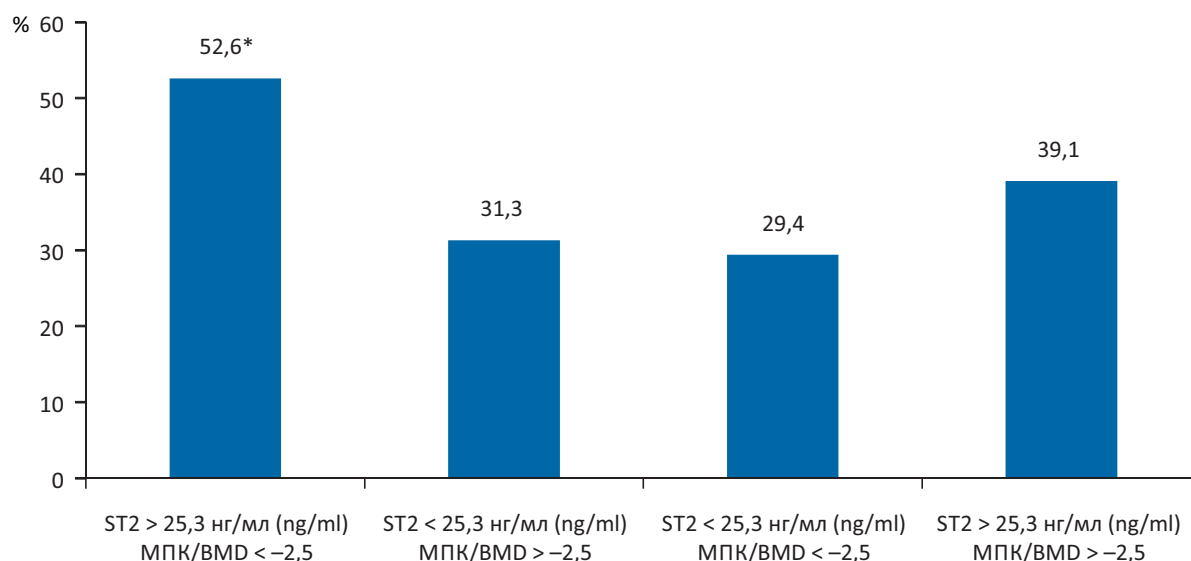
It turned out that patients with comorbidities and a median of ST2  $>25,3$  ng/ml and BMD  $< -2,5$  had the highest incidence (5,6%) of adverse osteoporotic events.

In all patients with CHF, the level of TCH was approximately the same. A direct correlation was established between the values of LDL-C ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) and TGs ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,023$ ) with ST2 in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> tertiles of patients. Analysis of the relationship between bone remodeling (according to T-score for BMD) and indices of atherogenic dyslipidemia showed a fairly strong negative correlation with TCH ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,001$ ), LDL-C ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,024$ ) and TGs ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,01$ ), which allows to consider atherogenic dyslipidemia as an important associated risk factor for bone metabolic disorders and determines a high risk of osteopenia and osteoporosis in patients with comorbidities, including CHF and T2DM.

The determination of the prognostic significance of the ST2 level with the BMD assessment showed a moderate negative correlation between these indicators ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ).

## DISCUSSION

Currently, there is a growing interest in osteoporosis and BMD reduction, affecting not only postmenopausal women but also men, especially those with comorbid chronic diseases. HF and osteoporosis are widespread conditions associated with aging, that have a huge impact on society. Both disorders are common



**Рис. 2.** Кумулятивная частота неблагоприятных событий (снижение минеральной плотности костной ткани и развитие остеопоротических переломов) в зависимости от уровня ST2 и минеральной плотности кости (\* $p < 0,01$  по сравнению с уровнем ST2 < 25,3 нг/мл и МПК > -2,5 и с уровнем ST2 < 25,3 нг/мл и МПК < -2,5)  
**Fig. 2.** Cumulative incidence of adverse events (bone mineral density decline and osteoporotic fractures) depending on the level of ST2 and bone mineral density (\* $p < 0,01$  compared with the level of ST2 < 25,3 ng/ml and BMD > -2,5 and with the level of ST2 < 25,3 ng/ml and BMD < -2,5)

Кумулятивная частота остеопоротических событий в зависимости от уровня ST2 и МПК представлена на рис. 2. Распределение пациентов в каждой подгруппе было следующее: 1) уровень ST2 более 25,3 нг/мл и МПК менее -2,5 ( $n = 19$ ); 2) уровень ST2 менее 25,3 нг/мл и МПК более -2,5 ( $n = 16$ ); 3) уровень ST2 менее 25,3 нг/мл и МПК менее -2,5 ( $n = 17$ ); 4) уровень ST2 более 25,3 нг/мл и МПК более -2,5 ( $n = 23$ ).

Оказалось, что у пациенток с коморбидной патологией при медиане ST2 более 25,3 нг/мл и МПК менее -2,5 выявлялась наибольшая частота (52,6 %) неблагоприятных остеопоротических событий.

У всех пациенток с ХСН уровень ОХС был примерно одинаковым. Установлена прямая корреляционная связь значений ХС ЛПНП ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) и ТГ ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,023$ ) с ST2 во 2-м и 3-м тертилях больных. Анализ взаимосвязи ремоделирования костной ткани (по Т-индексу МПК) с показателями атерогенной дислипидемии показал достаточно тесную отрицательную корреляцию с ОХС ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,024$ ) и ТГ ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,01$ ), что позволяет рассматривать атерогенную дислипидемию как важный ассоциированный фактор риска нарушений метаболизма костной ткани и предопределяет высокий риск развития остеопении и остеопороза у пациентов с коморбидной патологией, включающей ХСН и СД2.

causes of disturbed vital functions, and decreased activities of daily living, as well as prolonged hospitalization, which places a heavy burden on the healthcare system. The question remains to be answered – whether HF leads to osteoporosis and fractures because of bone fragility, or whether it is just an epiphenomenon in a population at HF and osteoporosis risk.

Published studies show that HF is associated with a decrease in BMD and an increased risk of osteoporotic fractures, especially in patients with more severe HF. Current guidelines for HF do not offer tools for osteoporosis screening or prevention of osteoporotic fractures.

Osteoporosis can significantly affect the HF prognosis [8]. Among patients with HF, lower BMD was associated with increased mortality rates and inotrop dependency [15]. When men and women with HF develop femoral neck fracture, mortality increases twofold compared with those with HF without this fracture [16]. HF is also a major risk factor for mortality after hip fracture [17].

Importance of a low BMD and deterioration of bone metabolism in patients with HF is the increased risk of fractures. This is worsened by low physical performance, which increases the risk of falls. In general, HF is associated with a fourfold higher risk of any fractures requiring hospitalization compared to patients with other cardiovascular conditions without CHF [18]. In addition, the fracture rate was 6% within 12 months among stable HF patients [19].

Определение прогностической значимости исследования ST2 с оценкой МПК показало умеренную отрицательную корреляцию этих показателей ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время растет интерес к остеопорозу и снижению МПК, затрагивающему не только женщин в постменопаузе, но и мужчин, особенно с коморбидными хроническими заболеваниями. СН и остеопороз являются широко распространенными состояниями, связанными со старением, которые оказывают огромное влияние на общество. Оба расстройства – распространенные причины нарушения функций и способности к самообслуживанию, а также длительных госпитализаций, что ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения. Остается без ответа вопрос, приводит ли СН к остеопорозу и переломам вследствие хрупкости костей или это просто эпифеномен в популяции, подверженной риску развития обоих синдромов.

Опубликованные исследования показывают, что СН связана со снижением МПК и повышенным риском остеопоротических переломов, особенно у пациентов с более тяжелой СН. Действующие рекомендации по СН не предлагают методы скрининга остеопороза или профилактики развития остеопоротических переломов.

Остеопороз может существенно влиять на прогноз при СН [8]. Среди пациентов с СН более низкая МПК была ассоциирована с повышенными показателями смертности и необходимостью в инотропной поддержке [15]. У мужчин и женщин с СН при развитии перелома шейки бедра двукратно увеличивается смертность по сравнению с лицами с СН без переломов бедра [16]. СН также является основным фактором риска смертности после перелома бедра [17].

Важность низкой МПК и ухудшения метаболизма костей у пациентов с СН заключается в увеличении риска переломов. Это усугубляется низкой физической работоспособностью, что увеличивает риск падений. В целом СН ассоциирована с четырехкратным более высоким риском развития любого перелома, требующего госпитализации, по сравнению с пациентами с другими сердечно-сосудистыми состояниями без ХСН [18]. Кроме того, частота переломов составляла 6 % в течение 12 мес среди стабильных пациентов с СН [19]. Наиболее опасным осложнением остеопороза является перелом шейки бедра, который связан с высоким риском смертности, а среди выживших может привести к потере способности

The most dangerous complication of osteoporosis is a hip fracture, which is associated with a high risk of mortality, and among survivors, it can lead to loss of capability for self-maintenance [20]. In a study using the Rochester Epidemiological Project, it was shown that osteoporotic fractures were more common in patients with HF compared with age- and sex-matched community controls [21]. In a population-based study conducted in Manitoba (Canada), which involved over 45 509 adults with 2703 incident fractures, there was a 30% increase in the number of major fractures in individuals with HF [22]. Thus, the assessment of bone metabolism may be an alternative for identifying HF patients at high risk of osteoporotic fractures and accomplishment of timely preventive and therapeutic interventions.

In our long-term (12 months) prospective cohort comparative study, several important facts were revealed. First of all, women with comorbidities of CHF and T2DM showed high levels of ST2 associated with an apparent high cumulative incidence of adverse osteoporotic events. The ST2 level was associated with the severity of atherogenic dyslipidemia, has a direct relationship to the severity of CHF functional class, and BMD abnormalities were one of the pathogenetically substantiated significant factors in the development of comorbidities in women. It is likely that the increased level of ST2 in patients with CHF and T2DM, modulating the processes of inflammation, promotes the activation of osteoclasts, accelerating the loss of BMD and increasing the risk of bone fractures.

Thus, the determination of the new biomarker ST2 together with BMD to assess the long-term prognosis for the risk of fractures in patients with CHF and T2DM is appropriate and informative. At the same time, the analysis of the features of the course and pathogenetic relationships of CHF, T2DM and osteoporosis in postmenopausal women seems relevant for the management of patients with comorbidities, that make up a significant number of outpatients or hospitalized patients.

## CONCLUSION

The analysis of the incidence of adverse osteoporotic events depending on the serum level of ST2 and BMD showed that in a median ST2 of more than 25,3 ng/ml and BMD of less than  $-2,5$ , the highest incidence (52,6%) of osteoporotic fractures and a progressive decrease in BMD were noted. At the same time, in the 1<sup>st</sup> tertile, a reduced ST2 level (less than 21,3 ng/ml) with a minimal BMD deficiency was associated with the best prognosis of the disease.



к самообслуживанию [20]. В Рочестерском эпидемиологическом исследовании было показано, что остеопоротические переломы были более распространены у пациентов с СН по сравнению с соответствующими по возрасту и полу контрольными группами [21]. В популяционном исследовании, проведенном в Манитобе (Канада), в котором приняли участие более 45 509 взрослых с 2703 случаями остеопоротических переломов, наблюдалось 30% увеличение числа крупных переломов у лиц с СН [22]. Таким образом, оценка костного метаболизма может быть альтернативой для выявления пациентов с СН, подверженных риску остеопороза, и своевременного принятия профилактических и терапевтических мер.

В проведенном нами длительном (12 мес) проспективном когортном сравнительном исследовании установлено несколько важнейших фактов. Прежде всего, у женщин с коморбидной патологией, представленной ХСН и СД2, выявлен высокий уровень ST2, ассоциированный с очевидной высокой кумулятивной частотой неблагоприятных остеопоротических событий. Уровень ST2 был пропорционален степени выраженности атерогенной дислипидемии, прямо пропорционален тяжести функционального класса ХСН, а нарушения МПК являлись одним из доказанных патогенетически значимых факторов развития коморбидной патологии у женщин. Вероятно, повышенный уровень ST2 у больных с ХСН и СД2, модулируя процессы воспаления, способствует активации остеокластов, ускоряя потерю МПК и повышая риск развития переломов костей.

Таким образом, определение нового биомаркера ST2 и МПК для оценки отдаленного прогноза в отношении риска развития переломов у больных с ХСН и СД2 является целесообразным и информативным. При этом анализ особенностей течения и патогенетических взаимосвязей ХСН, СД2 и остеопороза у женщин в постменопаузе представляется актуальным для тактики ведения больных с коморбидной патологией, составляющих значимое количество среди амбулаторных или госпитализированных в стационары пациенток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ частоты неблагоприятных остеопоротических событий в зависимости от уровня ST2 в сыворотке крови и МПК показал, что при медиане ST2 более 25,3 нг/мл и МПК менее –2,5 отмечалась наибольшая частота (52,6 %) остеопороти-

In patients with CHF and T2DM, a fairly close correlation has been revealed between the severity of atherogenic dyslipidemia and elevated ST2 levels, which allows to consider dyslipidemia an important pathogenetic factor associated with progressive loss of BMD and an increased risk of osteoporotic fractures. In this regard, the determination of ST2 levels in the blood of women with CHF and T2DM seems appropriate and informative for assessing the risk of osteoporotic fractures.

The limitations of our study are followings: a small number of patients studied ( $n = 75$ ), a limited period of prospective follow-up (12 months), and follow-up of patients with CHF and T2DM comorbidities. In the future, it is necessary to evaluate the effect of ST2 on bone tissue and the risk of osteoporotic fractures over a longer follow-up period (12–36 months) in a larger cohort of patients, as well as determine the contribution made separately by CHF, depending on its severity, by T2DM, depending on existing complications, and by the ST2 level to the progression of BMD decline and occurrence of bone fractures.

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

ческих переломов и прогрессирующее снижение МПК. При этом в 1-м тертиле пониженный уровень ST2 (менее 21,3 нг/мл) с минимальным дефицитом МПК ассоциировались с наилучшим прогнозом заболевания.

У больных ХСН с СД2 установлена достаточно тесная корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности атерогенной дислипидемии и повышенным уровнем ST2, что позволяет рассматривать дислипидемию как важный патогенетический фактор, ассоциируемый с прогрессирующей потерей МПК и повышенным риском развития остеопоротических переломов. В связи с этим исследование уровня ST2 в крови женщин с ХСН и СД2 представляется целесообразным и информативным для оценки риска развития остеопоротических переломов.

Ограничениями нашего исследования являются: небольшое количество исследованных пациентов ( $n = 75$ ), ограниченный период проспективного наблюдения (12 мес), наблюдение за больными с коморбидностью ХСН и СД2. В дальнейшем необходимо оценить влияние ST2 на состояние костной ткани и риск остеопоротических переломов в течение более дли-

тельного периода наблюдения (12–36 мес) у большей когорты пациентов, а также определить, какой вклад вносят отдельно ХСН в зависимости от ее тяжести, СД2 в зависимости от имеющихся осложнений и уровень ST2 в про-

грессирование снижения МПК и развитие костных переломов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bozkurt B., Ahmad T., Alexander K.M. et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America // *J. Card. Fail.* 2023;29(10):1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
2. Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions // *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(6):613-625. DOI: 10.1002/ejhf.566.
3. Bandeira F., Oliveira L.B., Caldeira R.B., Toscano L.S. Skeletal consequences of heart failure // *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221135501. DOI: 10.1177/17455057221135501.
4. Qu L., Zuo X., Yu J. et al. Association of inflammatory markers with all-cause mortality and cardiovascular mortality in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia // *BMC Womens Health*. 2023;23(1):487. DOI: 10.1186/s12905-023-02631-6.
5. Pfister R., Michels G., Sharp S.J. et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study // *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):380-389. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.010.
6. Wang R.T., Li X.S., Zhang J.R. et al. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women // *Clin. Cardiol.* 2016;39(12):709-714. DOI: 10.1002/clc.22592.
7. Chen Y., Zhao X., Wu H. Arterial stiffness: a focus on vascular calcification and its link to bone mineralization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1078-1093. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
8. Azeez T.A. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review // *Mol. Biol. Rep.* 2023;50(2):1753-1763. DOI: 10.1007/s11033-022-08088-4.
9. Pagan L.U., Gomes M.J., Martinez P.F., Okoshi M.P. Oxidative stress and heart failure: mechanisms, signalling pathways, and therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:9829505. DOI: 10.1155/2022/9829505.
10. Kimball J.S., Johnson J.P., Carlson D.A. Oxidative stress and osteoporosis // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(15):1451-1461. DOI: 10.2106/JBJS.20.00989.
11. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В. и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):6-13. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.

## REFERENCES

1. Bozkurt B., Ahmad T., Alexander K.M. et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2023;29(10):1412-1451. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
2. Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P. et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(6):613-625. DOI: 10.1002/ejhf.566.
3. Bandeira F., Oliveira L.B., Caldeira R.B., Toscano L.S. Skeletal consequences of heart failure. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221135501. DOI: 10.1177/17455057221135501.
4. Qu L., Zuo X., Yu J. et al. Association of inflammatory markers with all-cause mortality and cardiovascular mortality in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia // *BMC Womens Health*. 2023;23(1):487. DOI: 10.1186/s12905-023-02631-6.
5. Pfister R., Michels G., Sharp S.J. et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):380-389. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.010.
6. Wang R.T., Li X.S., Zhang J.R. et al. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women. *Clin. Cardiol.* 2016;39(12):709-714. DOI: 10.1002/clc.22592.
7. Chen Y., Zhao X., Wu H. Arterial stiffness: a focus on vascular calcification and its link to bone mineralization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1078-1093. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
8. Azeez T.A. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol. Biol. Rep.* 2023;50(2):1753-1763. DOI: 10.1007/s11033-022-08088-4.
9. Pagan L.U., Gomes M.J., Martinez P.F., Okoshi M.P. Oxidative stress and heart failure: mechanisms, signalling pathways, and therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:9829505. DOI: 10.1155/2022/9829505.
10. Kimball J.S., Johnson J.P., Carlson D.A. Oxidative stress and osteoporosis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(15):1451-1461. DOI: 10.2106/JBJS.20.00989.
11. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V. et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):6-13. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13. (In Russ.)
12. Eltayeb M., Squire I., Sze S. Biomarkers in heart failure: a focus on natriuretic peptides. *Heart*. 2024;110(11):809-818. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318553.

12. Eltayeb M., Squire I., Sze S. Biomarkers in heart failure: a focus on natriuretic peptides // *Heart*. 2024;110(11):809-818. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318553.
13. Thanikachalam P.V., Ramamurthy S., Mallapu P. et al. Modulation of IL-33/ST2 signaling as a potential new therapeutic target for cardiovascular diseases // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023;71-72:94-104. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.003.
14. Savarimuthu S., Goel P., Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure // *Heart Fail. Rev.* 2022;27(6):2155-2164. DOI: 10.1007/s10741-022-10258-2.
15. Terrovitis J., Zotos P., Kaldara E. et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance // *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(3):326-332. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs002.
16. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A. et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study // *Eur. Heart J.* 2010;31(1):77-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp483.
17. Sing C.W., Lin T.C., Bartholomew S. et al. Global epidemiology of hip fractures: secular trends in incidence rate, post-fracture treatment, and all-cause mortality // *J. Bone Miner. Res.* 2023;38(8):1064-1075. DOI: 10.1002/jbmr.4821.
18. van Diepen S., Majumdar S.R., Bakal J.A. et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients // *Circulation*. 2008;118(19):1946-1952. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784009.
19. Frost R.J., Sonne C., Wehr U., Stempfle H.U. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure // *Eur. J. Endocrinol.* 2007;156(3):309-314. DOI: 10.1530/EJE-06-0614.
20. Trejo G., Zia A., Caronia C. et al. Retrospective analysis of risk factors in geriatric hip fracture patients predictive of surgical intensive care unit admission // *Cureus*. 2024;16(5):e60993. DOI: 10.7759/cureus.60993.
21. Gerber Y., Melton L.J. 3rd, Weston S.A., Roger V.L. Osteoporotic fractures and heart failure in the community // *Am. J. Med.* 2011;124(5):418-425. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.029.
22. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., Leslie W.D. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(4):1179-86. DOI: 10.1210/jc.2011-3055.
23. Thanikachalam P.V., Ramamurthy S., Mallapu P. et al. Modulation of IL-33/ST2 signaling as a potential new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023;71-72:94-104. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.003.
24. Savarimuthu S., Goel P., Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(6):2155-2164. DOI: 10.1007/s10741-022-10258-2.
25. Terrovitis J., Zotos P., Kaldara E. et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(3):326-332. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs002.
26. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A. et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur. Heart J.* 2010;31(1):77-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp483.
27. Sing C.W., Lin T.C., Bartholomew S. et al. Global epidemiology of hip fractures: secular trends in incidence rate, post-fracture treatment, and all-cause mortality. *J. Bone Miner. Res.* 2023;38(8):1064-1075. DOI: 10.1002/jbmr.4821.
28. van Diepen S., Majumdar S.R., Bakal J.A. et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation*. 2008;118(19):1946-1952. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784009.
29. Frost R.J., Sonne C., Wehr U., Stempfle H.U. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *Eur. J. Endocrinol.* 2007;156(3):309-314. DOI: 10.1530/EJE-06-0614.
30. Trejo G., Zia A., Caronia C. et al. Retrospective analysis of risk factors in geriatric hip fracture patients predictive of surgical intensive care unit admission. *Cureus*. 2024;16(5):e60993. DOI: 10.7759/cureus.60993.
31. Gerber Y., Melton L.J. 3rd, Weston S.A., Roger V.L. Osteoporotic fractures and heart failure in the community. *Am. J. Med.* 2011;124(5):418-425. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.029.
32. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., Leslie W.D. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(4):1179-86. DOI: 10.1210/jc.2011-3055.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шилов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7777-6419.

**Березикова Екатерина Николаевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9630-0213.

## ABOUT THE AUTHORS

**Sergey N. Shilov** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Departments of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7777-6419.

**Ekaterina N. Berezikova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases named after L.D. Sidorova, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9630-0213.

**Anna A. Popova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2645-162X.

**Alexey V. Molokov** – Assistant, Departments of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk State Medical

**Попова Анна Александровна** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2645-162X.

**Молоков Алексей Валентинович** – ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8718-2801.

**Яковлева Инна Владимировна** – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4712-2315.

**Жуков Дмитрий Викторович** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4334-217X.

University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8718-2801.

**Inna V. Yakovleva** – Assistant, Departments of Out-patient Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4712-2315.

**Dmitry V. Zhukov** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Departments of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4334-217X.





## Скрининг, стадирование и стратегии сохранения функции бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Л.А. Руюткина, В.М. Анмут, М.А. Коваренко

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

### АННОТАЦИЯ

Настоящий обзор литературы включает анализ данных эпидемиологических исследований, метаанализов и научных публикаций, посвященных сахарному диабету 1 типа (СД1). Рассмотрены результаты исследований, оценивающих распространенность и заболеваемость СД1 в различных регионах мира, включая Россию. Выявлен повсеместный рост этих показателей во всех возрастных группах за последние 10 лет. Представлен анализ данных о генетических и средовых факторах риска развития СД1, включая возраст матери, ожирение, инфекции, дефицит витамина D. Рассмотрена классификация стадий СД1, отражающая континуум развития заболевания от появления аутоантител до клинических симптомов. Акцент сделан на доклинических стадиях СД1 и важности их ранней диагностики для потенциальной профилактики и замедления прогрессирования заболевания. Подчеркивается необходимость комплексного подхода к изучению СД1, учитывающего генетические, средовые и иммунологические аспекты заболевания. Знание факторов риска и стадийности развития СД1 позволяет разработать стратегии ранней диагностики и профилактики, направленные на замедление прогрессирования аутоиммунного процесса и предотвращения развития клинических проявлений диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, доклинические стадии, аутоантитела, скрининг.

**Образец цитирования:** Руюткина Л.А., Анмут В.М., Коваренко М.А. Скрининг, стадирование и стратегии сохранения функции бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):80-95. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-80-95

## Screening, staging, and beta cell function preservation strategies in patients with type 1 DM

L.A. Ruyatkina, V.M. Anmut, M.A. Kovarenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

This literature review includes an analysis of data from epidemiological studies, meta-analyses, and scientific publications on type 1 DM (T1DM). The results of studies assessing the prevalence and incidence of T1DM in various regions of the world, including Russia, are considered. A widespread increase in these indicators in all age groups over the past 10 years was found. An analysis of data on genetic and environmental risk factors for the development of T1DM, including maternal age, obesity, infections, and vitamin D deficiency is presented. A classification of T1DM stages is considered, reflecting the continuum of disease development from the appearance of autoantibodies to clinical symptoms. The emphasis is on the preclinical stages of T1DM and the importance of their early diagnosis for potential prevention and delay of disease progression. The need for an integrated approach to the study of T1DM, taking into account the genetic, environmental, and immunological aspects of the disease, is emphasized. Knowledge of risk factors and stages of development of T1DM allows

Поступила в редакцию 17.04.2025  
Прошла рецензирование 19.05.2025  
Принята к публикации 30.05.2025

Автор, ответственный за переписку  
Руюткина Людмила Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: larut@list.ru

Received 17.04.2025  
Revised 19.05.2025  
Accepted 30.05.2025

Corresponding author  
Lyudmila A. Ruyatkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: larut@list.ru

us to develop strategies for early diagnosis and prevention aimed at delay in the progression of the autoimmune process and development of clinical manifestations of T1DM.

**Keywords:** type 1 DM, preclinical stages, autoantibodies, screening.

**Citation example:** Ruyatkina L.A., Anmut V.M., Kovarenko M.A. Screening, staging, and beta cell function preservation strategies in patients with type 1 DM. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):80-95. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-80-95

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – наиболее распространенная форма диабета в детском возрасте и потенциально опасная для жизни многофакторная хроническая аутоиммунная эндокринопатия, которая характеризуется прогрессирующим разрушением бета-клеток поджелудочной железы (ПЖ), опосредованным Т-клетками, что приводит к дефициту синтеза и секреции инсулина [1]. Заболеваемость СД1 продолжает расти и, несмотря на достижения в инсулинотерапии, добиться оптимального контроля СД1 не удается. Учитывая высокую вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с СД1, а также бремя, создаваемое болезнью, актуальным является поиск методов лечения, направленных на предупреждение разрушения бета-клеток ПЖ [2].

Для дифференциальной диагностики СД1 используется скрининг на наличие специфических аутоантител (ААТ) против антигенов бета-клеток [3]. Наличие ААТ к островковым клеткам является ключевым биомаркером аутоиммунной атаки на бета-клетки и основанием для дальнейшего анализа на дисгликемию [4]. Однако дифференциальный диагноз проводится уже при дебюте СД1, который, как правило, манифестирует остро, с высокой гипергликемией и часто с кетоацидозом, во многом определяющим дальнейший прогноз [5].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) в клиническом дебюте СД1 ассоциирован с высоким риском повторного развития ДКА в будущем, тяжелыми гипогликемиями и неоптимальным контролем сахарного диабета [5]. Описываемый прогностический тренд определил поиск путей замедления прогрессирования потери бета-клеток у лиц с высоким риском СД1, в первую очередь – родственников пациентов. Так, с целью замедления аутоиммунной агрессии в многоцентровых профилактических исследованиях DPT-1 и ENDIT еще в начале XXI в. были оценены курсы терапии никотинамидом, раннее назначение инсулинотерапии, не доказавшие свою эффективность [6].

## INTRODUCTION

Type 1 DM (T1DM) is the most common form of diabetes in childhood and a potentially life-threatening multifactorial chronic autoimmune endocrinopathy characterized by progressive T cell-mediated destruction of pancreatic beta cells, leading to a deficiency in insulin synthesis and secretion [1]. The incidence of T1DM continues to increase and, despite advances in insulin therapy, optimal control of T1DM has not been achieved. Given the high likelihood of adverse outcomes in patients with T1DM and the burden of the disease, the search for treatments aimed at preventing pancreatic beta cell destruction is relevant [2].

For differential diagnosis of T1DM, screening for the presence of specific autoantibodies (AAB) against beta cell antigens is used [3]. The presence of AAB to islet cells is a key biomarker of an autoimmune attack on beta cells and the basis for further analysis for dysglycemia [4]. However, differential diagnosis is carried out already at the onset of T1DM, which, as a rule, manifests acutely, with high hyperglycemia and often with ketoacidosis, which largely determines the further prognosis [5].

Diabetic ketoacidosis (DKA) at the clinical debut of T1DM is associated with a high risk of recurrent DKA in the future, severe hypoglycemia and suboptimal control of DM [5]. The described prognostic trend determined the search for ways to delay the progression of beta cell loss in individuals with a high risk of T1DM, primarily relatives of the patients. Thus, in order to delay autoimmune aggression, courses of nicotinamide therapy and early administration of insulin therapy were evaluated in the multicenter preventive studies DPT-1 and ENDIT at the beginning of the 21st century, which did not prove their effectiveness [6]. Over the subsequent years, an analysis of a combination of immunological, metabolic and genetic markers of high risk was carried out. Modern data on the stage-by-stage progression of the autoimmune process make it possible to substantiate new approaches and technologies for managing patients at the early stages of T1DM [5].

В последующие годы проводился анализ комбинации иммунологических, метаболических и генетических маркеров высокого риска. Современные данные об этапности прогрессирования аутоиммунного процесса позволяют обосновать новые подходы и технологии ведения пациентов на ранних стадиях СД1 [5].

### ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СД 1 ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

За последние 10 лет во всем мире отмечается рост заболеваемости СД 1 [7–9], достигший в 2022 г. по данным International Diabetes Federation 8,75 млн случаев [7]. С.С. Patterson et al. (2019), объединив в своем исследовании данные двадцати шести европейских центров за 1989–2013 гг., наблюдавших 84 тыс. детей, выявили рост заболеваемости СД1, составивший 3,4 % в год [8]. При ранжировании по гендерному признаку были установлены схожие темпы у мальчиков и девочек в возрастной группе от 0 до 4 лет (3,7 и 3,7 % в год соответственно) и в группе от 5 до 9 лет (3,4 и 3,7 % в год соответственно), однако в группе от 10 до 14 лет прирост заболеваемости был выше у мальчиков, чем у девочек (3,3 и 2,6 % в год соответственно) [8].

В зависимости от региона заболеваемость варьирует в широких пределах: от 3,11–5,46 новых случаев на 100 000 детского населения в азиатских странах со средним приростом 5,10 % в год [10] до 52,2 новых случаев СД1 на 100 000 в Финляндии. Такой быстрый рост заболеваемости в финском обществе можно объяснить влиянием нескольких факторов: изменения среды обитания, гены, предрасполагающие к развитию СД1, и значительные изменения в образе жизни, произошедшие в результате быстрого перехода от бедной страны с преимущественным развитием сельского хозяйства в конце Второй мировой войны к современному индустриальному обществу, подавляющее большинство членов которого проживает в городских условиях [11].

В Российской Федерации проведен анализ распространенности и заболеваемости СД1 у детей в трех возрастных группах: от 0 до 14 лет, от 15 до 17 лет и объединенно от 0 до 17 лет (включительно) с 2014 по 2023 г. [7]. В этот период распространенность СД1 увеличивалась с 238,6 в 2014 г. до 374,2 случаев на 100 000 детского населения в 2023 г. (рис. 1). При этом в подростковом возрасте от 15 до 17 лет распространенность СД1 была закономерно выше, чем у детей, составив 120,3–203,2 случая на 100 000 подростков, в отличие от 100,1–172,2 случаев у детей до 14 лет.

### DYNAMICS OF T1DM INCIDENCE IN RECENT YEARS

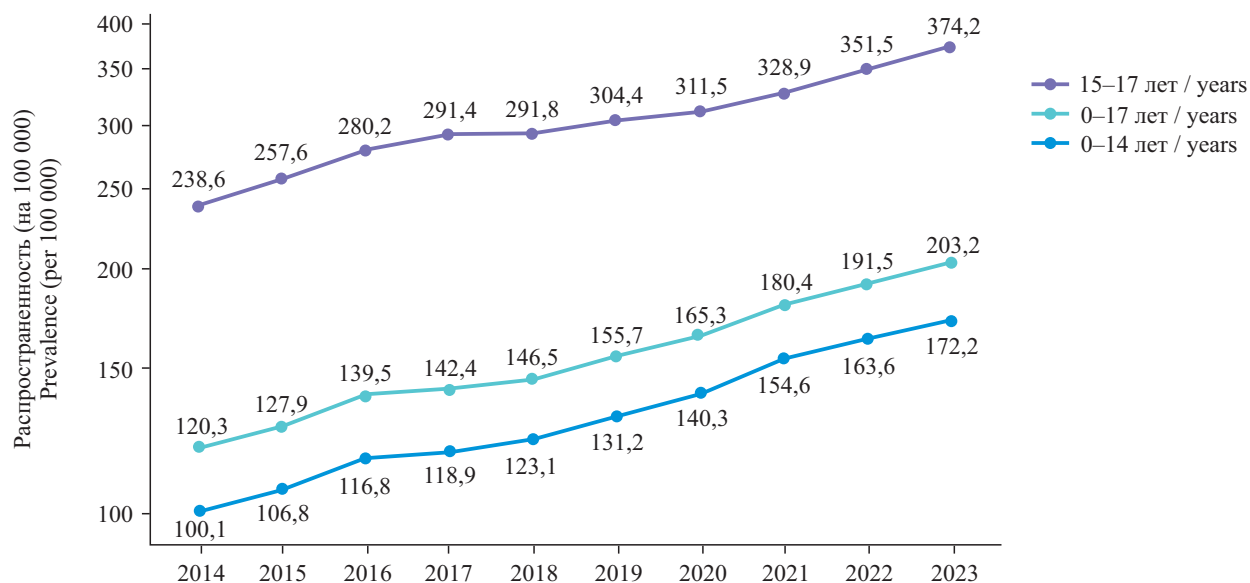
Over the past 10 years, there has been an increase in the incidence of T1DM worldwide [7–9], reaching 8,75 mln cases in 2022 according to the International Diabetes Federation [7]. Patterson et al. (2019), having combined data from twenty-six European centers for 1989–2013, following up 84 thousand children, revealed an increase in the incidence of T1DM amounting to 3,4% per year [8]. When ranking by gender, similar rates were found in boys and girls in the age group from 0 to 4 years (3,7 and 3,7% per year, respectively) and in the group from 5 to 9 years (3,4 and 3,7% per year, respectively), but in the group from 10 to 14 years, the increase in incidence was higher in boys than in girls (3,3 and 2,6% per year, respectively) [8].

The incidence varies widely across regions, from 3,11–5,46 new cases per 100 000 children in Asian countries with an average increase of 5,10% per year [10] to 52,2 new cases of T1DM per 100 000 in Finland. The rapid increase in incidence in Finnish society can be explained by several factors: environmental changes, genes predisposing to the development of T1DM, and significant changes in lifestyle resulting from the rapid transition from a poor, rural country at the end of World War II to a modern industrial society with the vast majority of its members living in urban surroundings [11].

In the Russian Federation, an analysis of the prevalence and incidence of T1DM in children was conducted in three age groups: 0 to 14 years, 15 to 17 years, and 0 to 17 years combined (inclusive) from 2014 to 2023 [7]. During this period, the prevalence of T1DM increased from 238,6 in 2014 to 374,2 cases per 100 000 children in 2023 (Fig. 1). At the same time, in adolescents of 15 to 17 years, the prevalence of T1DM was naturally higher than in children, amounting to 120,3–203,2 cases per 100 000 adolescents in contrast to 100,1–172,2 cases in children under 14 years of age. An annual increase in the prevalence reached an average of 6,3% [7]. The incidence of T1DM during the analyzed period was 19,1–27,2 cases per 100 000 children, with an average rate of 23,1 per 100 000. The general trend towards an annual increase in new cases, an average of 4,9% (Fig. 2), did not change significantly during the period analyzed [7].

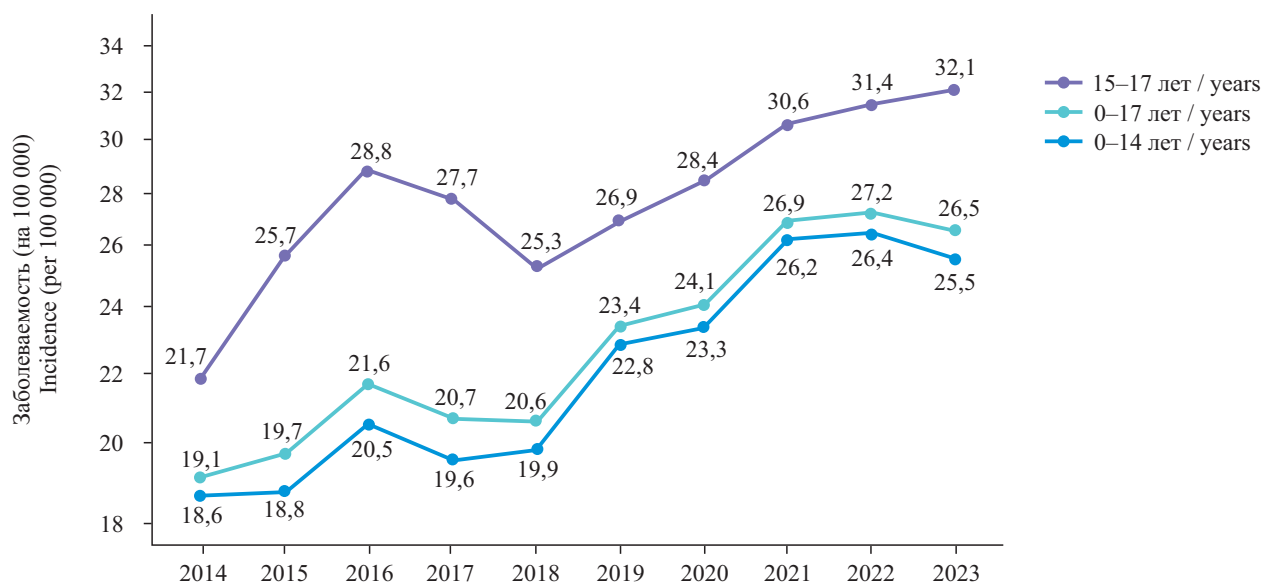
### RISK FACTORS OF T1DM

T1DM is caused by a complex combination of genetic susceptibility and environmental risk factors [12]. The risk of developing the disease in people



**Рис. 1.** Динамика показателей распространенности СД1 у детей за период 2014–2023 гг., число случаев на 100 000 населения соответствующего возраста [7]

**Fig 1.** Dynamics of the prevalence of T1DM in children for the period between 2014 and 2023, number of cases per 100 000 [7]



**Рис. 2.** Динамика показателей заболеваемости СД1 у детей за период 2014–2023 гг., число случаев на 100 000 населения соответствующего возраста [7]

**Fig. 2.** Dynamics of the incidence of T1DM in children for the period between 2014 and 2023, number of cases per 100 000 [7]

Ежегодный прирост распространенности в среднем достиг 6,3% [7]. Заболеваемость СД1 за анализируемый период составила 19,1–27,2 случая на 100 000 детского населения при средних показателях 23,1 на 100 000. Общая тенденция к ежегодному приросту новых случаев, в среднем 4,9 % (рис. 2), существенно не изменилась за анализируемые периоды времени [7].

having first-degree relatives with T1DM is 15 times higher than in the general population. However, 90% of people with T1DM have no family history of T1DM [5].

Genetic risk is associated with the human leukocyte antigens (HLA), specifically with the T1DM highest risk DR3-DQ2 and DR4-DQ8 haplotypes [5]. The risk of developing T1DM in children with



## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СД 1

Причиной СД1 является сложная комбинация генетической восприимчивости и факторов риска окружающей среды [12]. Риск развития заболевания у людей, имеющих родственников первой линии родства, страдающих СД 1, выше в 15 раз по сравнению с общей популяцией. Однако 90 % людей с СД 1 не имеют семейного анамнеза [5].

Генетический риск ассоциирован с системой гистосовместимости человека (HLA) с самым высоким риском у гаплотипов DR3-DQ2 и DR4-DQ8 [5]. Риск развития СД1 у детей с этими генотипами HLA и наличием родственников первой линии родства, страдающих СД1, составил 20,5 % [13, 14]. В общей популяции дети с генотипом HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 имеют 5% риск развития СД 1 [5]. При этом риск развития аутоиммунитета и сахарного диабета у людей, имеющих генотипы HLA с самым высоким риском его развития, уменьшается с возрастом [15].

Доказательством воздействия факторов окружающей среды является рост заболеваемости СД1, но без явного роста заболеваемости среди генетически восприимчивых детей, наряду со снижением доли пациентов с гаплотипами HLA с самым высоким риском развития СД1. Вероятнее всего, факторы окружающей среды взаимодействуют с генами, что приводит к развитию аутоиммунитета [5, 15].

Среди материнских факторов наиболее тесно с риском заболевания ассоциированы более старший возраст матери при родах, ожирение, кесарево сечение [16]. По данным метаанализа, проведенного C.R. Cardwell et al., риск развития СД1 в различных популяциях детей возрастал на 5–10 % на каждые 5 лет увеличения возраста матери [16].

Среди перинатальных факторов обращают на себя внимание детское ожирение, инфекции и дефицит витамина Д [12, 15, 17]. Положительная корреляционная связь между ожирением и СД1 объясняется тем, что генетические варианты, предрасполагающие к детскому ожирению, также ассоциированы с высоким риском СД1 [17]. Кроме того, ожирение и связанная с ним инсулинорезистентность приводят к повышенной секреции инсулина, что может провоцировать аутоиммунитет [17].

В качестве триггера СД1 рассматривают энтеровирусные инфекции [18], обсуждается ассоциация инфекции SARS-CoV-2 с дебютом и тяжестью СД1 у детей и подростков [19]. Частые респираторные вирусные инфекции в детском возрасте

these HLA genotypes and the presence of first-degree relatives with T1DM was 20,5% [13, 14]. In the general population, children with the DR3-DQ2/DR4-DQ8 HLA genotype have a 5% risk of developing T1DM [5]. Moreover, the risk of developing autoimmunity and diabetes mellitus in people with the extremely high risk HLA genotypes decreases with age [15].

Evidence for the influence of environmental factors is an increase in the incidence of T1DM, but without an apparent increase in the incidence among genetically susceptible children, along with a decrease in the proportion of patients with the extremely high risk HLA haplotypes for T1DM. Most likely, environmental factors interact with genes, leading to the development of autoimmunity [5, 15].

Among maternal factors, the most closely associated with the risk of the disease are the older age of mother at childbirth, obesity, and cesarean section [16]. According to a meta-analysis of Cardwell et al., the risk of developing T1DM in different populations of children increased by 5–10% with every 5-year increase in the maternal age [16].

Among perinatal factors, childhood obesity, infections, and vitamin D deficiency are noteworthy [12, 15, 17]. A positive correlation between obesity and T1DM is explained by the fact that genetic variants predisposing to childhood obesity are also associated with a high risk of T1DM [17]. In addition, obesity and associated insulin resistance lead to increased insulin secretion, which can trigger autoimmunity reaction [17].

Enterovirus infections are considered as a trigger for T1DM [18], and the association of SARS-CoV-2 infection with the onset and severity of T1DM in children and adolescents is discussed [19]. Frequent respiratory viral infections in childhood increase the risk of developing autoimmune response [15].

Vitamin D, known for its ability to regulate the immune system, is closely associated with pancreatic function, affects genetic polymorphisms and occurrence of diabetes complications [12, 20]. Population studies have found a correlation between elevated blood levels of vitamin D and a reduced likelihood of developing T1DM. It has been demonstrated that vitamin D can modulate the expression of various immunorelevant genes, affecting both innate and adaptive immune responses. These effects are often manifested in the form of differentially expressed genes affecting inflammation, immune regulation, and beta cell function, contributing to the progression or prevention of T1DM [12]. Klenczar-Kciuk et al. (2025) showed that 35,5% of children with T1DM ( $n = 361$ ) had vitamin D deficiency

провоцируют риск развития аутоиммунитета [15].

Витамин Д, известный своей способностью регулировать иммунную систему, тесно связан с функцией поджелудочной железы, оказывает влияние на генетический полиморфизм и возникновение осложнений диабета [12, 20]. Популяционные исследования выявили корреляцию между повышенным уровнем витамина Д в крови и сниженной вероятностью развития СД1. Было продемонстрировано, что витамин Д может модулировать экспрессию различных иммунорелевантных генов, влияя как на врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. Эти эффекты часто проявляются в виде дифференциально экспрессируемых генов, оказывающих влияние на воспаление, иммунную регуляцию и функцию бета-клеток, способствуя прогрессированию или защите от СД1 [12]. К.М. Klenczar-Kciuk et al. (2025) показано, что у 35,5 % детей с СД1 ( $n = 361$ ) наблюдался дефицит витамина Д ( $<20$  нг/мл), у 37 % была недостаточность (20–30 нг/мл) и лишь у 25 % фиксировали его нормальный уровень (30–50 нг/мл) [21]. Уровни 25(OH)D были обратно пропорциональны тяжести диабетического кетоацидоза и отрицательно коррелировали со значениями гликированного гемоглобина и возрастом детей на момент постановки диагноза [21].

Представленные данные о росте заболеваемости и распространенности СД1, во многом связанные с увеличением числа внешних факторов риска – дополнительных пусковых механизмов аутоиммунного процесса в островках Лангерганса, отражают динамику представлений о патогенезе этого процесса.

### СТАДИИ СД1

СД1 известен как континуум, начинающийся с появления островковых аутоантител, нередко на фоне генетического риска, с последующим разрушением бета-клеток, что приводит к дефициту инсулина и клиническому заболеванию. Известно, что нарушения гомеостаза глюкозы развиваются задолго до появления типичных симптомов [22]. Согласно данным последних лет, в зависимости от статуса ААТ и наличия клинических проявлений выделяют 3 стадии прогрессирования заболевания, которые, по сути, и отражают континуум аутоиммунного СД1 (рис. 3), причем первые 2 стадии являются доклиническими (досимптоматическими) [9].

Первая стадия СД1 характеризуется наличием у пациента не менее двух островковых

( $<20$  нг/мл), 37% had suboptimal levels (20–30 нг/мл), and only 25% had optimal levels of the vitamin (30–50 нг/мл) [21]. 25(OH)D levels were inversely proportional to the severity of DKA and negatively correlated with glycated hemoglobin values and the age of children at diagnosis [21].

The presented data on the increase in the incidence and prevalence of T1DM, largely associated with an increase in the number of external risk factors – additional triggers for the autoimmune process in the islets of Langerhans, reflect the dynamics of ideas about the pathogenesis of this process.

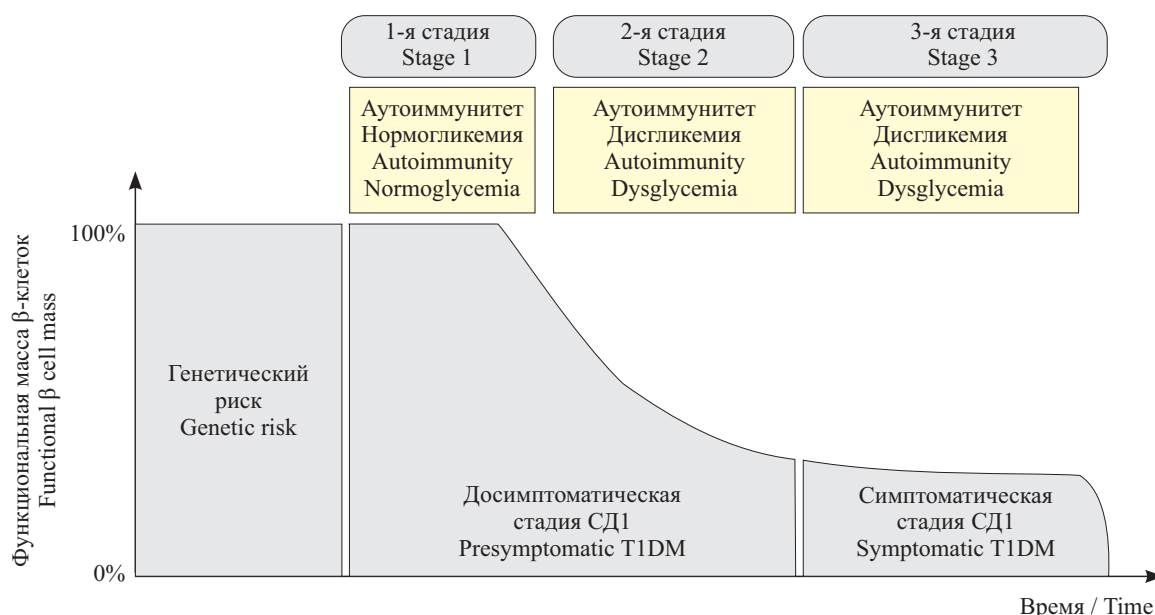
### T1DM STAGES

T1DM is known as a continuum, beginning with the appearance of islet AAB, often amid genetic risk, followed by destruction of beta cells, which leads to insulin deficiency and clinical disease. It is known that glucose homeostasis disorders develop long before the appearance of typical symptoms [22]. According to recent data, depending on the status of AAB and presence of clinical manifestations, 3 stages of disease progression are distinguished, which, in fact, reflect the continuum of autoimmune T1DM (Fig. 3), with the first 2 stages being preclinical (pre-symptomatic) [9].

Stage 1 T1DM is characterized by the presence of at least two islet AAB, normoglycemia, and the absence of symptoms. The islet AAB presence should be confirmed in two samples using validated tools. If one islet AAB is detected in a patient, the patient is at risk for developing T1DM [5].

At stage 2, in addition to multiple islet AAB, the carbohydrate metabolism disorders are found: impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, or glycated hemoglobin (HbA1c) within the range of 5,7–6,5% [5]. Stage 2 is subdivided into stage 2a – fasting plasma glucose (FPG) 5,6–6,4 mmol/l and stage 2b – FPG 6,5–6,9 mmol/l. During the oral glucose tolerance test (OGTT), the plasma glucose level corresponds to 7,8–11,1 mmol/l. The division of stage 2 into 2a and 2b is proposed to characterize this group of patients, however, in clinical practice it is not always possible to identify the sequential development of these stages [5].

At stage 3, the plasma glucose level meets the diagnostic criteria for diabetes. Depending on the presence of its symptoms, stage 3 is divided into stage 3a – no symptoms of diabetes and 3b – clinical symptoms of diabetes (polyuria, polydipsia, weight loss). The division of stage 3 into 3a and 3b is proposed for additional description of this group of patients [5].



**Рис. 3.** Классификация ранних стадий СД1 (по [9])  
**Fig. 3.** Classification of early stages of T1DM (according to [9])

аутоантител, нормогликемией и отсутствием симптомов. Наличие островковых ААТ должно быть подтверждено в двух пробах с использованием проверенных анализаторов. При выявлении у пациента одного островкового ААТ пациент попадает в группу риска развития СД1 [5].

На второй стадии, помимо множественных островковых ААТ, выявляются нарушения углеводного обмена: нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или гликированный гемоглобин (HbA1c) в диапазоне 5,7–6,5 % [5]. Вторая стадия подразделяется на стадию 2а – уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) 5,6–6,4 ммоль/л, на стадии 2б уровень ГПН 6,5–6,9 ммоль/л. В пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) уровень глюкозы плазмы соответствует 7,8–11,1 ммоль/л. Разделение стадии 2 на 2а и 2б предлагается для характеристики этой группы пациентов, однако в клинической практике не всегда можно выявить последовательное развитие этих стадий [5].

На третьей стадии уровень глюкозы плазмы соответствует диагностическим критериям СД. В зависимости от наличия его симптомов стадия 3 подразделяется на стадию 3а – отсутствие симптомов диабета и 3б – клиническая симптоматика СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела). Разделение стадии 3 на 3а и 3б предлагается для дополнительного описания этой группы пациентов [5].

## T1DM SCREENING AT EARLY STAGES

The presented data on the time ranges of progression of the autoimmune process, which has its own stages, formed the basis for a new tactic of early diagnostic search using screening.

The detection of two or more islet AAB in two samples during screening allows to make the diagnosis of T1DM several months or years before the development of dysglycemia and typical clinical picture [5]. Progression to the clinical stage occurs during life in approximately 100% of cases [9]. To date, screening programs are aimed at high-risk patients with first-degree relatives with T1DM, since the risk of developing the disease in this group is 15 times higher than in the general population, as well as at patients with a confirmed high-risk HLA genotype. However, it should be taken into account that approximately 90% of people with T1DM have no family history of the disease [23].

The purpose of screening is to identify a group of patients with a potential risk of developing clinical stage of T1DM for preventive treatment aimed at delay in the progression of autoimmune insulinitis, clinical and laboratory monitoring, patient education and prevention of the development of serious short- and long-term complications such as DKA, cardiovascular disease and premature mortality [5, 24].

Screening and subsequent monitoring can reduce the incidence of DKA by 90%. The absence of DKA at the onset of stage 3 of T1DM is of fundamental importance, improving the long-term prognosis:



## СКРИНИНГ СД1 НА РАННИХ СТАДИЯХ

Представленные данные о временных диапазонах прогрессирования аутоиммунного процесса, имеющего свою стадийность, сформировали основу для новой тактики раннего диагностического поиска с помощью скрининга.

Выявление двух и более островковых ААТ в двух пробах в ходе скрининга позволяет поставить диагноз СД1 за несколько месяцев или лет до развития дисгликемии и типичной клинической картины [5]. Прогрессирование до клинической стадии происходит в течение жизни примерно в 100 % случаев [9]. На сегодняшний день программы скрининга направлены на пациентов высокого риска, имеющих родственников первой степени родства с СД1, поскольку в этой группе людей риск развития заболевания в 15 раз выше, чем в общей популяции, а также на пациентов, имеющих подтвержденный генотип HLA высокого риска. Однако следует учитывать, что примерно у 90 % людей с СД1 нет семейного анамнеза заболевания [23].

Целью скрининга является выявление группы пациентов с потенциальным риском развития клинической стадии СД1 для проведения профилактического лечения, направленного на замедление прогрессирования аутоиммунного инсулита, клинко-лабораторного мониторинга, обучения пациентов и предупреждения развития серьезных краткосрочных и долгосрочных осложнений, таких как ДКА, сердечно-сосудистые заболевания и преждевременная смертность [5, 24].

Скрининг и последующий мониторинг позволяет снизить частоту ДКА на 90 %. Отсутствие ДКА в дебюте 3-й стадии СД1 имеет принципиальное значение, улучшая долгосрочный прогноз: HbA1c в дебюте СД1 существенно ниже у детей, выявленных в ходе скрининга (7,2 %), по сравнению с детьми, у которых СД1 дебютировал без скрининга и мониторинга (10,3 %) [25]. Кроме того, дети с СД1, выявленным по данным скрининга, имеют более легкое начало и мягкое течение болезни в первые годы после диагностики заболевания [5, 25]. Выявление СД1 на доклинической стадии также позволяет психологически подготовить пациентов, обучить их основам контроля СД и инсулинотерапии, что приводит к снижению психологической нагрузки и тревоги при развитии заболевания [5, 24].

Методика скрининга СД1 на ранних стадиях заключается в выявлении наличия островковых ААТ до развития дисгликемии, соответствующей критериям сахарного диабета (стадии 1, 2a и 2b).

HbA1c at the onset of T1DM is significantly lower in children identified during screening (7,2%) compared to children in whom the onset of T1DM occurred without screening and monitoring (10,3%) [25]. In addition, children with T1DM diagnosed during screening have a milder onset and a milder course of the disease in the first years after diagnosis [5, 25]. Detection of T1DM at the preclinical stage also allows for psychological preparation of patients, teaching them the basics of diabetes control and insulin therapy, which leads to a decrease in psychological stress and anxiety during the development of the disease [5, 24].

The technique of screening for early stages of T1DM involves detecting the presence of islet AAB before the development of dysglycemia corresponding to the criteria for DM (stages 1, 2a and 2b). Screening based on family history alone does not identify 90% of people who will develop diabetes, so two strategies are used: either screening of the general population or screening stratified by genetic risk or family history [5].

Currently, the optimal age for DM screening was not established. The risk of developing T1DM at the age of 7,5 months was 4,5% and decreased to 1,1% at the age of 6,25 years [26]. Bonifacio et al. (2021) found that the highest sensitivity and positive predictive value of multiple islet AAB for DM1 was achieved in a double AAB screening – at the ages of 2 and 5–7 years [26]. The same study showed that the influence of gender, HLA and genes associated with a high risk of developing T1DM declined with increasing age, up to no effect by the age of 6 years. Ghalwash et al. (2022), using data from five cohort studies conducted in Finland, the USA, Germany and Sweden which followed up children at high risk of T1DM, showed that a double screening – at the age of 2 and 6 years allowed to detect T1DM by the age of 15 with a sensitivity of 82% [27]. In another cohort of individuals, Ghalwash et al. (2023) found that a single screening at the age of 10 years had 90% sensitivity with a positive predictive value of 66%. Meanwhile, screening at the age of 10 and 14 years increased the sensitivity to 93%, but reduced the positive predictive value to 55% [28]. It should be noted that screening after 2 years does not take into account the subgroup of children in whom the rapid development of T1DM occurs in the first 2 years of life with the highest risk of DKA incidence of DKA [5].

## MONITORING PATIENTS AT PRECLINICAL STAGE OF T1DM

Widespread implementation of screening will identify individuals with islet AAB who are at risk of



Скрининг на основании только семейного анамнеза не позволяет выявить 90 % людей, у которых разовьется СД, поэтому используют две стратегии: либо скрининг общей популяции, либо скрининг, стратифицированный с учетом генетического риска или семейного анамнеза [5].

На данный момент оптимальный возраст для скрининга СД не установлен. Риск развития СД1 в возрасте 7,5 мес составлял 4,5 % и снижался до 1,1 % в возрасте 6,25 года [26]. Е. Bonifacio et al. (2021) обнаружили, что самая высокая чувствительность и положительная прогностическая ценность множественных островковых ААТ для СД1 была достигнута при скрининге аутоантител дважды – в возрасте 2 и 5–7 лет [26]. В этом же исследовании было показано, что влияние пола, НИА и генов, ассоциированных с высоким риском развития СД1, ослабевало с увеличением возраста, вплоть до отсутствия влияния к возрасту 6 лет. М. Ghalwash et al. (2022), используя данные пяти когортных исследований, проведенных в Финляндии, США, Германии и Швеции, в которых наблюдали за детьми с высоким риском СД1, показали, что двукратный скрининг – в возрасте 2 и 6 лет – позволял выявить СД1 к 15 годам с чувствительностью 82 % [27]. М. Ghalwash et al. (2023) в другой когорте лиц обнаружили, что однократный скрининг в возрасте 10 лет имел 90% чувствительность с положительной прогностической ценностью 66 %. При этом скрининг в возрасте 10 и 14 лет повысил чувствительность до 93 %, но снизил положительную прогностическую ценность до 55 % [28]. Следует заметить, что при скрининге после 2 лет не учитывается подгруппа детей, у которых быстрое развитие СД1 происходит в первые 2 года жизни с самой высокой частотой развития ДКА [5].

### МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ СД1

Широкое внедрение скрининга позволит выявить имеющих островковые аутоантитела лиц, которые подвержены риску СД1 (с единичным ААТ) или с уже имеющимся СД1 на ранних стадиях (с множественными ААТ). Такие субъекты нуждаются в мониторинге прогрессирования заболевания для снижения вероятности развития ДКА при диагностике СД1 на 3-й стадии, а также в проведении регулярного обучения (с учетом индивидуальных потребностей – обучение родителей или других членов семей). Обучение контролю СД1 должно быть персонализированным, с учетом культурных, языковых и социально-экономических особенностей семьи [5].

developing T1DM (with single AAB) or who already have T1DM at early stages (with multiple AAB). Such individuals require monitoring of disease progression to reduce the likelihood of developing DKA on making T1DM diagnosis at stage 3, as well as the regular education (taking into account individual needs – education of parents or other family members). Education for T1DM management should be personalized, taking into account the cultural, linguistic and socioeconomic characteristics of the family [5].

Early detection and monitoring of T1DM can reduce the psychological burden associated with the diagnosis of diabetes. Compared with children diagnosed with T1DM at clinical manifestation, children who have undergone screening and monitoring have a higher quality of life and a lower level of stress in their parents associated with the diagnosis of T1DM [24].

Following up the patients includes repeated testing for AAB and glycemic control. To identify persistence of autoimmunity after detection of islet AAB, the repeated AAB testing is necessary within three months in standardized laboratories [29]. It is difficult to predict when an AAB-positive individual will progress to T1DM stage 3. However, children and adolescents with positive multiple islet AAB tests have both higher rate and risk of progression to T1DM stage 3 (88%) compared to children positive for only one type of AAB (18%) [30].

The frequency of screening depends on the risk of progression to stage 3 of DM. More frequent monitoring is necessary for children with a high risk of progression: presence of dysglycemia (stage 2), autoantibodies at a young age, high levels of insulin AAB (IA–2A) or 3–4 islet AAB (Fig. 4).

The gold standard for diagnosing stages of T1DM is OGTT [31]. OGTT criteria correspond to the diagnostic values for adults [5]:

- 2-hours plasma glucose following oral glucose load <7,8 mmol/l – stage 1 T1DM (normal glucose tolerance);
- 2-hours plasma glucose following glucose load 7,8–11,1 mmol/l – stage 2 T1DM (impaired glucose tolerance);
- 2-hours plasma glucose following glucose load  $\geq 11,1$  mmol/l – stage 3 T1DM [5].

### PREVENTION

The ideology of preclinical staging of T1DM based on data on the course of the autoimmune process in the islets of Langerhans justifies a fundamentally new approach to delay in the loss of beta cells, in contrast to attempts in previous years [5]. Given the

Раннее выявление и мониторинг СД1 позволяет снизить психологическую нагрузку, связанную с установлением диагноза диабета. По сравнению с детьми, у которых СД1 диагностирован при клинической манифестации, у детей, прошедших скрининг и мониторинг, качество жизни выше, а уровень стресса у их родителей, связанный с диагнозом СД1 – ниже [24].

Мониторинг пациентов включает в себя повторное определение ААТ и контроль гликемии. Для выявления стойкости аутоиммунитета после выявления островковых аутоантител необходимо повторное определение ААТ в течение трех месяцев в стандартизированных лабораториях [29]. Сложно предсказать, когда у субъекта с положительным статусом ААТ произойдет прогрессирование СД1 до 3-й стадии. Однако у детей и подростков с наличием множественных островковых ААТ отмечается более высокая скорость и риск прогрессирования (88 %) СД1 до стадии 3 по сравнению с детьми с наличием только одного типа ААТ (18 %) [30].

Частота обследования зависит от риска прогрессирования диабета до 3-й стадии. Более частый мониторинг необходим детям с высоким риском прогрессирования: наличие дисгликемии (стадия 2), аутоантител в молодом возрасте, высокий уровень ААТ к инсулину (IA–2A) или 3–4 островковых ААТ (рис. 4).

Золотым стандартом для диагностики стадий СД1 является ПГТТ [31]. Критерии ПГТТ соответствуют диагностическим параметрам взрослых [5]:

- уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой <7,8 ммоль/л – 1-я стадия СД1 (нормальная толерантность к глюкозе);
- уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8–11,1 ммоль/л – 2-я стадия СД1 (нарушение толерантности к глюкозе);
- уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л – 3-я стадия СД1 [5].

## ПРОФИЛАКТИКА

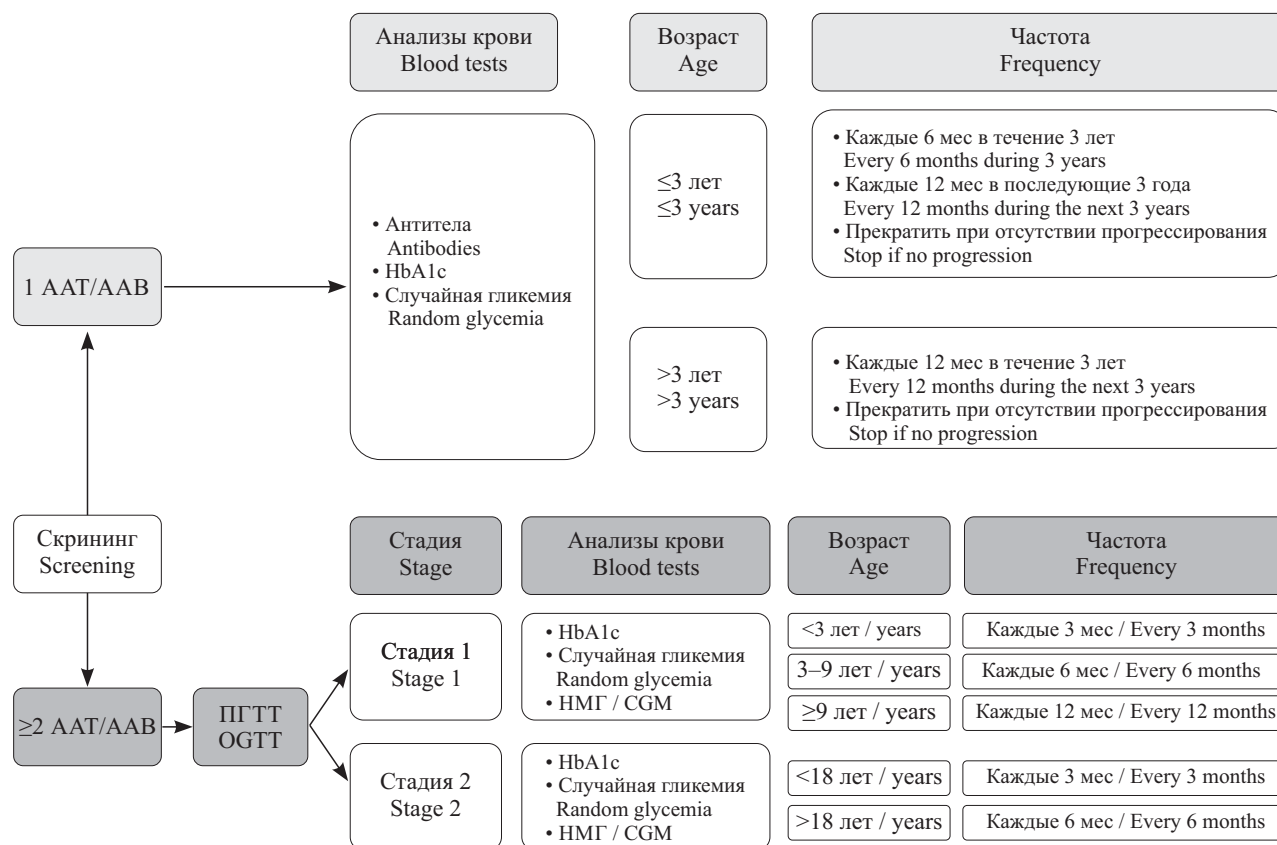
Идеология доклинического стадирования СД1 на основе данных о течении аутоиммунного процесса в островках Лангерганса обосновывает принципиально новый подход к замедлению потери бета-клеток, в отличие от попыток прошлых лет [5]. Учитывая аутоиммунную этиологию СД1, целью лечения является предотвращение иммуноопосредованного разрушения бета-

autoimmune etiology of T1DM, the goal of treatment is to prevent immune-mediated destruction of pancreatic beta cells [32]. Until recently, all attempts at immunotherapeutic interventions have not achieved significant success, at best reducing the rate of beta cell destruction, but stopping the immune process and not allowing glycemia to normalize [33]. The most promising results at the preclinical and clinical stages were shown by muromonab, an immunosuppressive agent targeted CD3 T-lymphocytes. Muromonab is the first monoclonal antibody approved for clinical use. However, side effects associated with the use of this drug led to its withdrawal [32].

In November 2022, teplizumab was approved in the United States for patients with preclinical disease and aged 8 years and older. This drug is a monoclonal antibody to the CD3 receptor of T lymphocytes, which has shown efficacy in delaying the progression of T1DM from stage 2 to stage 3 [34]. In a randomized, placebo-controlled phase 2 trial involving 76 subjects with stage 2 T1DM who had relatives with diagnosed T1DM, the median time to the clinical disease development was 2,7 years longer in the group of patients who have received teplizumab for 14 days compared with the placebo group [5].

Various drug regimens were tested in five randomized controlled trials (RCTs). In patients with newly diagnosed overt T1DM, teplizumab delayed the decline in C-peptide levels, improved glycemic status, and reduced insulin requirement for an average of 1–2 years. Trials of the drug in relatives of patients at risk have shown a decrease in the incidence of T1DM over 2 years of follow-up. Side effects included transient rash, cytopenia, nausea, vomiting, and infections [2]. Ramos et al. (2023) evaluated beta cell preservation during a RCTs in patients receiving teplizumab or placebo for two 12-day courses. In the teplizumab group, significantly higher stimulated C-peptide levels were found at week 78 compared with the placebo group [35]. Adverse events were similar to those reported by Fanaropoulou et al. (2024) [2].

The effect of teplizumab on preserving endogenous insulin production was assessed using an integrated analysis of C-peptide data from five RCTs ( $n = 609$  375 subjects in the teplizumab group and 234 in the placebo group) in stage 3 T1DM [36]. A significant improvement in stimulated C-peptide levels was found compared with baseline at year 1 (mean increase of 0,08 nmol/l) and year 2 (mean increase of 0,12 nmol/l) after one or two courses of teplizumab, confirming the efficacy of the drug in preserving beta cell function assessed by C-peptide [36]. The presented results correlate with the data of



**Рис. 4.** Скрининг и мониторинг у детей и подростков при выявлении одного или нескольких типов островковых аутоантител (по [5]) (ААТ – аутоантитело; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; HbA1c – гликированный гемоглобин; НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы)

**Fig. 4.** Screening and monitoring in children and adolescents with single or multiple types of islet autoantibodies (according to [5]) (AAB – autoantibody; OGTT – oral glucose tolerance test; HbA1c – glyated hemoglobin; CGM – continuous glucose monitoring)

клеток ПЖ [32]. До недавнего времени все попытки иммунотерапевтических вмешательств не достигали существенных успехов, в лучшем случае уменьшая скорость разрушения бета-клеток, но не останавливая иммунный процесс и не позволяя нормализовать гликемию [33]. Наиболее многообещающие результаты на доклинических и клинических этапах показал муромонаб, являющийся иммуносупрессором CD3 Т-лимфоцитов. Муромонаб – первое моноклональное антитело, одобренное для клинического использования. Однако побочные эффекты, связанные с применением этого препарата, привели к его отзыву [32].

В ноябре 2022 г. в США был одобрен теплизумаб для пациентов с доклинической стадией болезни в возрасте 8 лет и старше. Этот препарат является моноклональным антителом к CD3 рецепторам Т-лимфоцитов, показавшим эффективность в замедлении прогрессирования СД1 со 2-й до 3-й стадии [34]. В рандомизированном

Sims et al. (2021), which showed that the median time before diagnosis of stage 3 T1DM was 59,6 months in those who received a 14-day course of teplizumab, and 27,1 months in those in the placebo group [37].

The problems with the use of teplizumab include its restricted indications for patients with stage 2 T1DM treatment, which in turn requires the development of new screening programs to identify the target group of patients, as well as the high cost of the drug (\$194 000) [5].

## CONCLUSION

T1DM is a chronic autoimmune disease characterized by immune-mediated destruction of pancreatic beta cells. The exact etiology of T1DM is currently unknown and is thought to involve a complex interaction of genetic susceptibility and environmental risk factors.

Screening for islet AAB allows for the diagnosis of T1DM at early stages, several months or even years

платцебо-контролируемом исследовании фазы 2 с участием 76 чел. с СД1 2-й стадии, имеющих родственников с установленным СД1, медиана времени развития клинического заболевания была на 2,7 года больше в группе пациентов, получивших 14-дневный курс теплизумаба, по сравнению с группой платцебо [5].

Протестированы различные режимы приема препарата в пяти рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). У пациентов с впервые выявленным манифестным СД1 теплизумаб задерживал снижение уровня С-пептида, улучшал гликемический контроль и снижал потребность в инсулине в среднем на 1-2 года. Исследования препарата у родственников пациентов из группы риска показали снижение заболеваемости СД1 в течение 2 лет наблюдения. Среди побочных эффектов отмечались транзиторная сыпь, цитопения, тошнота, рвота, инфекции [2]. E.L. Ramos et al. (2023) оценивали в РКИ сохранение бета-клеток ПЖ у пациентов, получавших теплизумаб или платцебо в течение двух 12-дневных курсов. В группе лечения теплизумабом на 78-й неделе выявлены значительно более высокие стимулированные уровни С-пептида по сравнению с группой платцебо [35]. Нежелательные явления были схожи с сообщенными N.M. Fanaropoulou et al. (2024) [2].

Влияние теплизумаба на сохранение эндогенной выработки инсулина было оценено по С-пептиду в обобщенной когорте пяти РКИ ( $n = 609\ 375$  чел. в группе теплизумаба и 234 в группе платцебо) при 3-й стадии СД1 [36]. Выявлено значительное улучшение стимулированного С-пептида по сравнению с исходным уровнем в первый год (среднее увеличение на 0,08 нмоль/л) и во второй год (среднее увеличение на 0,12 нмоль/л) после одного или двух курсов теплизумаба, что подтверждает эффективность действия препарата для сохранения функции  $\beta$ -клеток, оцененной с помощью С-пептида [36]. Представленные результаты коррелируют с данными E.K. Sims et al. (2021), показавшими, что медиана времени до постановки диагноза СД1 3-й стадии составляла 59,6 мес у получавших 14-дневный курс теплизумаба и 27,1 мес у лиц из группы платцебо [37].

Проблемы использования теплизумаба заключаются в его ограниченном показании к применению у пациентов со 2-й стадией СД1, что, в свою очередь, требует разработки новых программ скрининга для выявления целевой группы пациентов, а также в высокой стоимости препарата (194 000 долларов США) [5].

before the development of dysglycemia and manifest clinical symptoms and provides dynamic clinical and laboratory monitoring of the patient and training in healthy lifestyle principles. Diagnosis of the disease at preclinical stages can prevent the DKA development at the onset of the disease and reduce the risk of long-term complications in the future. In this regard, international consensus recognizes screening as appropriate and economically justified.

In November 2022, the Food and Drug Administration approved teplizumab for clinical use in adults and children over 8 years of age to prevent the T1DM autoimmune process progression. Teplizumab is the first drug in the history of diabetology approved to delay the progression of the clinical stage of T1DM in individuals with at least two islet AAT but with initial carbohydrate metabolism disorders: impaired fasting glucose level or impaired glucose tolerance according to OGTT. At the time of writing our review, teplizumab is not registered in the Russian Federation; clinical trials are underway.

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД1 – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется иммуноопосредованным разрушением бета-клеток ПЖ. На сегодняшний день точная этиология СД1 не известна: считается, что в основе этого заболевания лежит сложное взаимодействие генетической восприимчивости и факторов риска окружающей среды.

Скрининг на ААТ к островковым клеткам позволяет диагностировать СД1 на ранних стадиях, за несколько месяцев или даже лет до развития дисгликемии и манифестных клинических симптомов и обеспечить динамическое клинко-лабораторное наблюдение за пациентом и обучение принципам здорового образа жизни. Диагностика заболевания на доклинических стадиях может предотвратить развитие ДКА в дебюте заболевания и снизить риск развития долгосрочных осложнений в дальнейшем. В связи с этим международные консенсусы признают скрининг целесообразным и экономически обоснованным.

В ноябре 2022 г. Food and Drug Administration одобрило использование теплизумаба для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет с целью профилактики прогрессирования аутоиммунного процесса при СД1. Теплизумаб – первое в истории диабетологии средство, одо-



бренное для замедления развития клинической стадии СД1 у лиц с наличием не менее двух островковых ААТ, но имеющих начальные нарушения углеводного обмена: нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе по данным ПГТТ. На момент написания

статьи теплизумаб не зарегистрирован в Российской Федерации; проводятся клинические исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akil A.A., Yassin E., Al-Maraghi A. et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era // *J. Transl. Med.* 2021;19(1):137. DOI: 10.1186/s12967-021-02778-6.
2. Fanaropoulou N.M., Tsatsani G.C., Koufakis T., Kotsa K. Teplizumab: promises and challenges of a recently approved monoclonal antibody for the prevention of type 1 diabetes or preservation of residual beta cell function // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2024;20(2):185-196. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2281990.
3. So M., Speake C., Steck A.K. et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: beyond a simple count // *Endocr. Rev.* 2021;42(5):584-604. DOI: 10.1210/endrev/bnab013.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024 // *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
5. Haller M.J., Bell K.J., Besser R.E.J. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes // *Horm. Res. Paediatr.* 2024;97(6):529-545. DOI: 10.1159/000543035.
6. Schatz D.A., Bingley P.J. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001;14(Suppl 1):619-622. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.s1.619.
7. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы эндокринологии.* 2024;70(5):76-83. DOI: 10.14341/probl13515.
8. Patterson C.C., Harjutsalo V., Rosenbauer J. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study // *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. DOI: 10.1007/s00125-018-4763-3.
9. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
10. Li Y., Qian K., Wu D. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes in Beijing during 2011–2020 and predicted incidence for 2025–2035: a multicenter, hospitalization-based study // *Diabetes Ther.* 2023;14(3):519-529. DOI: 10.1007/s13300-023-01367-8.
11. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):259-260. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00074-7.

## REFERENCES

1. Akil A.A., Yassin E., Al-Maraghi A. et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J. Transl. Med.* 2021;19(1):137. DOI: 10.1186/s12967-021-02778-6.
2. Fanaropoulou N.M., Tsatsani G.C., Koufakis T., Kotsa K. Teplizumab: promises and challenges of a recently approved monoclonal antibody for the prevention of type 1 diabetes or preservation of residual beta cell function. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2024;20(2):185-196. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2281990.
3. So M., Speake C., Steck A.K. et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: beyond a simple count. *Endocr. Rev.* 2021;42(5):584-604. DOI: 10.1210/endrev/bnab013.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
5. Haller M.J., Bell K.J., Besser R.E.J. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm. Res. Paediatr.* 2024;97(6):529-545. DOI: 10.1159/000543035.
6. Schatz D.A., Bingley P.J. Update on major trials for the prevention of type 1 DM: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001;14(Suppl 1):619-622. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.s1.619.
7. Laptev D.N., Bezlepkin O.V., Sheshko E.L. et al. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):76-83. DOI: 10.14341/probl13515. (In Russ.)
8. Patterson C.C., Harjutsalo V., Rosenbauer J. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. DOI: 10.1007/s00125-018-4763-3.
9. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
10. Li Y., Qian K., Wu D. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes in Beijing during 2011–2020 and predicted incidence for 2025–2035: a multicenter, hospitalization-based study. *Diabetes Ther.* 2023;14(3):519-529. DOI: 10.1007/s13300-023-01367-8.
11. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):259-260. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00074-7.

12. Hussein S., Bandarian F., Salehi N. et al. The effect of vitamin D deficiency on immune-related hub genes: a network analysis associated with type 1 diabetes // *Cureus*. 2024;16(9):e68611. DOI: 10.7759/cureus.68611.
13. Hippich M., Beyerlein A., Hagopian W.A. et al.; TEDDY Study Group; Teddy Study Group. Genetic contribution to the divergence in type 1 diabetes risk between children from the general population and children from affected families // *Diabetes*. 2019;68(4):847-857. DOI: 10.2337/db18-0882.
14. Redondo M.J., Gignoux C.R., Dabelea D. et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):597-608. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
15. Norris J.M., Johnson R.K., Stene L.C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-238. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
16. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G. et al. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies // *Diabetes*. 2010;59(2):486-494. DOI: 10.2337/db09-1166.
17. Censin J.C., Nowak C., Cooper N. et al. Childhood adiposity and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study // *PLoS Med*. 2017;14(8):e1002362. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002362.
18. Rodriguez-Calvo T. Enteroviral infections as a trigger for type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep*. 2018;18(11):106. DOI: 10.1007/s11892-018-1077-2.
19. Karavanaki K., Rodolaki K., Soldatou A. et al. Covid-19 infection in children and adolescents and its association with type 1 diabetes mellitus (T1d) presentation and management// *Endocrine*. 2023;80(2):237-252. DOI: 10.1007/s12020-022-03266-7.
20. Li C., Fu J., Ye Y. et al. The impact of vitamin D on the etiopathogenesis and the progression of type 1 and type 2 diabetes in children and adults // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1360525. DOI: 10.3389/fendo.2024.1360525.
21. Klenczar-Kciuk K.M., Seget S., Adamczyk P., Jarosz-Chobot P. Vitamin D deficiency is common among Polish children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // *Endokrynol. Pol*. 2025;76(1):59-65. DOI: 10.5603/ep.100801.
22. Joshi K., Harris M., Cotterill A. et al. Continuous glucose monitoring has an increasing role in pre-symptomatic type 1 diabetes: advantages, limitations, and comparisons with laboratory-based testing // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2023;62(1):41-49. DOI: 10.1515/cclm-2023-0234.
23. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C. et al.; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective // *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
24. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? // *Arch. Dis. Child*. 2022;107(9):790-795. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321864.
25. Sherwani S.I., Khan H.A., Ekhzaimy A. et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis
12. Hussein S., Bandarian F., Salehi N. et al. The effect of vitamin D deficiency on immune-related hub genes: a network analysis associated with type 1 diabetes. *Cureus*. 2024;16(9):e68611. DOI: 10.7759/cureus.68611.
13. Hippich M., Beyerlein A., Hagopian W.A. et al.; TEDDY Study Group; Teddy Study Group. Genetic contribution to the divergence in type 1 diabetes risk between children from the general population and children from affected families. *Diabetes*. 2019;68(4):847-857. DOI: 10.2337/db18-0882.
14. Redondo M.J., Gignoux C.R., Dabelea D. et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):597-608. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
15. Norris J.M., Johnson R.K., Stene L.C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-238. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
16. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G. et al. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes*. 2010;59(2):486-494. DOI: 10.2337/db09-1166.
17. Censin J.C., Nowak C., Cooper N. et al. Childhood adiposity and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2017;14(8):e1002362. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002362.
18. Rodriguez-Calvo T. Enteroviral infections as a trigger for type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep*. 2018;18(11):106. DOI: 10.1007/s11892-018-1077-2.
19. Karavanaki K., Rodolaki K., Soldatou A. et al. Covid-19 infection in children and adolescents and its association with type 1 DM (T1d) presentation and management. *Endocrine*. 2023;80(2):237-252. DOI: 10.1007/s12020-022-03266-7.
20. Li C., Fu J., Ye Y. et al. The impact of vitamin D on the etiopathogenesis and the progression of type 1 and type 2 diabetes in children and adults. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1360525. DOI: 10.3389/fendo.2024.1360525.
21. Klenczar-Kciuk K.M., Seget S., Adamczyk P., Jarosz-Chobot P. Vitamin D deficiency is common among Polish children with newly diagnosed type 1 DM. *Endokrynol. Pol*. 2025;76(1):59-65. DOI: 10.5603/ep.100801.
22. Joshi K., Harris M., Cotterill A. et al. Continuous glucose monitoring has an increasing role in pre-symptomatic type 1 diabetes: advantages, limitations, and comparisons with laboratory-based testing. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2023;62(1):41-49. DOI: 10.1515/cclm-2023-0234.
23. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C. et al.; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
24. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch. Dis. Child*. 2022;107(9):790-795. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321864.
25. Sherwani S.I., Khan H.A., Ekhzaimy A. et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis

- of diabetic patients // Biomark. Insights. 2016;11:95-104. DOI: 10.4137/BMI.S38440.
26. Bonifacio E., Weiß A., Winkler C. et al.; TEDDY Study Group. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood // *Diabetes Care*. 2021;44(10):2260-2268. DOI: 10.2337/dc20-2122.
  27. Ghalwash M., Dunne J.L., Lundgren M. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
  28. Ghalwash M., Anand V., Lou O. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health*. 2023;7(4):261-268. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00350-9.
  29. Vehik K., Bonifacio E., Lernmark Å. et al.; TEDDY Study Group. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY Study // *Diabetes Care*. 2020;43(9):2066-2073. DOI: 10.2337/dc19-2547.
  30. Frohnert B.I., Ghalwash M., Li Y. et al.; T1DI Study Group. Refining the definition of stage 1 type 1 diabetes: an ontology-driven analysis of the heterogeneity of multiple islet autoimmunity // *Diabetes Care*. 2023;46(10):1753-1761. DOI: 10.2337/dc22-1960.
  31. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276-1298. DOI: 10.2337/dci24-0042.
  32. Thakkar S., Chopra A., Nagendra L. et al. Teplizumab in type 1 diabetes mellitus: an updated review // *touchREV Endocrinol*. 2023;19(2):22-30. DOI: 10.17925/EE.2023.19.2.7.
  33. Лаптев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса // *Сахарный диабет*. 2022;25(6):576-579. DOI: 10.14341/DM12988.
  34. Keam S.J. Teplizumab: first approval // *Drugs*. 2023;83(5):439-445. DOI: 10.1007/s40265-023-01847-y.
  35. Ramos E.L., Dayan C.M., Chatenoud L. et al.; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2023;389(23):2151-2161. DOI: 10.1056/NEJMoa2308743.
  36. Herold K.C., Gitelman S.E., Gottlieb P.A. et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves  $\beta$ -cell function // *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-1856. DOI: 10.2337/dc23-0675.
  37. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K. et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals // *Sci. Transl. Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
  26. Bonifacio E., Weiß A., Winkler C. et al.; TEDDY Study Group. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2260-2268. DOI: 10.2337/dc20-2122.
  27. Ghalwash M., Dunne J.L., Lundgren M. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
  28. Ghalwash M., Anand V., Lou O. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2023;7(4):261-268. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00350-9.
  29. Vehik K., Bonifacio E., Lernmark Å. et al.; TEDDY Study Group. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2066-2073. DOI: 10.2337/dc19-2547.
  30. Frohnert B.I., Ghalwash M., Li Y. et al.; T1DI Study Group. Refining the definition of stage 1 type 1 diabetes: an ontology-driven analysis of the heterogeneity of multiple islet autoimmunity. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1753-1761. DOI: 10.2337/dc22-1960.
  31. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276-1298. DOI: 10.2337/dci24-0042.
  32. Thakkar S., Chopra A., Nagendra L. et al. Teplizumab in type 1 DM: an updated review. *touchREV Endocrinol*. 2023;19(2):22-30. DOI: 10.17925/EE.2023.19.2.7.
  33. Laptev D.N., Dedov I.I. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):576-579. DOI: 10.14341/DM12988. (In Russ.)
  34. Keam S.J. Teplizumab: first approval. *Drugs*. 2023;83(5):439-445. DOI: 10.1007/s40265-023-01847-y.
  35. Ramos E.L., Dayan C.M., Chatenoud L. et al.; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(23):2151-2161. DOI: 10.1056/NEJMoa2308743.
  36. Herold K.C., Gitelman S.E., Gottlieb P.A. et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-1856. DOI: 10.2337/dc23-0675.
  37. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K. et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci. Transl. Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.

## ABOUT THE AUTHORS

**Lyudmila A. Ruyatkina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Руйаткина Людмила Александровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

**Анмут Виктория Михайловна** – клинический ординатор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0001-1179-2002.

**Коваренко Маргарита Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии (факультет повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

**Victoria M. Anmut** – Clinical Resident, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0001-1179-2002.

**Margarita A. Kovarenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics (Faculty of Advanced Training and Professional Training of Physicians), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5012-0364.





## Кожная токсичность противоопухолевой терапии гемобластозов: обзор литературы

Р.В. Герман, Т.Б. Решетникова, О.Б. Немчанинова, Е.Н. Махновец

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

### АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре представлены имеющиеся сведения о возможных вариантах кожной токсичности противоопухолевой терапии гемобластозов. Описаны возможные способы профилактики и лечения проявлений дерматологической токсичности. Поражение кожи у больных с онкогематологическими заболеваниями может быть обусловлено токсико-аллергической реакцией, токсичностью химиотерапевтических лекарственных средств, а при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – иммунным воспалением. Нежелательные кожные реакции могут возникать на разных этапах противоопухолевой терапии. Для каждого вида терапии характерны свои особенности и проявления кожной токсичности. На данный момент невозможно полностью избежать возникновения токсических дерматологических реакций при применении какого-либо вида терапии в онкогематологии. В связи с этим ключевым фактором в улучшении переносимости противоопухолевого лечения является своевременная адекватная профилактика и терапия нежелательных токсических реакций.

**Ключевые слова:** кожная токсичность, гемобластозы, противоопухолевая терапия.

**Образец цитирования:** Герман Р.В., Решетникова Т.Б., Немчанинова О.Б., Махновец Е.Н. Кожная токсичность противоопухолевой терапии гемобластозов: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):96-108. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-96-108

## Cutaneous toxicity of antitumor therapy for hematologic malignancies: a literature review

R.V. German, T.B. Reshetnikova, O.B. Nemchaninova, E.N. Makhnovets

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

This review presents the available data on possible variants of cutaneous toxicity of antitumor therapy for hematologic malignancies. The existing methods of prevention and treatment of manifestations of dermatological toxicity are described. Cutaneous lesions in patients with hematologic malignancies can be caused by a toxic-allergic reaction, chemotoxicity, and – in case of hematopoietic stem cell transplantation – by immune inflammation. Adverse skin reactions can occur at different stages of antitumor therapy. Each type of therapy has its own characteristics and manifestations of cutaneous toxicity. At the moment, it is impossible to completely avoid the occurrence of toxic dermatological reactions when using any type of therapy in oncohematology. In this regard, the key factor in improving the tolerance of antitumor treatment is timely adequate prevention and therapy of adverse toxic reactions.

**Keywords:** cutaneous toxicity, hematologic malignancies, antitumor therapy.

**Citation example:** German R.V., Reshetnikova T.B., Nemchaninova O.B., Makhnovets E.N. Cutaneous toxicity of antitumor therapy for hematologic malignancies: a literature review. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):96-108. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-96-108

Поступила в редакцию 12.03.2025  
Прошла рецензирование 05.04.2025  
Принята к публикации 22.04.2025

Автор, ответственный за переписку

Герман Регина Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: rv.german@mail.ru

Received 12.03.2025  
Revised 05.04.2025  
Accepted 22.04.2025

Corresponding author

Regina V. German: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: rv.german@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

К гемобластозам относятся опухоли, возникающие из кроветворных клеток: лейкозы, гематосаркомы, лимфомы. Терапия гемобластозов является одним из приоритетных направлений современной медицины. Современные представления о патогенезе неопластических заболеваний кроветворной и лимфатической ткани позволяют совершенствовать стратегию и тактику их лечения, преследуя все более оптимистичные цели [1].

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов, применяемых в онкогематологии, значительно расширился. В современных протоколах терапии гемобластозов в дополнение к «классическим» химиопрепаратам появились новые классы противоопухолевых средств, включая препараты таргетной терапии, что позволяет увеличивать продолжительность жизни пациентов. В то же время развитие нежелательных побочных явлений, в том числе с поражением кожных покровов, может значительно снижать качество жизни больных, требовать корректировки дозы препарата и даже прерывать лечение [2, 3].

Кожная токсичность – это комплекс изменений кожи воспалительного или пролиферативного генеза, возникающих у онкологических больных в результате токсического воздействия лекарственных средств (цитостатиков, таргетных препаратов, ингибиторов точек иммунного контроля) на быстро делящиеся клетки, к которым, помимо опухолевых, относятся также клетки кожи и ее придатков [3].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗМОЖНЫХ ВАРИАНТОВ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

При оценке степени тяжести нежелательных дерматологических явлений учитывается площадь поражения, объективное ухудшение кожного процесса, выраженность субъективных ощущений пациента, нарушение его повседневной жизнедеятельности.

В зависимости от тяжести изменений кожи выделяют 4 степени осложнений, вызванных кожной токсичностью, при этом стоит отметить, что для некоторых проявлений существует собственная классификация:

- I степень (легкая) – изменения кожи, не сопровождающиеся болезненными ощущениями (локальные поражения, например, покраснения, небольшие трещины);
- II степень (умеренная) – к изменениям кожи присоединяются субъективные

## INTRODUCTION

Hematologic malignancies include tumors from hematopoietic cells: leukemia, hematosarcoma, lymphoma. Today, therapy of hematologic malignancies is one of the priority areas of medicine. Modern ideas about the pathogenesis of neoplasms of hematopoietic and lymphatic tissue allow to improve the strategy and tactics of their treatment, pursuing increasingly optimistic goals [1].

In recent years, the range of antitumor drugs used in oncohematology has expanded significantly. In modern protocols for therapy of hematologic malignancies, in addition to the “classic” chemotherapeutics, new classes of antitumor drugs, including targeted drugs have appeared, which allows to increase the life expectancy of patients. At the same time, the development of adverse side effects, including skin lesions, can significantly reduce the quality of life of patients, require dose adjustment and even interrupt medication [2, 3].

Cutaneous toxicity is a complex of inflammatory or proliferative changes in the skin that occurs in cancer patients as a result of toxic effects of drugs (cytostatics, targeted drugs, immune checkpoint inhibitors) on rapidly dividing cells, which, aside from tumor, include cells of the skin and its appendages [3].

## CLASSIFICATION OF POSSIBLE VARIANTS OF SKIN TOXICITY

When assessing the severity of adverse skin reactions, lesion area, objective deterioration in the skin, severity of the patient's subjective sensations, and impairments in his activities of daily living are taken into account. Depending on the severity of skin changes, 4 grades of complications caused by skin toxicity are distinguished, while it is worth noting that some manifestations have their own classification:

- grade I (mild) – skin changes without painful sensations (local lesions, such as redness, small fissures);
- grade II (moderate) – subjective pain sensations are added to the skin changes, activities of daily living are not limited;
- grade III (severe) – severe complications that limit the patient's activities of daily living (large area of damage, fairly large blisters, ulcerations and swelling);
- grade IV (extremely severe) – life-threatening condition.

More severe grades of skin toxicity require more active therapy, a reduction in the dose of chemother-

болевые ощущения, жизнедеятельность не ограничена;

- III степень (тяжелая) – тяжелые осложнения, ограничивающие жизнедеятельность пациента (большая площадь поражения, достаточно большие волдыри, изъязвления и отеки);
- IV степень (очень тяжелая) – жизнеугрожающее состояние.

Более тяжелые степени кожной токсичности требуют более активной терапии, снижения дозы химиопрепаратов, а при III–IV степени приходится прерывать противоопухолевую терапию [2, 4, 5]. Возникновение нежелательных дерматологических реакций возможно на всех этапах противоопухолевой терапии. По времени возникновения выделяют ранние, отсроченные и поздние реакции [6].

Согласно литературным данным, выделяют следующие наиболее часто встречающиеся виды кожной токсичности: акнеподобная, макулопапулезная или уртикарная сыпь, кожный зуд, изъязвления кожи, ксероз, фотосенсибилизация, гиперпигментация, изменения ногтевых пластин (онихолизис, паронихия), ладонно-подошвенный синдром, патологические изменения со стороны волос (алопеция), а также новообразования кожи, такие как базалиома, папиллома, плоскоклеточный рак кожи, кератоакантома.

Практически все проявления кожной токсичности можно разделить согласно доминирующему характеру патологического процесса на воспалительные и пролиферативные.

*Акнеподобная сыпь* – очень частое осложнение, возникающее на фоне химиотерапии. При этом, в отличие от *Acne vulgaris*, в данном случае наблюдается отсутствие комедонов. Сыпь возникает в среднем через 1–2 нед от начала терапии и может сохраняться несколько месяцев. Среди особенностей: цикличность и дозозависимость. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожи, в полости которого содержится гной). Чаще всего сыпь возникает на коже лица, центральных участках груди и спины, при этом, помимо себорейных зон, в патологический процесс могут вовлекаться конечности, волосистая часть головы, подмышечные впадины, ягодицы и промежность. Часто сопровождается зудом и болезненностью. В зависимости от степени поражения сыпь может быть как огра-

apeutical drugs, and at grades III–IV, antitumor therapy has to be interrupted [2, 4, 5]. The occurrence of adverse skin reactions is possible at all stages of antitumor therapy. According to the time of occurrence, early, delayed and late reactions are distinguished [6].

Based on the literature data, the following most common types of skin toxicity are distinguished: acne-like, maculopapular or urticarial rash, skin itching, skin ulceration, xerosis, photosensitivity, hyperpigmentation, changes in the nail plates (onycholysis, paronychia), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES), pathological hair changes (alopecia), as well as skin neoplasms such as basaloma, papilloma, squamous cell carcinoma, keratoacanthoma.

Almost all manifestations of skin toxicity can be divided according to the dominating pathological process into inflammatory and proliferative.

*Acne-like* rash is a very common complication that occurs during chemotherapy. However, unlike *Acne vulgaris*, in this case there are no comedones. The rash appears on average 1–2 weeks after the start of therapy and can persist for several months. Features of the rash are cyclic recurrence and dose dependence. Acne-like rashes are represented by papular elements (a non-cavity skin lesion, rising above the surface of the skin, less than 5 mm in diameter) and pustules (a cavity skin formation, rising above the skin surface, that is full of pus). Most often, the rash appears on the skin of the face, middle areas of the chest and on the back, while, in addition to seborrheic zones, the limbs, scalp, armpits, buttocks and perineum can be involved in the pathological process. It is often accompanied by itching and pain. Depending on the severity, the rash can be either limited to one site of the skin – first grade, or generalized – third grade. When therapy is discontinued, the rash disappears without scar formation. Experts from the National Cancer Institute have proposed criteria for adverse events (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), which, in essence, represent a classification of the severity of acne-like rash or, in a broad sense, a classification of dermatotoxicity by severity (Table 1) [3, 4, 6, 7].

*Xerosis* is dryness of skin caused by slow exfoliation of superficial epithelial cells. It is usually observed in almost all patients (almost 1/3 of patients receiving targeted therapy) to varying degrees of severity. It develops approximately 1 to 3 months after the start of therapy. It forms on a clear skin or accompanies other rashes. It is characterized by the formation of shining white scales. Dryness is accom-

**Таблица 1.** Классификация дерматотоксичности (степени выраженности акнеподобной сыпи) (NCI-CTCAE v.4)  
**Table 1.** Classification of dermatological toxicity (severity of acneiform rash) (NCI-CTCAE v.4)

Степень 1 / Grade 1	Степень 2 / Grade 2	Степень 3 / Grade 3	Степень 4 / Grade 4
Папулы, пустулы; поражение поверхности тела <10 %; могут наблюдаться кожный зуд, болезненность Papules, pustules; <10% of body surface affected; skin itching, soreness may be observed	Папулы, пустулы; поражение поверхности тела 10–30 %; зуд, болезненность; негативное влияние на психологическое состояние; незначительное ограничение активности Papules, pustules; 10–30% of body surface affected; itching, soreness; negative impact on psychological state; mild limitation of daily activities	Папулы, пустулы; поражение поверхности тела >30 %; зуд, болезненность; ограничение самообслуживания; возможно присоединение инфекции Papules, pustules; body surface lesions >30%; itching, soreness; limited activities of daily living; secondary infection possible	Папулы, пустулы; обширная площадь поражения тела; распространенная суперинфекция; тяжелые осложнения и последствия Papules, pustules; extensive body surface affection; superinfection; severe complications and consequences

ничена одним участком кожи – первая степень, так и генерализованной – осложнение третьей степени. При прекращении терапии сыпь исчезает, не оставляя рубцов. Экспертами National Cancer Institute были предложены критерии неблагоприятных событий (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), которые, по сути, представляют собой классификацию степени тяжести акнеподобной сыпи или в широком смысле – классификацию дерматотоксичности по степени тяжести (табл. 1) [3, 4, 6, 7].

*Ксероз* – сухость кожи, которая обусловлена замедленным слущиванием поверхностных клеток эпителия. В различной степени выраженности, как правило, наблюдается практически у всех пациентов (почти у 1/3 пациентов, находящихся на таргетной терапии). Развивается примерно в промежутке от 1 до 3 мес от начала терапии. Формируется на условно чистой коже либо сопровождается другими высыпания. Характеризуется образованием блестящих белых чешуек. Сухость сопровождается зудом, часто очень интенсивным. Возможно возникновение трещин, чаще всего на кистях, которые могут кровоточить и сопровождаться болезненностью. Также наблюдаются шелушение, дискомфортные ощущения, такие как стягивание и покалывание. Ксероз проявляется на коже любой части тела, а в особо тяжелых случаях может поражаться в том числе и аногенитальная область с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек. В литературных источниках, согласно классификации NCI-CTCAE v.4.03, выделяют следующие степени выраженности ксероза: степень 1 – поражение тела <10 %, нет зуда или эритемы; степень 2 – поражение тела 10–30 %, эритема, зуд, ограничение активности; степень 3 – поражение тела >30 %, зуд, ограничение самообслуживания [6–9].

panied by itching, often very intense. Fissures may appear, most often on the hands, which can bleed and be accompanied by pain. Peeling, discomfort with such sensations as tightness and tingling are also observed. Xerosis manifests on the skin of any part of the body, and in especially severe cases, the anogenital area may also be affected with involvement of the mucous membranes. In the literature sources, according to the NCI-CTCAE v.4.03 classification, the following grades of xerosis severity are distinguished: grade 1 – body surface lesions <10%, no itching or erythema; grade 2 – body area lesions 10–30%, erythema, itching, limitation of activities; grade 3 – body area lesions >30%, itching, limitation of activities of daily living [6–9].

*Periorbital edema* is most often mild to moderate swelling in the facial area, most pronounced on the eyelids; it occurs due to increased interstitial fluid pressure in the dermis. The swelling is primarily seen in the morning as a bulge around the eyes, but may persist throughout the day [10].

*Alopecia* is caused by most chemotherapeutic agents in approximately 20–30% of patients. For example, a special type of hair loss, RASopathia alopecia, develops amid therapy with BRAF and MEK inhibitors. The name is explained by the fact that activation of the RAS signaling pathway plays a key role in the pathogenesis of follicle damage. Alopecia during antitumor therapy is manifested by increased hair loss in the growth phase, on average 8–16 weeks after the start of treatment, significant thinning of hair over the scalp. In addition to head hair, loss of the eyelashes, as well as hair in the armpits, on the pubis and extremities is possible; in these areas, damage is usually not so significant and occurs on average 4–6 weeks after the start of therapy. Some patients may experience scalp pain when touched. For diagnostic purposes, the hair pull test is performed, which is positive when hairs in the



*Периорбитальный отек* – чаще всего легкий или средний по интенсивности отек, наблюдается в области лица, сильнее всего проявляясь на веках; возникает из-за повышенного давления интерстициальной жидкости в дерме. Отек преимущественно проявляется утром в виде припухлости вокруг глаз, но может сохраняться и на протяжении всего дня [10].

*Алопеция* вызывается большинством химиотерапевтических средств примерно у 20–30 % пациентов. Так, например, на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK развивается особый вид потери волос – расопатическая алопеция. Название объясняется тем, что в патогенезе поражения фолликула ключевую роль играет активация сигнального пути RAS. Алопеция при противоопухолевой терапии проявляется усиленным выпадением волос, находящихся в фазе роста, в среднем через 8–16 нед после начала лечения, характеризуется выраженным разрежением волос по всей площади волосистой части головы. Помимо волос на голове, возможно выпадение ресниц, а также волос в подмышечных областях, на лобке и конечностях; для этих зон повреждение обычно не такое выраженное и наступает в среднем через 4–6 нед от начала терапии. Некоторые пациенты могут испытывать болезненность кожи волосистой части головы при прикосновении. С целью диагностики проводится проба с вытягиванием волос, которая является положительной при извлечении волос, находящихся в фазе телогена. При проведении дерматоскопии визуализируется снижение плотности волос с запусевающими фолликулами. Отрастание волос обычно происходит через несколько недель после прекращения противоопухолевой терапии. Отрастающие волосы могут быть светлее или темнее, а также отличаться по структуре (вьющиеся) по сравнению с первоначальными. Выпадение волос является одним из наиболее отрицательно эмоционально окрашенных нежелательных явлений химиотерапии. По степени тяжести можно выделить: степень 1 – потеря <50 % объема волос; степень 2 – потеря ≥50 % объема волос [4, 6, 8, 9].

*Неспецифическая макулопапулезная сыпь* возникает примерно у 2/3 больных, в среднем через 8 нед после начала лечения. Как правило, сыпь локализуется в области туловища и предплечий, имеет вид участков покраснения кожи, обычно с относительно четкими границами, гладкой поверхностью, склонных к слиянию. Постепенно отдельные элементы могут утолщаться за счет инфильтрата и эволюциониро-

telogen phase are pulled out. Dermoscopy visualizes a decrease in hair density with non-active follicles. Hair regrowth usually occurs several weeks after discontinuation of antitumor therapy. Growing new hair may be lighter or darker, and also differ in structure (curly) compared to the initial one. Hair loss is one of the most negative adverse effects of chemotherapy. According to severity, the following grades can be distinguished: grade 1 – loss of <50% of hair volume; grade 2 – loss of ≥50% of hair volume [4, 6, 8, 9].

*Non-specific maculopapular rash* occurs in approximately 2/3 of patients, on average 8 weeks after the start of treatment. As a rule, the rash is localized on the trunk and forearms, has the appearance of areas of reddened skin, usually with fairly distinct borders, smooth surface, prone to merging. Gradually, individual elements can thicken due to the infiltrate and evolve into papules. As the severity increases, the rash acquires the purple-bluish tint. According to the literature, maculopapular rash can be classified by severity as follows: grade 1 – spots, papules, lesions <10% of the skin surface, itching, burning, tightness are possible; grade 2 – spots, papules, lesions up to 30% of the skin surface, itching, burning, tightness, mild limitation of daily activity are possible; grade 3 – lesions >30% of the skin surface, limitation of activities of daily living; grade 4 – life-threatening consequences, extensive area of damage, itching, pain, massive superinfection [8, 10, 11].

*Photosensitivity* may cause sunburns, including life-threatening. A distinction is made between reactions phototoxic (rash only on sun-exposed skin) and photoallergic (rash extends to areas not exposed to the sun). Also, pain syndrome may occur. If the drug used is characterized by photosensitization, the toxic reactions develop during the first days after the start of therapy and persist throughout the whole treatment. Depending on the severity, the following grades are distinguished: grade 1 – painless erythema <10% of the skin surface; grade 2 – painful erythema from 10% to 30% of the skin surface; grade 3 – erythema >30% of the skin surface, blisters may occur; grade 4 – severe complications [8].

*Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome* is a toxic reaction on the skin of the palms and soles that occurs as a result of the use of chemotherapeutic drugs, multikinase inhibitors. Initial symptoms appear during the first 2–6 weeks after the start of treatment (most often after 2–3 weeks). In addition to PPES, there is a hand-foot skin reaction (HFSR). HFSR is dose-dependent and localized in the skin areas that are subject to the greatest pressure and

вать в папулы. По мере нарастания степени тяжести цвет высыпаний приобретает пурпурно-синюшный оттенок. По степени тяжести, согласно литературным данным, макулопапулезную сыпь можно классифицировать следующим образом: степень 1 – пятна, папулы, поражение <10 % поверхности кожи, возможны зуд, жжение, стянутость; степень 2 – пятна, папулы, поражение до 30 % поверхности кожи, возможны зуд, жжение, стянутость, незначительное ограничение повседневной активности; степень 3 – поражение >30 % поверхности кожи, ограничение самообслуживания; степень 4 – угрожающие жизни последствия, обширная площадь поражения, зуд, болезненность, массивная суперинфекция [8, 10, 11].

В результате фотосенсибилизации могут развиваться солнечные ожоги, тяжесть которых способна достигать угрожающей жизни степени. Различают фототоксические (сыпь только на открытых участках кожи) и фотоаллергические (сыпь распространяется на закрытые участки кожи) реакции. Возможно присоединение болевого синдрома. Если для применяемого препарата характерна фотосенсибилизация, то соответствующие токсические реакции развиваются в течение первых дней от начала терапии и сохраняются в течение всего периода лечения. В зависимости от степени тяжести выделяют: степень 1 – безболезненная эритема, площадь поражения <10 % поверхности кожи; степень 2 – болезненная эритема, с поражением 10–30 % поверхности кожи; степень 3 – эритема >30 % поверхности кожи, возможно возникновение пузырей; степень 4 – тяжелые осложнения [8].

*Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия)* – это токсическая реакция на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов. Начальные симптомы проявляются в течение первых 2–6 нед от начала лечения (чаще всего через 2–3 нед). Помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (hand-foot skin reaction – HFSR). HFSR зависит от дозы и локализуется в зонах, которые подвержены наибольшему давлению и трению на коже, таких как пятки, плюсовые головки и участки, которые могут быть подвержены давлению и трению, вызываемому обувью. Изначально проявления представлены онемением и покалыванием. Затем за несколько дней у пациентов развиваются локальные зоны гиперкератоза с симме-

триции, such as heels, metatarsal heads, and areas that may be subject to shoe-related pressure and friction. Initially, manifestations are represented by numbness and tingling. Then, during several days, localized areas of hyperkeratosis with symmetrical erythema and edema develop, which is accompanied by pain syndrome, limiting the functionality in the above mentioned areas. The pain is growing with increase the severity of PPES. Externally, lesions look as follows: clearly circumscribed, erythematous, edematous, painful; blisters are possible, which evolve into inflamed and painful calluses, fissures. According to the literature, the following grades of PPES are distinguished: grade 1 – erythema, edema, hyperkeratosis, no pain, daily activity is not impaired; grade 2 – peeling, fissures, blisters, bruises, edema, hyperkeratosis, tenderness, limitation of activities of daily living; grade 3 – severe clinical manifestations: peeling, fissures, blisters, bruises, edema, hyperkeratosis, intense pain, significant limitation of activities of daily living [6, 8, 9].

## DRUGS THAT CAUSE SKIN TOXIC REACTIONS

Each group of drugs has its own characteristics and types of skin reactions. On average, toxic skin manifestations occur 2–3 weeks after the start of treatment. Early reactions develop after 1–2 weeks, delayed reactions – after 3–5 weeks, and late reactions – after 6 weeks or more. Specific manifestations on the part of skin and its appendages are observed in more than 80% of patients.

The chemotherapeutic agents most commonly used in the treatment of hematologic malignancies that cause skin toxic reactions include cladribine and cytarabine [12–14]. Skin toxicity is also induced by targeted therapy drugs, such as bortezomib, and most of them are kinase inhibitors: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib [10, 15]. Skin toxicity also occurs amid immunotherapy, but it has a different profile than with targeted or chemotherapy and is associated with autoimmune reactions. Immunotherapy-induced rash most often develops on the skin of the trunk and extremities, but in addition to it, patients may also experience an exacerbation of existing skin diseases, such as herpes virus infection, psoriasis, eczema. Immunotherapy drugs associated with adverse of the skin and its appendages reactions include roferon, rituximab [16, 17]. Of the antitumor cytostatic agents that belong to the class of antimetabolites, the drug that most often causes skin adverse reactions is methotrexate [18].

Having analyzed the data available in the literature on the oncohematologic drugs, having studied

тричной эритемой и отеком, что сопровождается болевым синдромом, ограничивающим функциональные возможности в вышеперечисленных областях. Болевой синдром усиливается с увеличением степени тяжести ЛПС. Внешне очаги поражения выглядят следующим образом: резко ограничены, эритематозные, отечны, болезненны, могут наблюдаться пузыри, которые эволюционируют в воспаленные и болезненные мозоли, трещины. По данным литературы выделяют следующие степени выраженности ЛПС: степень 1 – эритема, отек, гиперкератоз, боль отсутствует, повседневная активность не нарушена; степень 2 – шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз, болезненность при контакте, повседневная активность затруднена; степень 3 – тяжелые клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз, выраженные болевые ощущения, значительное ограничение самообслуживания [6, 8, 9].

### ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ КОЖНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Для каждой группы препаратов характерны свои особенности и виды кожных реакций. В среднем токсические проявления на коже возникают через 2–3 нед от начала лечения. При этом ранние реакции развиваются через 1–2 нед, отсроченные – через 3–5 нед и поздние реакции – через 6 нед и более. Специфические проявления со стороны кожи и ее придатков наблюдаются более чем у 80 % пациентов.

К химиопрепаратам, наиболее часто применяемым в лечении онкологических заболеваний в гематологии, вызывающим кожные токсические реакции, относятся кладрибин и цитарабин [12–14]. Кожную токсичность вызывают также таргетные препараты, например, бортезомиб, а в большинстве своем это ингибиторы киназ: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб [10, 15]. На фоне иммунотерапии также возникает кожная токсичность, но она имеет другой профиль, нежели при таргетной или химиотерапии, и связана с аутоиммунными реакциями. Сыпь после иммунотерапии чаще всего развивается на коже туловища и конечностей, но кроме нее у пациентов также могут обостряться уже существующие кожные заболевания, например, герпес, псориаз, экзема. К препаратам иммунотерапии, при которых отмечены патологические реакции со стороны кожи и ее придатков, относятся: роферон, ритуксимаб [16, 17]. Из противоопухолевых цитоста-

the manifestations of skin toxicity caused by them, and having identified the targets for these drugs, it can be concluded that cutaneous adverse events most often occur when using targeted drugs, namely kinase inhibitors. Moreover, a greater number of these manifestations are caused by inhibitors of *BRAF* – the gene encoding the B-Raf protein (serine/threonine kinase). In tyrosine kinase inhibitors, the following most common manifestations of skin toxicity can be distinguished: maculopapular rash, itching and xerosis. Two targeted drugs cause periorbital edema (bortezomib, imatinib). For immunotherapy drugs, common skin adverse events were alopecia and xerosis (Table 2) [10, 16]. The grade and severity of certain manifestations of skin toxicity depend primarily on the dose of the drug administered, as well as on the number of cycles of chemotherapy, combined regimens of antitumor treatment and concomitant therapy.

Having studied and analyzed a number of literature sources, it can be concluded that most of the existing data on oncohematologic drug-induced adverse cutaneous events are associated with tyrosine kinase inhibitors, while for other classes of drugs, such as immuno- or chemotherapeutics, as well as inhibitors of other kinases, data on the clinical manifestations of skin toxicity are poorly represented. At the same time, since the largest number of publications on the dependence of adverse cutaneous events and their types on the profile of tyrosine kinase inhibitor targets is devoted to imatinib, it can be said that the data needed for analysis of the clinical manifestations of skin toxicity for other tyrosine kinase inhibitors are also insufficient: most often in the literature they are described as a “rash” without a clear indication of its clinical and morphological characteristics [10].

### HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Despite the success of conservative treatment, there are still oncohematologic diseases for which only hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is effective. HSCT is also accompanied by a number of complications, one of which is chronic graft-versus-host disease (GVHD) [3]. The main target of this complication is connective tissue strictures. Skin lesions occur in an average of 90–95% of patients [19, 20]. When GVHD with skin reactions develops in patients after HSCT, the undesirable skin manifestations depend on the stage of the oncological process – manifestation, progression, and regression. Skin lesions are mainly represented by scleroderma-like syndrome. The main complaints of patients are



тических средств, относящихся к группе анти-метаболитов, чаще всего вызывает кожные нежелательные явления такой препарат, как метотрексат [18].

Проанализировав имеющиеся в литературных источниках данные по применяемым в онкогематологии препаратам, изучив проявления кожной токсичности, вызываемые ими, а также выяснив, на какие мишени действуют данные препараты, можно сделать вывод, что чаще всего дерматологические нежелательные явления возникают при использовании таргетных препаратов, а именно ингибиторов киназ. При этом большее количество этих проявлений прослеживается у ингибиторов *BRAF* – гена, кодирующего белок B-Raf (серин/треонин киназа). У ингибиторов тирозинкиназы можно выделить следующие общие наиболее часто встречающиеся проявления кожной токсичности: макулопапулезная сыпь, зуд и ксероз. Два таргетных препарата вызывают периорбитальный отек (бортезомиб, иматиниб). Для препаратов иммунотерапии общими нежелательными кожными явлениями оказались алопеция и ксероз (табл. 2) [10, 16]. Степень и выраженность тех или иных проявлений кожной токсичности, в первую очередь, зависят от дозы вводимого препарата, а также от количества курсов химиотерапии, комбинированных схем противоопухолевого лечения и сопроводительной терапии.

Изучив и проанализировав ряд литературных источников, можно сделать вывод, что большая часть существующей информации о нежелательных дерматологических явлениях после применения препаратов, использующихся в онкогематологии, связана с ингибиторами тирозинкиназы, в то время как об остальных видах лекарственных средств, таких как иммунологические препараты или химиопрепараты, а также ингибиторах других киназ, информации для анализа клинических проявлений кожной токсичности недостаточно. При этом, поскольку наибольшее количество публикаций о зависимости нежелательных дерматологических явлений и их видов от профиля мишеней ингибиторов тирозинкиназы посвящено иматинибу, можно говорить о том, что данных для анализа клинических проявлений кожной токсичности других ингибиторов тирозинкиназы также недостаточно: чаще всего в литературных источниках они описаны как «сыпь» без четкого указания ее клинической и морфологической характеристики [10].

dryness and tightness of skin, itching. The eruptions are represented by erythematous-squamous spots, lichenified infiltrated plaques, as well as exudative erythematous-papular lesions. On the part of the nail plates, onychoschisis, onychorrhexis and onycholysis are observed. Hair damage is manifested in the form of thinning and alopecia. Also, ulcers and PPES can occur. At the regression stage, the eruptions can be both extensive and local and are represented mainly by atrophy, sclerosis, and pigmentation. In general, it should be noted that the manifestations of skin toxicity in patients after HSCT are not severe and depend on the chemotherapeutic drugs used during the pretransplantation period [3].

## METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF SKIN TOXICITY MANIFESTATIONS

At present, it is impossible to completely avoid certain manifestations of skin toxicity when using various types of therapy in oncohematology. Thus, the main factor contributing to better tolerance of antitumor therapy is timely appropriate prevention and therapy of adverse cutaneous toxic reactions, besides, rational skin care is also very important because it allows to significantly improve the patient's condition. The main convenient current methods of treatment and prevention are given in Table 3 [8–22].

## CONCLUSION

The most common adverse dermatological events and drugs that cause them in patients with hematologic malignancies are considered. The manifestations of skin toxicity in patients receiving targeted, chemor immunotherapy, as well as HSCT, are frequently observed adverse events. Although these complications are generally well tolerated by patients, skin toxicity significantly worsens the quality of life, and often requires a reduction in the drug dose or discontinuation of treatment. In this regard, skin rehabilitation of oncohematologic patients is a very important, complex stage of treatment that requires great attention. At the moment, there are no standards for the prevention or treatment of skin toxicity, and the existing interventions are based on case reports and observations published. It is very important to understand that treatment of skin toxicity is necessary, since in its absence, the development of heavy superinfection, severe life-threatening condition and discontinuation of the cycle of antitumor therapy is possible.

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



**Таблица 2.** Проявления кожной токсичности и мишени, на которые действуют препараты  
**Table 2.** Manifestations of skin toxicity and targets for antitumor drugs

Препарат Drug	Мишени Targets	Проявления кожной токсичности Skin toxicity manifestations
<i>Химиотерапевтические препараты / Chemotherapeutic drugs</i>		
Кладрибин Cladribine	Делящиеся и неделящиеся лимфоциты Dividing and non-dividing lymphocytes	Сыпь, локализованная экзантема, шелушение кожи, кожный зуд, крапивница, болезненность кожи Rash, localized exanthema, peeling, itching, urticaria, skin soreness
Цитарабин Cytarabine	ДНК-полимераза, РНК, миелобласты, лимфобласты, лимфоциты DNA polymerase, RNA, myeloblasts, lymphoblasts, lymphocytes	Макулопапулезная или уртикарная сыпь, эритема, алопеция, зуд, пигментные пятна, язвы Maculopapular or urticarial rash, erythema, alopecia, itching, pigmented spots, ulcers
Бортезомиб Bortezomib	Протеасома 26S The 26S proteasome	Эритематозная и уртикарная сыпь, окологлазничный отек, крапивница, зуд, покраснения, усиление потоотделения, сухость кожи, экзема Erythematous and urticarial rash, periorbital edema, urticaria, itching, redness, increased sweat production, dry skin, eczema
Иматиниб Imatinib	Bcr-Abl-тирозинкиназа (позитивные колонии), рецепторы тирозинкиназы для PDGFR-β и SRC Bcr-Abl tyrosine kinase (positive colonies), tyrosine kinase receptors for PDGFR-β and SRC	Периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь (макулопапулезная), зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, фотосенсибилизация, гипопигментация Periorbital edema, dermatitis, eczema, rash (maculopapular), itching, facial swelling, dry skin, erythema, alopecia, night sweats, photosensitivity, hypopigmentation
Дазатиниб Dasatinib	Bcr-Abl, SRC	Сыпь: макулярная, папулезная, с шелушением, мукозит/стоматит, зуд, васкулит Rash: macular, papular, with peeling, mucositis/stomatitis, itching, vasculitis
Нилотениб Nilotinib	Bcr-Abl, Kit, PDGFR-β	Сыпь, чаще фолликулярная, зуд, сухость кожи, алопеция, синдром Свита Rash, often follicular, itching, dry skin, alopecia, Sweet's syndrome
Бозутиниб Bosutinib	Bcr-Abl, SRC	Сыпь: макулярная, папулезная, акнеформная, фолликулярная с шелушением, зуд Rash: macular, papular, acneiform, follicular with peeling, itching
Понатиниб Ponatinib	Bcr-Abl, VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, Kit	Питириазоподобные, ихтиозиформные, псориазоподобные высыпания Pityriasisiform, ichthyosiform, psoriasis-like eruptions
<i>Иммунологические препараты / Immunotherapeutics</i>		
Роферон Roferon	ДНК, РНК, белок DNA, RNA, protein	Алопеция, обострение герпетических высыпаний на губах, сыпь, зуд, сухость кожи и слизистых оболочек Alopecia, exacerbation of herpes labialis, rash, itching, dryness of the skin and mucous membranes
Ритуксимаб Rituximab	Трансмембранный антиген CD20 (на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов) The transmembrane antigen CD20 (on the surface of normal and malignant B-lymphocytes)	Повышенное потоотделение (в том числе ночью), сухость кожи, крапивница, зуд, алопеция, полиморфный дермальный ангиит Increased sweat production (including at night), dry skin, urticaria, itching, alopecia, polymorphic dermal angiitis

**П р и м е ч а н и е .** Bcr-Abl – тирозинкиназа, онкобелок; PDGFR-β – рецепторы тромбоцитарного фактора роста-бета; SRC – клеточная безрецепторная тирозинкиназа, проонкоген; Kit – рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток; VEGFR – рецепторы вазоэндотелиального фактора роста сосудов; FGFR – рецепторы фактора роста фибробластов; EPH – рецепторы тирозинкиназ и связывающие эфрины.

**Н о т е .** Bcr-Abl – tyrosine kinase, oncoprotein; PDGFR-β – platelet-derived growth factor-beta receptors; SRC – SRC-family (cellular receptor-free) tyrosine kinase, pro-oncogene; Kit – mast cell/stem cell growth factor receptor; VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors; FGFR – fibroblast growth factor receptors; EPH – tyrosine kinase receptors and binding ephrins.

**Таблица 3.** Методы профилактики и лечения проявлений кожной токсичности  
**Table 3.** Methods for prevention and treatment of the manifestations of skin toxicity

Проявление кожной токсичности Manifestations of skin toxicity	Профилактика Prevention	Лечение Treatment
Акнеподобная сыпь Acneiform rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фотопroteкция (использование средств с SPF &gt;30) Photoprotection (use of sun protection products with SPF &gt;30)</li> <li>• Увлажнение кожи (эмоленты) Skin moisturizing (emollients)</li> <li>• Отказ от использования агрессивных, раздражающих средств Avoiding the use of aggressive, irritating products</li> <li>• Пероральные антибиотики в течение 6 нед в начале терапии с применением или без местных ГКС низкой/средней силы для лица и груди [22] Oral antibiotics for 6 weeks at the beginning of therapy with or without the use of topical low/moderate GCS for the face and chest [22]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антибиотики / Antibiotics</li> <li>• ГКС / GCS</li> <li>• Ретиноиды (как наружное применение, так и системное) Retinoids (both topical and systemic)</li> <li>• Солнцезащитные средства / Sun protection products</li> <li>• Эмоленты / Emollients</li> </ul>
Зуд, ксероз Itching, xerosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бережное очищение кожи / Gentle skin care</li> <li>• Увлажнение (эмоленты) / Moisturizing (emollients)</li> <li>• Отказ от использования агрессивных, раздражающих средств Avoiding the use of aggressive, irritating products</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигистаминные препараты Antihistamines</li> <li>• Эмоленты / Emollients</li> <li>• ГКС / GCS</li> </ul>
Периорбитальный отек Periorbital edema	Диета с пониженным содержанием натрия Low sodium diet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диуретики / Diuretics</li> <li>• Глазные капли / Eye drops</li> </ul>
Алопеция Alopecia	Методы профилактики отсутствуют No preventive methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС (наружно) / GCS (topical)</li> <li>• Применение охлаждающих шлемов Scalp cooling</li> </ul>
Макулопапулезная сыпь Maculopapular rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увлажнение кожи (эмоленты) Skin moisturizing (emollients)</li> <li>• Фотопroteкция (использование средств с SPF &gt;30) Photoprotection (use of sun protection products with SPF &gt;30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигистаминные препараты Antihistamines</li> <li>• ГКС (внутри и местно) GCS (oral and topical)</li> <li>• Эмоленты / Emollients</li> </ul>
Фотосенсибилизация Photosensitivity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фотопroteкция (использование средств с SPF &gt;30) Photoprotection (use of sun protection products with SPF &gt;30)</li> <li>• Ограничение времени пребывания на солнце Limiting of sun exposure time</li> <li>• Ношение головного убора / Wearing a hat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС (наружно) / GCS (external)</li> <li>• Охлаждающие повязки / Cooling dressings</li> <li>• Антигистаминные препараты Antihistamines</li> <li>• При болевом синдроме – НПВС For pain syndrome – NSAIDs</li> </ul>
Ладонно-подошвенный синдром Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увлажнение кожи (эмоленты) Skin moisturizing (emollients)</li> <li>• Отказ от использования агрессивных, раздражающих средств Avoiding the use of aggressive, irritating products</li> <li>• Ношение хлопчатобумажного белья, комфортной разношенной обуви Wearing cotton underwear, comfortable, worn-in shoes</li> <li>• Удаление до начала терапии участков гиперкератоза, мозолей (аппаратным методом) Removing hyperkeratosis areas, calluses (using hardware) before starting therapy</li> <li>• Отказ от использования пластырей Avoiding the use of patches</li> <li>• Избегание трения кожи, пребывания в одном положении в течение длительного времени Avoiding skin friction, staying in one position for a long time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Местные антисептические средства Topical antiseptics</li> <li>• ГКС (местно, в том числе комбинированные с антибактериальными препаратами) GCS (topical, including combination with antibacterial drugs)</li> <li>• Средства с местноанестезирующим действием / Agents with local anesthetic action</li> <li>• Охлаждение рук и ног во время инфузий Cooling of hands and feet during infusions</li> <li>• Пероральный дексаметазон (8 мг в сутки в течение 5 дней, начиная за день до инфузии, затем 4 мг 2 раза в течение 1 дня, затем 4 мг один раз в день в течение 1 дня) [22] Oral dexamethasone (8 mg daily for 5 days, starting the day before infusion, then 4 mg twice daily for 1 day, then 4 mg once daily for 1 day) [22]</li> </ul>

П р и м е ч а н и е . SPF – солнцезащитный фактор; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

N o t e . SPF – sun protection factor; GCS – glucocorticosteroids; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Несмотря на успехи лечения консервативными методами, остаются онкогематологические заболевания, при которых эффективной бывает только трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). ТГСК также сопровождается рядом осложнений, одно из которых – хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (ХРТПХ) [3]. Главной мишенью этого осложнения являются соединительнотканые структуры. Поражение кожи встречается в среднем у 90–95 % пациентов [19, 20]. При развитии ХРТПХ с кожными реакциями у больных, перенесших ТГСК, нежелательные дерматологические проявления зависят от стадии развития онкологического процесса – манифестация, прогрессирование и регресс. В основном поражения кожи представлены склеродермоподобным синдромом. Основная жалоба больных – сухость и стянутость кожи, зуд. Высыпания представлены эритематозно-сквамозными пятнами, лихенифицированными инфильтрированными бляшками, а также экссудативными эритематозно-папулезными элементами. Со стороны ногтевых пластин наблюдаются онихошизис, онихорексис, онихолизис. Поражение волос проявляется в виде истончения и алопеции. Также отмечаются язвы и ЛПС. На стадии регресса высыпания могут быть как распространенными, так и ограниченными и представлены преимущественно атрофией, склерозом и пигментацией. В целом необходимо отметить, что проявления кожной токсичности у пациентов, перенесших ТГСК, носят не тяжелый характер и зависят от препаратов химиотерапии, применяемых во время подготовки к трансплантации [3].

## МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

В настоящее время полностью исключить вероятность возникновения тех или иных прояв-

лений вариантов кожной токсичности при применении различных видов терапии в онкогематологии невозможно. Таким образом, основным фактором, способствующим возможности лучше переносить противоопухолевую терапию, является вовремя начатая соответствующая профилактика и терапия нежелательных дерматологических токсических реакций, а также очень важен рациональный уход за кожей, благодаря которому удастся значительно облегчить состояние пациента. Основные на данный момент методы лечения и профилактики приведены в табл. 3 [8–22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены наиболее часто встречающиеся нежелательные дерматологические явления и препараты, их вызывающие, у пациентов с гемобластомами. Проявление кожной токсичности у пациентов, получающих таргетную, химио- или иммунотерапию, а также ТГСК, является часто наблюдаемым нежелательным явлением. И хотя в основном эти осложнения достаточно хорошо переносятся пациентами, кожная токсичность значительно ухудшает качество жизни и часто требует снижения дозы препарата или прекращения лечения. В связи с этим реабилитация кожи онкогематологических пациентов – очень важный, сложный, требующий большого внимания этап лечения. На данный момент стандарты профилактики или лечения проявлений кожной токсичности отсутствуют и опираются на опубликованные в статьях клинические случаи и наблюдения. Очень важным для понимания является факт того, что лечение кожной токсичности необходимо, так как при его отсутствии возможно развитие распространенной суперинфекции, тяжелого жизнеугрожающего состояния и прерывание курса системной лекарственной противоопухолевой терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф., Жевак Т.Н. Гемобласты. Лейкозы лимфоидного происхождения // Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):457-470. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1620.
2. Шатохина Е.А., Круглова Е.С., Котенко Е.В. Кожная токсичность противоопухолевой терапии и способы ее коррекции // Физиотерапия, бальне-

## REFERENCES

1. Litvitsky P.F., Zhevak T.N. Hematological malignancies. Lymphocytic leukaemia. *Current Pediatrics (Moscow)*. 2016;15(5):457-470. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1620. (In Russ.)
2. Shatochina E.A., Kruglova L.S., Kotenko K.V. Cutaneous toxicity of antineoplastic therapy and approaches to its correction. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2016;15(4):185-

- ология и реабилитация. 2016;15(4):185-187. DOI: 10.18821/1681-34562016-15-4-185-187.
3. Потекаев Н., Трахтман П., Рассохина О. и др. Кожная токсичность химиотерапии и кожные проявления хронической реакции «Трансплантат против хозяина». Принципы немедикаментозной коррекции поражений кожи // Врач. 2017;8:8-14.
4. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию// Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;113s2:99-113.
5. Ткаченко Е.В., Аравийская Е.Р., Горбунова К.В. и др. Кожная токсичность как побочный эффект при использовании современных противоопухолевых препаратов: методическое пособие. СПб., 2019. С. 8–35.
6. Каспаров Б.С., Рогачев М.В., Беляев А.М. и др. Амбулаторная онкология. Практические аспекты: учеб. пособие. СПб.: НП-Принт, 2020. Ч. 2. С. 58–75.
7. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Полькин В.В. и др. Кожная токсичность при таргетной терапии злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 2022;68(5):539-547. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-539-547.
8. Миченко А.В., Круглова Л.С., Орлова К.В. и др. Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения // Эффективная фармакотерапия. 2022;18(17):26-34. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-26-34.
9. Дерматологические реакции при проведении противоопухолевой терапии: клинические рекомендации/ Российское общество клинической онкологии. 2021. 45 с. URL: [https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological\\_reactions.pdf](https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological_reactions.pdf) (дата обращения: 21.04.2025)
10. Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl // Гематология и трансфузиология. 2020;65(2):154-173. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173.
11. Li Y., Ming Y., Fu R. et al. The pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of CAR-T cell therapy-related adverse reactions // Front. Pharmacol. 2022;13:1-26. DOI: 10.3389/fphar.2022.950923.
12. Robak E., Jesionek-Kupnicka D., Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia // Ann. Hematol. 2021;100(3):615-625. DOI: 10.1007/s00277-020-04349-z.
13. Momin Z.K., Alame A., Vandergriff T. et al. Diffuse purpuric eruption in a patient with acute myeloid leukemia // JAAD Case Rep. 2023;41:98-101. DOI: 10.1016/j.jdcr.2023.09.007.
14. Gaurav V., Lal A., Manandhar K. et al. Ara-C face: A malar rash // CosmoDerma. 2024;4:58. DOI: 10.25259/CSDM\_47\_2024.
15. Пospelova T.I., Skvortzova N.V., Nechunaeva I.N. Results of multiple myeloma treatment with Bortezomib. *Oncohematology*. 2009;4(2):35-41. DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-2-35-41. (In Russ.)
16. Valiev T.T. Mabthera (rituximab) in the treatment of prognostically unfavorable variants of B-cell lymphomas in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;3:42-58. (In Russ.)
17. DOI: 10.18821/1681-34562016-15-4-185-187. (In Russ.)
3. Potekaev N., Trakhtman P., Rassokhina O. et al. Skin toxicity of chemotherapy and cutaneous manifestations of chronic graft versus host reaction. The principles of non-drug correction of skin lesions. *Vrach*. 2017;8:8-14. (In Russ.)
4. Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Recommendations for pharmaceutical treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor therapy. *Malignant Tumors. Recommendations of the RUSSCO*. 2021;113s2:99-113. (In Russ.)
5. Tkachenko E.V., Aravijskaya E.R., Gorbunova K.V. et al. (2019). Skin Toxicity as a Side Effect of Modern Antitumor Drugs: A Study Guide. St. Petersburg. P. 8–35. (In Russ.)
6. Kasparov B.S., Rogachev M.V., Belyaev A.M. et al. (2020). Outpatient Oncology. Practical Aspects: A Textbook. St. Petersburg. Pt. 2. P. 58–75. (In Russ.)
7. Borodavina E.V., Isaev P.A., Polkin V.V. et al. Cutaneous toxicity of the targeted therapy of malignant neoplasms. *Problems in Oncology*. 2022;68(5):539-547. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-539-547. (In Russ.)
8. Michenko A.V., Kruglova L.S., Orlova K.V. et al. Itching and other manifestations of cutaneous toxicity in patients with melanoma on the background of therapy with BRAF and MEK inhibitors: a review of clinical guidelines on management tactics. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(17):26-34. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-26-34. (In Russ.)
9. Dermatological reactions during antitumor therapy: clinical guidelines/ Russian Society of Clinical Oncology. 2021. 45 p. URL: [https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological\\_reactions.pdf](https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological_reactions.pdf) (accessed 21.04.2025)
10. Shatokhina E.A., Turkina A.G., Kruglova L.S. Dermatologic adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2020;65(2):154-173. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173. (In Russ.)
11. Li Y., Ming Y., Fu R. et al. The pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of CAR-T cell therapy-related adverse reactions. *Front. Pharmacol*. 2022;13:1-26. DOI: 10.3389/fphar.2022.950923.
12. Robak E., Jesionek-Kupnicka D., Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia. *Ann. Hematol*. 2021;100(3):615-625. DOI: 10.1007/s00277-020-04349-z.
13. Momin Z.K., Alame A., Vandergriff T. et al. Diffuse purpuric eruption in a patient with acute myeloid leukemia. *JAAD Case Rep*. 2023;41:98-101. DOI: 10.1016/j.jdcr.2023.09.007.
14. Gaurav V., Lal A., Manandhar K. et al. Ara-C face: A malar rash. *CosmoDerma*. 2024;4:58. DOI: 10.25259/CSDM\_47\_2024.
15. Pospelova T.I., Skvortzova N.V., Nechunaeva I.N. Results of multiple myeloma treatment with Bortezomib. *Oncohematology*. 2009;4(2):35-41. DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-2-35-41. (In Russ.)
16. Valiev T.T. Mabthera (rituximab) in the treatment of prognostically unfavorable variants of B-cell lymphomas in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;3:42-58. (In Russ.)



16. Валиев Т.Т. Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей // Эффективная фармакотерапия. 2010;3:42-58.
17. Morozova E., Teplyuk N., Grabovskaya O. et al. A case of polymorphic dermal angitis in a B-cell chronic lymphocytic leukemia patient during rituximab therapy // *Anti-Cancer Drugs*. 2022;33(1):e776-e780. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001193.
18. Малова М.Д., Михайлова С.Н., Бельшева Т.С. Высокодозный метотрексат в детской онкогематологии: вопросы токсичности терапии // Вестник гематологии. 2023;19(3):22-27.
19. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: руководство для врачей. М.: МИА, 2003. 909 с.
20. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation* / eds. K. Atkinson, R. Champlin, J. Ritz et al. UK: Cambridge university press, 2003. 2000 p.
21. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010;11(3):192-202.
22. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2021;32(2):157-170. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.
17. Morozova E., Teplyuk N., Grabovskaya O. et al. A case of polymorphic dermal angitis in a B-cell chronic lymphocytic leukemia patient during rituximab therapy. *Anti-Cancer Drugs*. 2022;33(1):e776-e780. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001193.
18. Malova M.D., Mikhailova S.N., Belysheva T.S. High-dosed Methotrexate in pediatric oncohematology: issues of toxicity of therapy. *Bulletin of Hematology*. 2023;19(3):22-27. (In Russ.)
19. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. (2003). *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Guide for Physicians*. Moscow. 909 p. (In Russ.)
20. Atkinson K., Champlin R., Ritz J. et al. (eds.) *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. UK: Cambridge university press, 2003. 2000 p.
21. Chubenko V.A. Complications of targeted therapy. *Practical Oncology*. 2010;11(3):192-202. (In Russ.)
22. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2021;32(2):157-170. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.

## ABOUT THE AUTHORS

**Regina V. German** – Post-graduate Student, Senior Laboratory Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0008-0462-8109.

**Tatiana B. Reshetnikova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6156-0875.

**Olga B. Nemchaninova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

**Evgeniy N. Makhnovets** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1324-0113.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Герман Регина Валерьевна** – аспирант, старший лаборант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0008-0462-8109.

**Решетникова Татьяна Борисовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6156-0875.

**Немчанинова Ольга Борисовна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

**Махновец Евгений Николаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1324-0113.

## Аудиовизуальная и магнитная стимуляция головного мозга в реабилитации постинсультных когнитивных нарушений (обзор литературы)

В.А. Дробышев<sup>1</sup>, Л.А. Щепанкевич<sup>1</sup>, Д.В. Белик<sup>2</sup>, А.В. Шекалов<sup>2</sup>, С.Г. Абрамович<sup>3</sup>,  
Л.Г. Агасаров<sup>4</sup>, Л.А. Шпагина<sup>1</sup>, М.С. Пономарева<sup>1</sup>, С.А. Кармановская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ЗАО «Сибирский научно-исследовательский и испытательный центр медицинской техники», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

Инсульт представляет собой актуальную медицинскую проблему, приводящую к значительным социально-экономическим потерям. Постинсультные когнитивные нарушения отрицательно влияют на результаты реабилитации, увеличивают вероятность повторного инсульта и преждевременной смерти. В борьбе с постинсультными нарушениями когнитивных функций значимое место отводится использованию неинвазивных стимуляторов мозга физической природы – аудиовизуальной стимуляции головного мозга (ГМ), транскраниальной магнитной стимуляции и транскраниальной электрической стимуляции постоянным или импульсным токами. Механизм аудиовизуального воздействия на состояние ГМ обусловлен формированием доминирующего ритма электрокортикальной активности, биологические эффекты слабых магнитных полей определяются химическими процессами, ответственными за ферментативный синтез ДНК, способный стимулировать процессы нейропластичности у перенесших инсульт пациентов и влиять на состояние когнитивных функций. Наиболее перспективными в лечении постинсультных когнитивных нарушений считаются современные направления транскраниальной магнитостимуляции (ТМС): высокочастотной или низкочастотной ритмической ТМС, прерывистой тета-импульсной стимуляции, продемонстрировавшие безопасность и эффективность. В комплексе реабилитационных программ для восстановления постинсультного когнитивного дефицита в последние годы широко используются мультимодальные воздействия, включающие физические упражнения, ходьбу, когнитивные и аэробные тренировки.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что включение транскраниальной низко- и высокоинтенсивной импульсной магнитотерапии, аудиовизуальной стимуляции структур ГМ в реабилитационные комплексы пациентов с последствиями ишемических инсультов способствует улучшению внимания, речи, гнозиса, отсроченной памяти и ориентации, повышают функциональный уровень ЦНС.

**Ключевые слова:** аудиовизуальная стимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, электроэнцефалограмма, альфа-ритм, тета-ритм, ишемический инсульт, когнитивные нарушения, полимодальная стимуляция.

**Образец цитирования:** Дробышев В.А., Щепанкевич Л.А., Белик Д.В., Шекалов А.В., Абрамович С.Г., Агасаров Л.Г., Шпагина Л.А., Пономарева М.С., Кармановская С.А. Аудиовизуальная и магнитная стимуляция головного мозга в реабилитации постинсультных когнитивных нарушений (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):109-127. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-109-127

Поступила в редакцию 12.07.2025  
Прошла рецензирование 21.07.2025  
Принята к публикации 05.08.2025

Автор, ответственный за переписку  
Дробышев Виктор Анатольевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: doctorvik@yandex.ru

Received 12.07.2025  
Revised 21.07.2025  
Accepted 05.08.2025

Corresponding author  
Viktor A. Drobyshev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: doctorvik@yandex.ru

## Audiovisual and magnetic brain stimulation in rehabilitation of post-stroke cognitive impairment (literature review)

V.A. Drobyshev<sup>1</sup>, L.A. Shchepankevich<sup>1</sup>, D.V. Belik<sup>2</sup>, A.V. Shekalov<sup>2</sup>, S.G. Abramovich<sup>3</sup>, L.G. Agasarov<sup>4</sup>, L.A. Shpagina<sup>1</sup>, M.S. Ponomareva<sup>1</sup>, S.A. Karmanovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian Scientific-Research and Test Centre for Biomedical Engineering, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Stroke is a pressing medical problem that causes significant socio-economic losses. Post-stroke cognitive impairment negatively affects rehabilitation outcomes, increases the likelihood of recurrent stroke and premature death. In the management of post-stroke cognitive impairment, significant attention is paid to the use of non-invasive physical brain stimulation – audiovisual stimulation, transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct or alternating current electrical stimulation. The mechanism of audiovisual impact on the state of the brain is due to the formation of a dominant rhythm of electrocortical activity, the biological effects of weak magnetic fields are determined by chemical processes responsible for enzymatic DNA synthesis, which can stimulate processes of neuroplasticity in stroke patients and affect the cognitive functions. The most promising in the treatment of post-stroke cognitive impairment are considered to be modern directions of TMS: high-frequency or low-frequency repetitive TMS (rTMS), intermittent theta pulse stimulation, which have demonstrated safety and effectiveness. In recent years, in the set of rehabilitation programs for the recovery of post-stroke cognitive deficit multimodal interventions have been widely used, including physical exercises, walking, cognitive and aerobic training.

The data presented in the review indicate that the inclusion of transcranial low- and high-intensity pulsed magnetic field therapy, audiovisual stimulation of brain structures into rehabilitation programs for post-ischemic stroke patients contributes to the improvement of attention, speech, gnosis, delayed memory and orientation, and increases the functional level of the central nervous system.

**Keywords:** audiovisual stimulation, transcranial magnetic stimulation, electroencephalogram, alpha rhythm, theta rhythm, ischemic stroke, cognitive impairment, multimodal stimulation.

**Citation example:** Drobyshev V.A., Shchepankevich L.A., Belik D.V., Shekalov A.V., Abramovich S.G., Agasarov L.G., Shpagina L.A., Ponomareva M.S., Karmanovskaya S.A. Audiovisual and magnetic brain stimulation in rehabilitation of post-stroke cognitive impairment (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):109-127. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-109-127

Инсульт представляет собой актуальную медико-социальную проблему, ведущую к инвалидизации пациентов и высоким социально-экономическим затратам [1]. Внимание специалистов по медицинской реабилитации направлено преимущественно на восстановление функции передвижения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), и борьбу с такими выраженными формами когнитивного дефицита, как деменция или тяжелая афазия [2].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме субъективных когнитивных нарушений (КН), когда активные жалобы пациентов когнитивного характера не согласуются с нали-

Stroke is a pressing medical and social problem that leads to patient disability and high socio-economic losses [1]. The attention of medical rehabilitation specialists is directed primarily at recovery of mobility of patients after an acute cerebrovascular accident (ACVA) and combating such severe forms of cognitive deficit as dementia or severe aphasia [2].

In recent years, much attention has been paid to the problem of subjective cognitive impairment (CI) when active complaints of patients concerning cognitive functions disagree with the presence of serious deviations from the standards for the corresponding age and level of education revealed during a neuropsychological examination [3]. In a significant per-

чию серьезных отклонений от принятых для соответствующего возраста и уровня образования нормативов при нейропсихологическом исследовании [3]. В основе субъективных КН в значительном проценте случаев лежат расстройства тревожно-депрессивного спектра, своевременная коррекция которых может способствовать предупреждению дальнейшего нарастания когнитивного дефицита и улучшению прогноза исхода заболевания [4].

Постинсультные КН отрицательно влияют на результаты реабилитации, ухудшая исходы восстановления двигательных функций, уменьшают приверженность больных к длительным лечебным мероприятиям, снижают качество жизни пациента и его родственников, увеличивают вероятность повторного инсульта и преждевременной смерти [5].

Основой для коррекции когнитивного дефекта является пластичность ГМ (ГМ), которая обеспечивает компенсацию структурных и функциональных расстройств [6]. Существует потенциальная возможность спонтанного восстановления когнитивных функций, активация которого достигается когнитивной реабилитацией (КР) [2].

Технологии КР базируются на работах А.Р. Лурия, посвященных организации высших мозговых функций, основанной на интегративных связях трех блоков мозга, при этом каждая функциональная система непрерывно взаимодействует с другими системами и дестабилизируется в случае «поломки» одного из звеньев цепи [7].

Основными стратегиями КР признаны: содействие естественному восстановлению психических функций; восстановительные тренировки как отдельных когнитивных функций, так и прежних повседневных навыков; обучение больных стратегиям компенсации дефицита отдельных когнитивных функций и ограничений повседневной активности; использование внешних компенсаторных устройств и посторонней помощи; реорганизация и структурирование внешней среды [2].

Для улучшения когнитивных функций пациентов с последствиями ОНМК возможно использовать как лекарственные средства, так и немедикаментозные подходы, среди которых значимое место отводится использованию физических факторов – неинвазивных стимуляторов мозга (НИСМ) [8]. Наиболее эффективными НИСМ считаются ритмические сенсорные воздействия (акустическая, визуальная и аудиовизуальная стимуляция), транскраниальная магнитная стимуляция и транскраниальная электрическая сти-

муляция. Процент случаев, тревожащий спектр расстройств подчеркивает субъективный КН, следовательно, их своевременная коррекция может помочь предотвратить дальнейшее увеличение когнитивного дефицита и улучшить прогноз заболевания [4].

Постинсультный КН негативно влияет на результаты реабилитации, ухудшая исход восстановления двигательных функций, снижая приверженность пациентов к длительному лечению, негативно влияя на качество жизни пациента и его родственников, а также на увеличивая вероятность повторного инсульта и преждевременной смерти [5].

Основой для коррекции когнитивных дефектов является пластичность, которая обеспечивает компенсацию структурных и функциональных расстройств [6]. Существует потенциал для спонтанного восстановления когнитивных функций, который достигается через когнитивную реабилитацию (КР) [2].

КР технологии основаны на работах А.Р. Лурия, посвященных организации высших мозговых функций, основанной на интегративных связях трех блоков мозга, и каждая функциональная система непрерывно взаимодействует с другими системами и дестабилизируется, если один из звеньев цепи сломан [7].

Основными стратегиями КР признаны: содействие естественному восстановлению когнитивных функций; тренировка восстановления как отдельных когнитивных функций, так и прежних повседневных навыков; обучение пациентов стратегиям компенсации дефицита отдельных когнитивных функций и ограничений повседневной активности; использование внешних компенсаторных устройств и посторонней помощи; реорганизация и структурирование внешней среды [2].

Для улучшения когнитивных функций пациентов с последствиями АСВ, возможно использовать как фармакологические, так и нефармакологические подходы, среди которых особое место отводится использованию физических факторов – неинвазивной стимуляции мозга [8]. Наиболее эффективными являются повторные сенсорные эффекты (акустическая, визуальная и аудиовизуальная стимуляция), транскраниальная магнитная стимуляция и транскраниальная прямая и переменная электрическая стимуляция токами [9].

Во время аудиовизуальной стимуляции (АВС) мозга, свет и звуковые сигналы реализуются через визуальную и слуховую обработку, с вовлечением мозговых структур (коры, лимбической и ретикулярной формации) в процесс, что косвенно влияет на нейрогуморальную регуляцию индивидуума [10]. Транскраниальное воздействие низкой частоты импульсного магнитного поля определяет скачок в концентрации ионов водорода в мембране митохондрий, который используется нервной клеткой для синтеза АТФ, что впоследствии активирует вазоактивную реак-



муляция постоянным или импульсным токами [9].

При проведении аудиовизуальной стимуляции (АВС) ГМ световые и звуковые сигналы реализуются через зрительный и слуховой анализаторы, с вовлечением в процесс структур ГМ (корковых, лимбических и ретикулярной формации), что косвенно влияет на нейрогуморальную регуляцию индивидуума [10]. Транскраниальное воздействие низкоинтенсивного импульсного магнитного поля определяет скачок концентрации ионов водорода в мембране митохондрий, который используется нервной клеткой для синтеза АТФ, что в последующем активирует вазоактивные реакции микроциркуляторного русла и стимулирует процессы нейропластичности [11].

Основанием для применения слуховых ритмических стимулов в коррекции постинсультных КН являются данные о возможности формирования с помощью бинауральных ритмов электрокортикальной активности, позволяющей изменять состояние сознания [12]. Так, бинауральные ритмы с частотой биений, соответствующей частоте альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ), способны усиливать выраженность биоэлектрической активности ГМ при состоянии спокойного бодрствования, а бинауральные биения в бета-диапазоне ассоциируются с повышенной сосредоточенностью и бодрствованием, а также улучшением памяти [13].

V. Gkolias et al. (2020) у пациентов с субклиническими проявлениями инсомнии под влиянием бинауральной аудиостимуляции, при частоте колебаний до 1500 Гц и кратности гармонического звука в диапазоне от 200 до 1500 Гц, со стандартной для всех больных громкостью и продолжительностью аудиовоздействий была установлена значительная перестройка биоэлектрической активности мозга, которая влияет на клиническую картину заболевания [14]. В ответ на звуковые гармоники у пациентов с эпизодами инсомнии имело место улучшение состояния после каждого сеанса.

Фотостимуляция ритмическими цветоимпульсными сигналами имеет целью через зрительный анализатор вызвать изменения в биоритмах ГМ и модулировать мозговую активность [15]. Вышеуказанное подтверждается исследованием М.В. Яценко, Н.З. Кайгородовой (2019), которые продемонстрировали оптимизирующее влияние фотостимуляции зеленым, синим и красным цветом при частоте 10 Гц на функциональное состояние ГМ испытуемых, что привело к повышению эффективности их целенаправлен-

tions in the microcirculatory bed and stimulates neuroplasticity processes [11].

The basis for the use of rhythmic auditory stimuli in the correction of post-stroke CI is the data on the possibility of forming electrocortical activity with the help of binaural beats, which allows changing the state of consciousness [12]. Thus, binaural beats with a frequency corresponding to the electroencephalogram (EEG) alpha rhythm are capable of enhancing the expression of the cerebral cortex bioelectrical activity in a state of quiet vigilance, and binaural beats in the beta range are associated with the increased concentration and vigilance, as well as improved memory [13].

Gkolias et al. (2020) in patients with subclinical insomnia under the influence of auditory binaural beats, at an oscillation frequency of up to 1500 Hz and a harmonic sound frequency in the range from 200 to 1500 Hz, with a standard volume and duration of acoustic effects for all patients, a significant restructuring of the brain bioelectrical activity was established, which affects the clinical picture of the disease [14]. In response to sound harmonics, patients with episodes of insomnia showed an improvement in their condition after each session.

Visual stimulation through flickering light is aimed at causing changes in brain rhythms and modulating brain activity through visual processing [15]. The above mentioned is confirmed by a study of Yatsenko, Kaigorodova (2019), who demonstrated the positive effect of photochromostimulation with green, blue and red colors at a frequency of 10 Hz on the functional state of the brain of the subjects, which led to an increase in the efficiency of their intentional movements, i.e. the person better controlled and managed his body compared to the state when stimulation was not carried out. A more significant improvement in motor coordination was observed when using green color for these purposes [16].

The mechanism of audiovisual effect on the brain is due to the formation of a dominant rhythm of electrocortical activity, an important aspect of which are oscillatory patterns that have similar periodic effects, rhythmic sequences of auditory and visual stimulating events that improve the processing of subsequent stimuli, forming the essential core for perception and attention [17].

It is known that a well-defined EEG alpha rhythm is an indicator of rest and relaxation, and its suppression develops with increased attention, while sharper shifts towards activation are accompanied by the predominance of high-frequency rhythms of the EEG – beta and gamma, also associated with cogni-

ных движений, т.е. человек лучше контролировал и управлял своим телом по сравнению с состоянием, когда стимуляция не проводилась. Более значимое улучшение координации движений наблюдалось при использовании для этих целей зеленого цвета [16].

Механизм аудиовизуального воздействия на состояние ГМ обусловлен формированием доминирующего ритма электрокортикальной активности, важным аспектом которой выступают колебательные паттерны, имеющие сходные периодические эффекты, ритмичные последовательности аудио- и фотостимулирующих событий, которые улучшают обработку последующих стимулов, составляя фундаментальную основу восприятия и внимания [17].

Известно, что хорошо выраженный альфа-ритм ЭЭГ является показателем покоя и расслабления, а его угнетение развивается при усилении внимания, тогда как более резкие сдвиги в сторону активации сопровождаются преобладанием высокочастотных составляющих ЭЭГ – бета- и гамма-ритма, также связанными с когнитивными процессами (распознаванием стимула, семантическими операциями и др.) [18]. Снижение уровня активации сопровождается ослаблением высокочастотных составляющих спектра ЭЭГ и ростом амплитуды более медленных волн – тета и дельта, регистрируемых при когнитивной деятельности. Данный эффект связывают с увеличением «внутренней концентрации», отключением внимания от внешней среды, обусловленным активацией кортикальных проекций на таламус, вследствие чего связь коры с окружающей средой тормозится [19]. Таким образом, с понижением уровня бодрствования происходит реорганизация корково-подкорковых интегративных взаимодействий с последующим изменением дистантных взаимодействий различных зон коры [20].

Подтверждением являются данные, полученные Д.В. Беликом и соавт. (2015), которые с помощью блока генераторов технической системы подавали на испытуемых бинауральные звуковые и бинокулярные цветовые воздействия инфразвукового диапазона, относительно замедленного в таблице  $\beta$ -ритма конкретного испытуемого [21]. Авторы выявили, что максимальное стимулирование ГМ достигается при разнице частот аудио- и световоздействий, равной частоте бета-ритма со значениями 17,9, 18,2, 17,2 и 16,9 Гц, при зеленом, красном и синем цветах воздействия. В ходе экспериментов с альфа-ритмом максимальная активность ГМ была зарегистрирована

во время процессов (recognition of stimuli, semantic operations, etc.) [18]. A decrease in the activation level is accompanied by a weakening in the high-frequency constituents of the EEG spectrum and an increase in the range of slower waves – theta and delta, recorded during cognitive activity. This effect is associated with an increase in “internal concentration”, disengagement of attention from the environment, associated with the activation of cortical projections to the thalamus, as a result of which the connection communication of the cortex with the environment is inhibited [19]. Thus, with a decrease in the level of vigilance, a reorganization of cortical-subcortical integrative interactions occurs, followed by a change in the distant interactions of various areas of the cortex [20].

This is confirmed by the data obtained by Belik et al. (2015), who, using a generator unit of the technical system, applied binaural auditory and binocular visual stimuli of the infrasound range to the subjects, relative to the beta rhythm measured for the each specific subject [21]. The authors found that maximum stimulation of the brain is achieved with a difference in the frequencies of auditory and visual stimuli equal to the beta rhythm values of 17,9, 18,2, 17,2 and 16,9 Hz, with green, red and blue colors of stimulation. During the alpha rhythm experiments, maximum brain activity was recorded for visual stimulation with a gradual frequency shift to 1 and 2 Hz and a predominance of red color – for both alpha and beta stimulation.

Unidirectional effects were obtained by Khaervarina et al. (2019) during 10 sessions of audiovisual stimulation of athletes according to the alpha/theta relaxation program, lasting 24 min, at a frequency of 8–28 Hz, which increased the subjects' psychophysiological resistance to physical exertion and contributed to an increase in performance [22].

Correction of functional state of the body amid even a single AVS session was shown by Sysoeva et al. (2018): a 15-minute session was performed, during which the beta band frequencies moved to the theta band frequencies and then continued in the delta band [23]. The authors found that after a single 15-minute AVS session, the alpha rhythm power in the frontal, anterior parietal and occipital leads of the right and left hemispheres increased, the EEG beta and delta rhythm power, as well as the vagosympathetic balance coefficient calculated per results of the assessment of the electrocardiogram intervals, decreased. These changes characterized the optimization of the functional system of the body and contributed to the accelerated recovery of the subjects' performance.

стрирована при цветостимуляции с постепенным сдвигом частоты до 1 и 2 Гц и преобладанием красного цвета – как для альфа-, так и для бета-стимуляции.

Однонаправленные эффекты были получены А.Ф. Хаервариной и соавт. (2019) в течение 10 сеансов аудиовизуальной стимуляции ГМ спортсменов по программе альфа/тета-расслабление, продолжительностью 24 мин, при частоте 8–28 Гц, что повышало у испытуемых психофизиологическую устойчивость к физическим нагрузкам, способствовало повышению работоспособности [22].

Коррекция функционального состояния организма под влиянием даже однократного сеанса АВС показана В.Н. Сысоевой и соавт. (2018): проводилась сессия продолжительностью 15 мин, в ходе которой бета-частотный диапазон переходил до тета-частот и далее продолжался в дельта-диапазоне [23]. Авторы установили, что после однократного 15-минутного сеанса АВС возрастало значение мощности  $\alpha$ -ритма во фронтальных, переднетеменных и окципитальных отведениях правого и левого полушарий мозга, снижались показатели мощности бета- и дельта-ритмов ЭЭГ, а также коэффициент вагосимпатического баланса, рассчитанный по результатам кардиоинтервалометрии. Указанные изменения характеризовали оптимизацию функциональной системы организма и способствовали ускоренному восстановлению работоспособности испытуемых.

В настоящее время имеется опыт использования мультимодального влияния с использованием комплексных реабилитационных методик при восстановлении не только двигательных функций, но и когнитивного дефицита у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, включающий физические упражнения, ходьбу, когнитивные и аэробные тренировки [24]. Мультимодальное воздействие, при сочетании традиционных и современных высокотехнологичных методов лечения, может оказать эффективное влияние на коррекцию КН. Так, Л.А. Черевашенко и соавт. (2012) использовали у пациентов с хронической дисциркуляторной энцефалопатией I стадии в ходе 21-дневного курса санаторно-курортного лечения, включавшего климатотерапию, лечебную физкультуру, массаж шейно-воротниковой области, 10 бальнеотерапевтических процедур – радоновые ванны с концентрацией 1,5 кБк/л (40 нКи/л), температурой 37 °С, экспозицией 10–15 мин, частотой 3–4 раза в неделю, ежедневные процедуры цве-

Currently, there is experience in using multimodal interventions in combined rehabilitation methods in the recovery of both motor functions and cognitive deficit in patients with cerebrovascular diseases, including physical exercise, walking, cognitive and aerobic training [24]. Multimodal intervention with a combination of traditional and modern high-tech treatments, can have a positive effect on the correction of CI. Thus, Cherevaschenko et al. (2012) used in patients with stage I chronic vascular encephalopathy during a 21-day course of health resort treatment, including climatotherapy, physical therapy, back and neck massage, 10 balneotherapeutic procedures – radon baths with a concentration of 1,5 kBq/l, temperature 37°C, exposure time 10–15 min, 3–4 times per week, daily color therapy procedures, up to 10 sessions per course [25]. After combined treatment, including radon baths and color therapy, positive dynamics in impaired cognitive functions were noted. In particular, according to the Luria's test, an improvement of memory function occurred in 77,8% of patients (the volume of direct and indirect reproduction was 6,3 and 6,1 words, respectively, which significantly differed from the baseline values and indicated an improvement in short- and long-term memory of patients, as well as in concentration and attention). The average time to complete a task for one Schulte table significantly decreased in 68% of patients and was 40–45 s ( $p < 0,05$ ), indicating an increase in the volume of voluntary attention, its distribution and switching, and an improvement in concentration. When assessing anxiety level using the Spielberger-Khanin test, the indicators of trait anxiety changed insignificantly, while the score on state anxiety scale decreased ( $p < 0,05$ ).

The works of foreign researchers show the prospect of using audiovisual stimulation as a possible method for management of emotional burnout [26]. In an online survey conducted among 393 participants in a cross-sectional study, using multiple regression analysis, the authors were able to reveal positive correlations between audiovisual stimulation and mental health, burnout and work engagement. Based on the results of the study, it was concluded that audiovisual stimulation may be a promising method for improving mental health.

Horwitz et al. (2019) investigated the association between intelligence and the brain response to passive audiovisual stimulation in terms of changes in neurocognitive function [27]. The authors showed that the power of the brain response to visual stimulation and combined audiovisual stimulation was significantly associated with intelligence. It was also



терапии, до 10 сеансов на курс [25]. После комплексного лечения, включающего радоновые ванны и цветотерапию, отмечена положительная динамика нарушенных когнитивных функций. В частности, по данным теста А.Р. Лурия, улучшение мнестических процессов наступило у 77,8 % больных (объем непосредственного и опосредованного воспроизведения составлял 6,3 и 6,1 слова соответственно, что значимо отличалось от исходных значений и свидетельствовало об улучшении кратковременной и долговременной памяти пациентов, улучшении процессов сосредоточения и внимания). Среднее время выполнения задания по одной таблице Шульте достоверно снизилось у 68 % больных и составило 40–45 с ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об увеличении объема произвольного внимания, его распределения и переключения, улучшении процессов концентрации. При оценке выраженности тревожных проявлений по тесту Спилбергера – Ханина показатели личностной тревожности изменились незначительно, тогда как значения по шкале реактивной тревожности снизились ( $p < 0,05$ ).

В работах зарубежных исследователей показана перспектива использования аудиовизуальной стимуляции как возможной методики коррекции эмоционального выгорания [26]. В онлайн-опросе, проведенном среди 393 участников кросс-секционного исследования, используя множественный регрессионный анализ, авторы смогли выявить положительные связи между аудиовизуальной стимуляцией и психическим здоровьем, выгоранием и вовлеченностью в работу. По результатам исследования было сделано заключение, что аудиовизуальная стимуляция может представлять собой многообещающую методику улучшения психического здоровья.

А. Horwitz et al. (2019) исследовали связь между интеллектом и реакцией мозга на пассивную аудиовизуальную стимуляцию в плане изменений нейрокогнитивной функции [27]. Авторами показано, что мощность ответной реакции ГМ на визуальную стимуляцию и комбинированную аудиовизуальную стимуляцию в значительной степени связана с интеллектом. Также было обнаружено, что показатели интеллекта, измеренные в разные периоды жизни (детство, юность, средний и поздний возраст), также коррелируют с показателем силы ответной реакции ГМ на стимуляцию физическими факторами, полученным в ходе исследования.

Адекватная ранняя нейрореабилитация улучшает течение ишемического инсульта, способ-

found that intelligence scores measured at different periods of life (childhood, adolescence, and late midlife) also correlated with the power of the brain response to stimulation by physical factors obtained during the study.

Appropriate early neurorehabilitation improves the course of ischemic stroke, promotes better adaptation of patients to the consequences of the disease, reduces the severity of clinical and functional disorders and improves the quality of life [28]. This determines the search for and implementation of new low-cost technologies that can improve the effectiveness of treatment of CI in post-stroke patients.

The most informative parameters that provide the interpretation of the results of AVS of brain structures are those reflecting changes in a neurological parameters, the EEG power spectrum and the effective relationship between the cortical areas responsible for memory function and other indices of the cognitive status of patients [29].

The results of AVS of the brain in the context of cognitive rehabilitation of elderly patients following primary and recurrent ischemic stroke are presented Makarov et al. (2016): in patients in the early and late recovery period of ischemic stroke, the effectiveness of sessions with a neuropsychologist (1<sup>st</sup> subgroup) was compared, as well as a combination of neuropsychologist-guided training sessions and 10 daily photochromotherapeutic procedures with exposure orbital area for 5 min and collar area for 10 min, in a continuous exposure mode, radiation intensity of 100%, mean wavelength of electromagnetic radiation  $540 \pm 20$  nm (green spectrum) – 2<sup>nd</sup> subgroup [30]. Patients of the 3<sup>rd</sup> subgroup, in addition to neuropsychological correction and photochromotherapy, received 10 daily procedures of transcranial electromagnetic stimulation using an AMO-ATOS-E device with a frequency of 10–12 Hz, which corresponded to the reference values of the EEG alpha rhythm. When comparing the effectiveness of rehabilitation, significantly better results were found in the subgroups of physiotherapeutic procedures and neuropsychologist-guided training session ( $p < 0,05$  for the Mini-Mental State Examination (MMSE),  $p < 0,01$  for the Roshchina scale). The authors noted that by the end of the study, the increase in scores on all scales was the lowest in the subgroup where the cognitive rehabilitation was limited to sessions with a neuropsychologist, and the highest in patients who, in addition to neuropsychologist-guided training session, consistently received a course of photochromotherapy and transcranial electromagnetic stimulation (in particular, the gain rates for the Roshchina test in all three subgroups



ствуется лучшей адаптацией пациентов к последствиям заболевания, уменьшению выраженности клинических и функциональных нарушений и повышению качества жизни [28]. Указанное определяет поиск и внедрение новых мало затратных технологий, позволяющих повысить эффективность коррекции когнитивных нарушений у больных, перенесших мозговой инсульт.

Наиболее информативными параметрами, способствующими расшифровке результатов АВС структур ГМ, являются параметры, отражающие изменения неврологических показателей, спектральную мощность ЭЭГ и эффективную взаимосвязь между корковыми областями, ответственными за функционирование памяти и других показателей когнитивного статуса пациентов [29].

Результаты АВС ГМ в контексте когнитивной реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших первичный и повторный ишемический инсульт, представлены в работе А.О. Макарова и соавт. (2016): у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде ишемического инсульта сравнивали эффективность занятий с нейропсихологом (1-я подгруппа), а также комбинации работы с нейропсихологом и 10 ежедневных процедур фотохромотерапии с облучением области орбит глаз по 5 мин и «воротничковой» зоны – 10 мин, при непрерывном режиме воздействия, с интенсивностью излучения 100 %, средней длине волны электромагнитного излучения –  $540 \pm 20$  нм (зеленый спектр) – 2-я подгруппа [30]. Пациенты третьей подгруппы, помимо нейропсихологической коррекции и фотохромотерапии, получили 10 ежедневных процедур транскраниальной электромагнитной стимуляции аппаратом «АМО-АТОС-Э» с частотой 10–12 Гц, что соответствовало референсным значениям  $\alpha$ -ритма ЭЭГ. При сравнении эффективности реабилитации значимо лучшие результаты были выявлены в подгруппах пациентов, в которых наряду с нейропсихологической коррекцией выполнялись физиотерапевтические процедуры (достоверность для шкалы MMSE  $p < 0,05$ , для шкалы Рощиной  $p < 0,01$ ). Авторы отмечают, что к завершению исследования прирост баллов по всем шкалам оказался наименьшим в подгруппе, где объем когнитивной реабилитации был ограничен занятиями с нейропсихологом, и максимальным – у пациентов, которые, помимо нейропсихологической коррекции, последовательно получили курс фотохромотерапии и транскраниальной электромагнитной стимуляции (в частности, показатели прироста для теста Рощиной во всех трех подгруппах ста-

were statistically significantly different, and when comparing pairwise the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> subgroups, the significance level  $p$  was less than 0,05, and when comparing the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> subgroups, the degree of significance was higher:  $p < 0,01$ ). The MMSE-assessed cognitive status in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> subgroups by the end of the follow-up corresponded to the level of predemental disorders, and in the 3<sup>rd</sup> subgroup it reached the normal level.

The effectiveness of non-invasive brain stimulation (computer modality-specific stimulation of sensory brain areas) for the recovery of cognitive functions in post-stroke patients was demonstrated by Prokopenko et al. [31]. The researchers divided 58 middle-aged and elderly patients after ischemic stroke with mild cognitive deficit into two groups: in the control group ( $n = 27$ ), where only conventional rehabilitation methods were used, while in the main group ( $n = 31$ ) an additional rehabilitation training was carried out using the author's computer program stimulating the posterior, gnostic regions of the brain. Upon completion of the study, cognitive functions improved in both groups, but the subjects who had cognitive training had an advantage. In the main group, compared with the control group, there was an improvement in gnostic functions ( $p < 0,05$ ), as well as better score on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the "attention" ( $p < 0,001$ ) and "memory" ( $p < 0,05$ ) subscales, which had no direct association with the brain region that was the object of stimulation. In addition, in the main group, on the Frontal Assessment Battery (FAB), reflecting the state of the functions of the frontal-subcortical brain regions, after the course of rehabilitation training, there was a more significant dynamics in the performance of tasks characterizing both visual-spatial processes and the functions of the mediobasal temporal structures, as well as the involvement of subcortical-frontal connections of the brain. Thus, when conducting the MoCA testing, in the main group, compared with the control group, better results were achieved on the "attention" and "memory" subscales, which are not directly related to the stimulated brain regions. The effect of computer stimulation of the sensory brain areas extended to various brain regions, which led to an improvement both in visual-perceptual activity and in attention and auditory-verbal memory.

According to Isakova, Slyunkov (2020), multimodal stimulation (MMS) can be useful in correction of neurological deficit following stroke, including not only decreased limb strength, loss of balance, but also sensory, autonomic disorders, cognitive impairment and emotional-behavioral disorders [32].

тистически достоверно различались, причем при сопоставлении попарно 1-й и 2-й, 2-й и 3-й подгрупп имел место уровень значимости  $p < 0,05$ , а при сравнении 1-й и 3-й подгрупп степень достоверности была выше:  $p < 0,01$ ). Когнитивный статус, оцененный по шкале MMSE, в 1-й и 2-й подгруппах к завершению периода наблюдения соответствовал уровню преддементных нарушений, а в 3-й подгруппе достиг уровня нормы.

Эффективность применения НИСМ (компьютерная модально-специфическая стимуляция сенсорного блока мозга) для восстановления когнитивных функций у постинсультных больных показана С.В. Прокопенко и соавт. [31]. Исследователи распределили 58 больных среднего и пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, с умеренным когнитивным дефицитом на две группы: в контрольной группе ( $n = 27$ ) применяли только стандартные методы реабилитации, в основной группе ( $n = 31$ ) дополнительно проводили восстановительное обучение с использованием авторской компьютерной программы, стимулирующей задние, гностические отделы мозга. По завершению исследования когнитивные функции улучшились в обеих группах, но преимущество имели испытуемые, проходившие когнитивную тренировку. В основной группе, в сравнении с контрольной, отмечено улучшение гностических функций ( $p < 0,05$ ), а также лучшее выполнение заданий Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) по субшкалам «внимание» ( $p < 0,001$ ) и «память» ( $p < 0,05$ ), которые не имели прямой связи с областью мозга, являвшейся объектом стимуляции. Кроме того, в основной группе по шкале FAV, отражающей состояние функций лобно-подкорковых отделов мозга, после курса восстановительного обучения отмечалась более выраженная динамика в выполнении заданий, характеризующих как зрительно-пространственные процессы, так и функции медиобазальных височных отделов, а также заинтересованность подкорково-лобных связей ГМ. Так, при проведении теста MoCA в основной группе в сравнении с контрольной были достигнуты лучшие результаты по субшкалам «внимание» и «память», напрямую не связанным со стимулировавшейся областью мозга. Эффект компьютерной стимуляции сенсорных зон мозга распространялся на различные отделы ГМ, что приводило к улучшению не только зрительно-перцептивной деятельности, но и внимания и слухоречевой памяти.

По мнению Е.В. Исаковой, Е.В. Слюнькова (2020), мультимодальная стимуляция (ММС)

Patients diagnosed with ischemic stroke, for a period of 2 months to 2 years from the onset of the disease, who had post-stroke hemiparesis with a severity of 1 to 4 points, mainly in the upper limb, as well as mild-to-moderate CI, underwent two courses of treatment using the MMS program: training on an Exokist-2 hybrid assistive limb, cognitive training using visual material or a computer program, stabilometric platform biofeedback training and vibration therapy. Cognitive rehabilitation procedures, the duration of which was determined individually and averaged 20–30 min, were based on solving logical problems on counting, praxis, spatial and design thinking, and attention. The results obtained after a course of treatment using the MMS program demonstrated the effectiveness of the proposed approach in cognitive functions recovery and regressing emotional-behavioral disorders in post-stroke patients.

The biological effects of weak magnetic fields are induced by chemical processes involving radicals, ion-radicals and paramagnetic particles [33]. It is the ion-radical pairs, in which spin conversion is controlled by magnetic fields (both external and internal fields of magnetic nuclei), that are responsible for the enzymatic synthesis of DNA, which probably underlay regenerative processes, and in combination with high penetration into biological media, can stimulate neuroplasticity processes in patients with consequences of ACVA and indirectly affect cognitive functions [33]. The stimulating effect of pulsed electromagnetic fields on the anti-inflammatory cytokine IL-10 expression and a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , revealed by Chan et al. (2019) in human fibroblast-like cells [34], is relevant for recovery of the central nervous system in the acute period of ischemic stroke.

The effect of transcranial magnetic field exposure on the bioelectrical brain activity in patients with consequences of stroke has been studied in a number of studies and is also presented in clinical guidelines [35]. The authors present data on the use of transcranial magnetic therapy (TCMT) in patients in the early recovery period of ischemic stroke with a disease history of 1 to 5 months that showed significant positive dynamics in brain bioelectrical activity according to EEG data after the course of rehabilitation. Thus, the asymmetry coefficient after a course of TCMT decreased to 18,5% ( $p < 0,05$ ), the B/A ratio reflecting the tone of small- and medium-sized vessels, decreased by 1,3 times, while no significant changes were found in the placebo group. Initial disorders of orientation, speech perception, writing and reading, corresponding to mild dementia according to the

может быть полезна в коррекции неврологического дефицита после инсульта, включая не только снижение силы в конечностях, утрату равновесия, но также сенсорные, вегетативные нарушения, когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства [32]. Пациентам с диагнозом ишемического инсульта, сроком от 2 мес до 2 лет с момента развития заболевания, имевших постинсультный гемипарез с выраженностью от 1 до 4 баллов, преимущественно в верхней конечности, а также когнитивные нарушения со степенью выраженности от легкой до умеренной, были проведены два курса лечения с использованием программы ММС: занятия на комплексе «Экзокисть-2», когнитивные тренинги с использованием наглядного материала или компьютерной программы, стабилметрические тренировки на платформе с биологической обратной связью и вибротерапия. Процедуры когнитивной реабилитации, длительность которых определялась индивидуально и составляла в среднем 20–30 мин, основывались на решении пациентом логических задач на счет, праксис, пространственно-конструктивное мышление, внимание. Результаты, полученные после курса лечения с использованием программы ММС, продемонстрировали эффективность предложенного подхода в восстановлении когнитивных функций и регрессе эмоционально-поведенческих расстройств у пациентов с последствиями инсульта.

Биологические эффекты слабых магнитных полей обусловлены химическими процессами, в которых участвуют радикалы, ион-радикалы и парамагнитные частицы [33]. Именно ион-радикальные пары, в которых спиновая конверсия управляется магнитными полями (как внешними, так и внутренними полями магнитных ядер), ответственны за ферментативный синтез ДНК, который может лежать в основе регенерационных процессов, что, в сочетании с высокой проникающей способностью в биологические среды, может стимулировать процессы нейропластичности у пациентов с последствиями ОНМК и опосредованно влиять на когнитивные функции [33]. Актуальным для восстановления функционирования центральной нервной системы в остром периоде ишемического инсульта является стимулирующий эффект переменных магнитных полей в отношении экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10 и снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , выявленный А.К. Chan et al. (2019) в человеческих фибробластоподобных клетках [34].

MMSE, amid TCMT significantly improved in 41% ( $p < 0,05$ ) of patients in the main group, reaching the level of CI, while in the placebo group the number of such patients was 17% ( $p > 0,05$ ).

Gumárova et al. (2020) demonstrated the clinical efficacy of threshold-free low-frequency transcranial magnetic stimulation (ITCMS) (Almag-03 tool, Elamed, Russia) amid conventional therapy in patients 3–4 days after ischemic stroke (group 1) [36]. The inductor was placed on the patient's head; the input cables located in the occipital region and the outer inductors covered the frontal region. The working surface of the inductor marked N (north pole) faced the patient's scalp. The procedures were carried out according to program 1 (traveling magnetic field, excitation frequency by pulse train of 1–5 per second, pulse repetition frequency within a train of 7 per second, magnetic induction of 10 mT). The procedure duration was 10–20 min (once a day), the course was 8–10 procedures. The 2<sup>nd</sup> group included 45 patients who received standard therapy in accordance with the Procedures for Providing Medical Care to Patients with ACVA (drug therapy, exercise therapy, massage, occupational therapy), with the exception of ITCMS. When evaluating the results of the study, patients of the 1<sup>st</sup> group showed an increase in the linear blood flow velocity in the internal carotid artery on the affected side by 18,1% compared to the 2<sup>nd</sup> group ( $p = 0,042$ ); a significant increase in mobility in patients of the 1<sup>st</sup> group – by 42,1%, functional independence in daily living – by 38,1%, muscle strength – by 50%, which significantly differed from similar indicators in the 2<sup>nd</sup> group ( $p = 0,0005$ ). It should be noted that 60,8% of patients in the 1<sup>st</sup> group did not show any psychoemotional disturbances, absence of relevant symptoms of depression ( $p < 0,0001$ ); 89,3% of patients showed a significant improvement in sleep, mood and life activities, an increase in activities of daily living and quality of life by 57,9% compared with the 2<sup>nd</sup> group of patients ( $p = 0,006$ ).

Unidirectional results were obtained by Di Gregorio et al. (2021), who used a rehabilitation protocol based on a combination of brain stimulation and standard cognitive treatment during two consecutive courses with an interval of 3–4 months [37]. The protocol included repetitive transcranial magnetic stimulation for the left intact parietal cortex of patients, followed by visual scanning treatment. In the author's opinion, neuronal loss after stroke can promote to cognitive decline due to the functional deactivation of neuronal circuits reactivation of whom can contribute to recovery of cognitive functions. The use of inhibitory stimula-



Влияние транскраниального воздействия магнитных полей на биоэлектрическую активность ГМ у пациентов с последствиями ОНМК изучалось в ряде исследований, а также представлено в клинических рекомендациях [35]. Авторы приводят данные об использовании транскраниальной магнитотерапии (ТКМТ) у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с давностью заболевания от 1 до 5 мес с достижением, по завершении курса реабилитации, значимой положительной динамики биоэлектрической активности мозга по данным ЭЭГ. Так, коэффициент асимметрии после курса ТКМТ снизился до 18,5 % ( $p < 0,05$ ), показатель В/А, отражающий состояние тонуса сосудов мелкого и среднего калибра, уменьшился в 1,3 раза, тогда как в группе плацебо не было выявлено достоверных изменений. Исходные нарушения ориентации, восприятия речи, письма и чтения, соответствующие легкой степени деменции по шкале MMSE, на фоне ТКМТ достоверно улучшились у 41 % ( $p < 0,05$ ) больных основной группы, достигнув уровня легких когнитивных нарушений, тогда как в группе плацебо число таких больных составило 17 % ( $p > 0,05$ ).

Л.Ш. Гумаровой и соавт. (2020) показана клиническая эффективность «беспороговой» низкочастотной транскраниальной магнитной стимуляции (нТКМС) (аппарат Алмаг-03 («Еламед», Россия)) на фоне стандартной терапии у пациентов на 3–4-е сутки после ишемического инсульта (1-я группа) [36]. Индуктор («оголовье») размещали на голове пациента с расположением кабелей ввода в затылочной области и захватом крайними индукторами лобной части. Рабочая поверхность индуктора с маркировкой N (северный полюс) была обращена в сторону волосистой части головы пациента. Процедуры проводили по программе 1 (магнитное поле – бегущее, частота возбуждения пачками импульсов 1–5 имп./с, частота следования импульсов внутри пачки 7 имп./с, магнитная индукция 10 мТл). Продолжительность процедуры составила 10–20 мин (1 раз в день), курс 8–10 процедур. Во 2-ю группу включили 45 пациентов, которым проводили стандартную терапию в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи больным с ОНМК (медикаментозная терапия, лечебная физкультура, массаж, эрготерапия), за исключением нТКМС. При изучении результатов исследования у пациентов 1-й группы было выявлено повышение линейной скорости кровотока во внутренней сонной артерии на стороне очага на 18,1 % по сравнению со 2-й группой ( $p = 0,042$ );

tion for the left intact parietal cortex reduces the left hemisphere activation and recover the balance of interhemispheric activity. Thus, it can be said about clinical efficacy of the recovery effect of repetitive TMS (rTMS) on a more large stroke patients samples.

The opinion that TMS has the greatest potential for the treatment of CI is supported by Hernandez-Pavon, Harvey (2019), noting the importance of TMS for the clinical treatment of stroke and stroke-related disorders [38]. According to the authors, the anatomical target and stimulation parameters will differ for any clinical abnormality: fatigue, pain, cognitive or communicative dysfunction. Biomarkers can also be useful for identifying patients who have a more positive response to treatment in order to improve clinical decision-making. A combination with drugs or certain types of physiotherapy may be necessary to achieve the maximum effect. Combining calculated model values with magnetic resonance imaging and electroencephalography data of a specific patient allows localizing the electromagnetic effect and stimulating affected brain structures, which can ultimately help increase the effectiveness of the method and expand the indications for its use.

Akimzhanova et al. (2016) also emphasize that the most significant results are achieved in the rehabilitation of patients with cerebral stroke using high-intensity TMS [39]. The authors showed that the effect of high-frequency ( $>5$  Hz) TMS on the non-affected area, and low-frequency TMS ( $<1$  Hz) on the affected area of the hemisphere (in the projection of the motor cortex and central gyrus) in the early post-stroke recovery, 20 min once a day for 20 days, significantly improves orientation, memory, and speech ( $p = 0,007$ ).

Dionisio et al. (2018) note that the most promising in conducting the rTMS procedure is a 8-shaped inductor – it provides better localization of stimulating induced current with the diameter of the targeted area 5 cm, and the effective stimulation depth 5–5,5 cm (the maximum value of the induced current density in the gray matter 38,7 A/m<sup>2</sup>) [40].

Mamedova (2021) demonstrated the effect of repetitive transcranial and multilevel magnetic stimulation on CI in post-stroke patients [41]. The author's technique included multilevel magnetic stimulation in the 1<sup>st</sup> group of patients using a high-intensity pulsed magnetic field (2–2,2 T): level I – rTMS of the projections of motor cortex areas of the affected hemisphere with a pulsed magnetic field with intensity of 70–90% of the maximum values, frequency of 30–40 Hz, and a pulse duration of 0,1 ms; level II – repetitive magnetic



достоверное повышение мобильности у пациентов 1-й группы на 42,1%, функциональной независимости в повседневной жизни – на 38,1%, силы мышц – на 50 %, что значимо отличалось от аналогичных показателей во 2-й группе ( $p = 0,0005$ ). Необходимо отметить, что у 60,8 % пациентов 1-й группы не было выявлено психоэмоциональных нарушений, ни одного случая достоверно выраженных симптомов депрессии ( $p < 0,0001$ ); у 89,3% пациентов было установлено значимое улучшение сна, настроения и жизнедеятельности, повышение самообслуживания и качества жизни на 57,9 % по сравнению со 2-й группой пациентов ( $p = 0,006$ ).

Однонаправленные результаты были получены F. Di Gregorio et al. (2021), использовавшими протокол реабилитации, основанный на сочетании стимуляции мозга и стандартного когнитивного лечения в ходе двух последовательно проводившихся лечебных курсов с интервалом в 3–4 мес [37]. Протокол включал выполнение повторной транскраниальной магнитной стимуляции, применяемой к левой неповрежденной теменной коре пациентов, с последующим визуальным сканированием. Согласно мнения авторов, после инсульта в правом полушарии потеря нейронов может ухудшить когнитивные функции из-за функциональной дезактивации соответствующих нейрофункциональных сетей, реактивация которых может способствовать восстановлению нарушенных функций. Использование ингибирующей стимуляции неповрежденной левой теменной коры снижает активацию левого полушария и может восстановить баланс межполушарной активности. Таким образом, возможно говорить о клинической эффективности восстанавливающего эффекта ритмической ТМС на большей выборке пациентов, перенесших инсульт.

Мнение о наибольшей перспективности для лечения КН именно ТМС поддерживают J.C. Hernandez-Pavon, R.L. Harvey (2019), отмечая значимость ТМС для клинического лечения инсульта и связанных с ним нарушений [38]. По мнению авторов, анатомическая мишень и параметры стимуляции будут различаться для любого клинического очага, будь то слабость, боль, когнитивная или коммуникативная дисфункция. Биомаркеры также могут быть полезны для выявления пациентов, которые лучше всего реагируют на лечение, с целью улучшения принятия клинических решений. Комбинация с лекарственными препаратами или определенными видами лечебной физкультуры может быть необ-

stimulation (MS) of segmented reflex areas (cervical and lumbar) with a pulsed magnetic field intensity of 40–60% of the maximum values, frequency of 40–50 Hz, and a pulse duration of 0,1 ms; level III – repetitive MS of the peripheral neuromotor structures with a pulsed magnetic field intensity of 70–100% of the maximum value, frequency of 30–40 Hz, and a pulse duration of 0,1 ms. The procedure duration was 20–25 min (10 procedures per course). Simultaneously, in the 2<sup>nd</sup> group, the rehabilitation course included only high-frequency rTMS of the projections of motor cortex areas of the affected hemisphere with a pulsed magnetic field intensity of 70–90% of the maximum value, frequency of 30–40 Hz, and a pulse duration of 0,1 ms. The procedure duration was 10–15 min (10 procedures per course). The post-treatment MMSE assessment revealed positive dynamics in both groups: a significant increase in the mean score was noted for the such items as orientation ( $p < 0,01$ ), perception ( $p < 0,05$ ), attention and calculation ( $p < 0,05$ ), memory ( $p < 0,01$ ), speech ( $p < 0,01$ ). When comparing the results in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, greater dynamics of the mean score for orientation, perception, speech was noted in the 1<sup>st</sup> group, and for attention, memory, speech – in the 2<sup>nd</sup> group.

In post-stroke patients received sessions of low-frequency (1 Hz) rTMS of the intact hemisphere and repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) using an 8-shaped induction coil connected to a magnetic stimulator, amid basic drug therapy, a positive type of changes in the EEG structure was observed, which indicated an additional positive effect of rTMS and rPMS on brain bioelectrical activity [42].

Similar results were obtained by Lebedeva et al. (2023) when assessing the effectiveness of rTMS in post-stroke patients in a prospective study [43].

A review by Wang et al. (2022) describes the results of 45 randomized clinical trials involving 3066 patients with post-stroke CI [44]. The authors note that both high-frequency rTMS (HF-rTMS) and low-frequency rTMS (LF-rTMS) demonstrate safety and efficacy, but do not show a significant difference in terms of improving cognitive function.

Currently, there are studies on the use of intermittent theta burst stimulation (iTBS), a new technique of rTMS that delivers 600 pulses in only 3 min compared to 37,5 min for conventional rTMS, in the treatment of ischemic stroke-induced disorders [45]. The protocol for the procedure includes 600 pulses per session: triplet 50 Hz bursts, repeated at a frequency of 5 Hz; 2 s on and 8 s off.

Han et al. (2023) believe that the combination of HF-rTMS with LF-rTMS provided higher efficacy

ходима для достижения максимального эффекта. Совмещение расчетных модельных значений с данными магниторезонансной томографии и электроэнцефалограмм конкретного пациента позволяет локализовать электромагнитное воздействие и проводить стимуляцию заданных структур мозга, что в конечном итоге может способствовать увеличению эффективности метода и расширению показаний для его применения.

А.К. Акимжанова и соавт. (2016) также подчеркивают, что наиболее значимые результаты достигаются в реабилитации пациентов с мозговым инсультом с применением высокоинтенсивной ТМС [39]. Авторами показано, что воздействие высокочастотной ( $>5$  Гц) ТМС на непораженную, а низкочастотной ТМС ( $<1$  Гц) – на пораженную часть полушария (в проекции двигательной коры и центральной извилины) в раннем восстановительном периоде после инсульта, по 20 мин 1 раз в сутки в течение 20 дней достоверно улучшает показатели ориентации, запоминания и речи ( $p = 0,007$ ).

А. Dionisio et al. (2018) отмечают, что в проведении процедуры ТМС наиболее перспективным является индуктор типа «восьмерка», при использовании которого наблюдается наилучшая локализация стимулирующего индуцированного тока: диаметр зоны стимуляции 5 см, эффективная глубина стимуляции 5–5,5 см (максимальное значение плотности индуцированного тока в сером веществе мозга  $38,7$  А/м<sup>2</sup>) [40].

М.Ю. Мамедовой (2021) показано влияние ритмической транскраниальной и многоуровневой магнитной стимуляции на когнитивные нарушения у постинсультных больных [41]. Разработанная автором методика включала в 1-й группе пациентов многоуровневую магнитную стимуляцию, с использованием импульсного магнитного поля высокой интенсивности (2–2,2 Тл): уровень I – ритмическая ТМС проекций моторных зон коры пораженного полушария с интенсивностью импульсного магнитного поля 70–90 % от максимального значения для стимулятора, частотой подачи стимула 30–40 Гц, длительностью импульса 0,1 мс; уровень II – ритмическая ТМС сегментарно-рефлекторных зон (шейных и поясничных) с интенсивностью импульсного магнитного поля 40–60 % от максимального значения, частотой 40–50 Гц, длительностью импульса 0,1 мс; уровень III – ритмическая ТМС периферического нейромоторного аппарата с интенсивностью импульсного магнитного поля 70–100 % от максимального значения, частотой 30–40 Гц, длительностью импульса

compared to rTMS alone; the combination of rTMS with other cognitive therapies demonstrates the potential to improve patient outcomes [46]. The authors conclude that rTMS can effectively and safely improve cognitive functions, quality of life, and daily activities in patients with post-stroke CI, and its combination with other conventional rehabilitation methods may provide additional positive effects. In addition, the authors confirm that the use of iTBS has a therapeutic effect on patients with post-stroke CI: the primary outcome is the change in the MoCA-Beijing (MoCA-BJ) score from baseline to the end of the intervention. Secondary outcomes include changes in resting EEG indices from baseline to the end of the intervention, as well as tests: auditory verbal learning, symbol and digit modality, digital span, and MoCA-BJ scores from baseline to the endpoint.

Daoud et al. (2024) assessed the efficacy and safety of iTBS for improving cognitive functions in patients with post-stroke CI based on a systematic review and meta-analysis [47]. The meta-analysis included six studies involving 325 patients. The results showed that iTBS caused significant improvements in the global cognitive scales (SMD (standardized mean difference) = 1,12, 95% confidence interval (CI) [0,59–1,65],  $p < 0,0001$ ), attention (SMD = 0,48, 95% CI [0,13–0,82],  $p = 0,007$ ), visual perception (SMD = 0,99, 95% CI [0,13–1,86],  $p = 0,02$ ), and activities of daily living (SMD = 0,82, 95% CI [0,55–1,08],  $p < 0,00001$ ). However, there was no significant effect on orientation (SMD = 0,36, 95% CI [–0,04...0,76],  $p = 0,07$ ). Subgroup analysis based on the number of sessions revealed a significant improvement in global cognition among patients with post-stroke CI across the three categories (10 sessions, 20 sessions, and 30 sessions) with no between-group difference ( $p = 0,28$ ).

## CONCLUSION

The data presented indicate that the inclusion of transcranial low- and high-intensity pulsed magnetic therapy, audiovisual stimulation in rehabilitation programs for post-stroke patients with CI ameliorates attention, speech, gnosis, delayed memory and orientation, helps to increase the balance of the main processes in the cortex; increase the level of functional capabilities of the central nervous system, reduces the severity of anxiety, improves quality of life. There are no data on side effects or patient refusal to continue treatment in the articles reviewed.

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

0,1 мс. Продолжительность процедуры составляла 20–25 минут (на курс 10 процедур). Параллельно во 2-й группе пациентов реабилитационный курс проводился по методике, включающей только высокоинтенсивную ритмическую ТМС проекций моторных зон коры пораженного полушария с интенсивностью импульсного магнитного поля 70–90 % от максимального значения, частотой подачи стимула 30–40 Гц, длительностью импульса 0,1 мс. Продолжительность процедуры составляла 10–15 мин (на курс 10 процедур). Оценка результатов по шкале MMSE после лечения выявила в обеих группах позитивную динамику: достоверное увеличение среднего балла отмечалось по пунктам шкалы, касающимся ориентации ( $p < 0,01$ ), восприятия ( $p < 0,05$ ), внимания и калькуляции ( $p < 0,05$ ), памяти ( $p < 0,01$ ), речи ( $p < 0,01$ ). При сравнении результатов в 1-й и 2-й группах большая динамика средней оценки по пунктам ориентации, восприятия, речи отмечалась в 1-й группе, а по пунктам внимания, памяти, речи – во 2-й.

У пациентов, перенесших инсульт и получавших сеансы низкочастотной (1 Гц) ритмической ТМС (рТМС) интактного полушария и ритмической периферической магнестимуляции (рПМС) с помощью 8-образной индукционной катушки, соединенной с магнитным стимулятором, на фоне базисной медикаментозной терапии, наблюдался положительный тип изменений структуры ЭЭГ, что свидетельствовало о дополнительном корригирующем влиянии рТМС и рПМС на биоэлектрическую активность ГМ [42].

Сходные результаты были получены Д.И. Лебедевой и соавт. (2023) при оценке эффективности рТМС у пациентов после ишемического инсульта в рамках проспективного исследования [43].

В обзоре Y. Wang et al. (2022) описаны результаты 45 рандомизированных клинических исследований с участием 3066 пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями [44]. Авторы отмечают, что как высокочастотная рТМС (HF-рТМС), так и низкочастотная рТМС (LF-рТМС) демонстрируют безопасность и эффективность, но не показывают значительной разницы с точки зрения улучшения когнитивных функций.

В настоящее время появились работы по использованию в лечении нарушений, вызванных ишемическим инсультом, прерывистой тетаимпульсной стимуляции (intermittent theta burst stimulation – iTBS), новой формы рТМС, обеспечивающей 600 импульсов всего за 3 мин по срав-

нению с 37,5 мин при обычной рТМС [45]. Протокол проведения процедуры включает 600 импульсов за сеанс: триплетные всплески по 50 Гц, повторяющиеся с частотой 5 Гц; 2 с – включено и 8 с – выключено.

М. Han et al. (2023) считают, что сочетание HF-рТМС с LF-рТМС приводит к более высокой эффективности по сравнению с одной рТМС; сочетание рТМС с другими когнитивными методами терапии демонстрирует потенциал для улучшения результатов у пациентов [46]. Авторы делают заключение, что рТМС может эффективно и безопасно улучшить когнитивные функции, качество жизни и повседневную деятельность у пациентов с постинсультными КН, а ее сочетание с другими традиционными методами реабилитации может дать дополнительные положительные эффекты. Кроме того, авторы подтверждают, что использование iTBS оказывает лечебное воздействие на пациентов с постинсультным когнитивным нарушением: первичным результатом является изменение балла по Пекинской версии MoCA (MoCA-BJ) от исходного уровня до конца вмешательства. Вторичные результаты включают изменения индексов ЭЭГ в состоянии покоя от исходного уровня до конца вмешательства, а также тесты: на слуховое вербальное обучение, на модальность символов и цифр, на цифровой охват и баллы MoCA-BJ от исходного уровня до конечной точки.

А. Daoud et al. (2024) на основе систематического обзора и метаанализа дает оценку эффективности и безопасности iTBS для улучшения когнитивных функций у пациентов с постинсультными КН [47]. Метаанализ охватил шесть исследований с участием 325 пациентов. Результаты показали, что iTBS привела к значительному улучшению оценки по базовым когнитивным шкалам (SMD (стандартизованная разность средних) = 1,12, 95% доверительный интервал (ДИ) [0,59–1,65],  $p < 0,0001$ ), внимания (SMD = 0,48, 95% ДИ [0,13–0,82],  $p = 0,007$ ), зрительного восприятия (SMD = 0,99, 95% ДИ [0,13–1,86],  $p = 0,02$ ) и повседневной активности (SMD = 0,82, 95% ДИ [0,55–1,08],  $p < 0,00001$ ). Однако не было значительного эффекта по показателю ориентации (SMD = 0,36, 95% ДИ [–0,04–0,76],  $p = 0,07$ ). Проведенный анализ подгрупп на основе количества сеансов выявил значительное улучшение общего познания среди пациентов с постинсультными КН в трех категориях (10 сеансов, 20 сеансов и 30 сеансов) без различий между группами ( $p = 0,28$ ).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что включение транскраниальной низко- и высокоинтенсивной импульсной магнитотерапии, аудиовизуальной стимуляции структур ГМ в реабилитационные комплексы пациентов с последствиями ОНМК с когнитивными нарушениями способствует улучшению внимания, речи, гнозиса, отсроченной памяти и ориентации, помогает возрастанию уравновешенности

основных корковых процессов, повышению уровня функциональных возможностей ЦНС, уменьшает выраженность тревожности, улучшает показатели качества жизни. Данные по побочным эффектам или отказу пациентов продолжить использование устройства в проанализированных статьях отсутствуют.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
2. Küçükdeveci A.A., Stibrant Sunnerhagen K., Golyk V. et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section) // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2019;54(6):957-970. DOI: 10.23736/s1973-9087.18.05501-6.
3. Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
4. Gong Y., Long X.M., Xu Y. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with transcranial direct current stimulation on motor function and cortex excitability in subacute stroke patients: A randomized controlled trial // *Clin. Rehabil.* 2021; 35(5):718-727. DOI: 10.1177/0269215520972940.
5. Hordacre B., Comacchio K., Williams L., Hillier S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: a randomised trial with neurophysiological insight // *J. Neurol.* 2021;268(4):1474-1484. DOI: 10.1007/s00415-020-10315-6.
6. Wang Y., Wang L., Ni X. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with different application parameters for post-stroke cognitive impairment: a systematic review // *Front. Neurosci.* 2024;18:1309736. DOI: 10.3389/fnins.2024.1309736.
7. Tan E., Troller-Renfree S., Morales S. et al. Theta activity and cognitive functioning: Integrating evidence from resting-state and task-related developmental electroencephalography (EEG) research // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2024;67:101404. DOI: 10.1016/j.dcn.2024.101404.
8. Fischer M., Moscovitch M., Alain C. A systematic review and meta-analysis of memory-guided attention: Frontal and parietal activation suggests involvement of fronto-parietal networks// *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2021;12(1):e1546. DOI: 10.1002/wcs.1546.
9. Campbell B.C.V., Khatri P. *Stroke* // *Lancet*. 2020;396(10244):129-142. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X.

## REFERENCES

1. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
2. Küçükdeveci A.A., Stibrant Sunnerhagen K., Golyk V. et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2019;54(6):957-970. DOI: 10.23736/s1973-9087.18.05501-6.
3. Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
4. Gong Y., Long X.M., Xu Y. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with transcranial direct current stimulation on motor function and cortex excitability in subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2021; 35(5):718-727. DOI: 10.1177/0269215520972940.
5. Hordacre B., Comacchio K., Williams L., Hillier S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: a randomised trial with neurophysiological insight. *J. Neurol.* 2021;268(4):1474-1484. DOI: 10.1007/s00415-020-10315-6.
6. Wang Y., Wang L., Ni X. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with different application parameters for post-stroke cognitive impairment: a systematic review. *Front. Neurosci.* 2024;18:1309736. DOI: 10.3389/fnins.2024.1309736.
7. Tan E., Troller-Renfree S., Morales S. et al. Theta activity and cognitive functioning: Integrating evidence from resting-state and task-related developmental electroencephalography (EEG) research. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2024;67:101404. DOI: 10.1016/j.dcn.2024.101404.
8. Fischer M., Moscovitch M., Alain C. A systematic review and meta-analysis of memory-guided attention: Frontal and parietal activation suggests involvement of fronto-parietal networks. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2021;12(1):e1546. DOI: 10.1002/wcs.1546.



10. Eschmann K.C.J., Mecklinger A. Improving cognitive control: Is theta neurofeedback training associated with proactive rather than reactive control enhancement? // *Psychophysiology*. 2022;59(5):e13873. DOI: 10.1111/psyp.13873.
11. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K. et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke // *Stroke*. 2018;49(9):2138-2146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020607.
12. Al-Shargie F., Katmah R., Tariq U. et al. Stress management using fNIRS and binaural beats stimulation // *Biomed. Opt. Express*. 2022;13(6):3552-3575. DOI: 10.1364/BOE.455097.
13. Bavafa A., Foroughi A., Jaberghaderi N., Khazaei H. Investigating the efficacy of theta binaural beat on the absolute power of theta activity in primary insomniacs // *Basic. Clin. Neurosci*. 2023;14(3):331-340. DOI: 10.32598/bcn.2021.2162.1.
14. Gkolias V., Amaniti A., Triantafyllou A. et al. Minimal effects of binaural auditory beats for subclinical insomnia. Does pain play a role? // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2020;40(3):320-321. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001212.
15. Halpin S.J., Casson A.J., Tang N.K.Y. et al. A feasibility study of pre-sleep audio and visual alpha brain entrainment for people with chronic pain and sleep disturbance // *Front. Pain Res. (Lausanne)*. 2023;4:1096084. DOI: 10.3389/fpain.2023.1096084.
16. Яценко М.В., Кайгородова Н.З. Влияние цветофото-стимуляции на координацию движений // *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2019;4 (15):329-335.
17. Busch N., Geyer T., Zinchenko A. Individual peak alpha frequency does not index individual differences in inhibitory cognitive control // *Psychophysiology*. 2024;61(8):e14586. DOI: 10.1111/psyp.14586.
18. Gaurav G., Anand R.S., Kumar V. EEG based cognitive task classification using multifractal detrended fluctuation analysis // *Cogn. Neurodyn*. 2021;15(6):999-1013. DOI: 10.1007/s11571-021-09684-z.
19. Pfeiffer M., Kübler A., Hilger K. Modulation of human frontal midline theta by neurofeedback: A systematic review and quantitative meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2024;162:105696. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105696.
20. Tsai P.Y., She H.C., Chen S.C. et al. Eye fixation-related fronto-parietal neural network correlates of memory retrieval // *Int. J. Psychophysiol*. 2019;138:57-70. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.008.
21. Белик Д.В., Дмитриев Н.А., Пустовой С.А., Зиневская М.С. Техническая система для стимуляции полей памяти мозга и гиппокампа в целях реабилитации в послеинсультный период // *Биотехносфера*. 2015;6(42):20-25.
22. Хаерварина А.Ф., Матвеева Л.М., Муфтахина Р.М. и др. Аудиовизуальная коррекция психоэмоционального состояния юных боксеров // *Человек. Спорт. Медицина*. 2019;19(S1):36-42. DOI: 10.14529/hsm19s105.
23. Сысоев В.Н., Чебыкина А.В., Душкина М.А., Дергачев В.Б. Оценка эффективности использования однократного сеанса аудиовизуальной стимуляции для коррекции функционального состояния орга-
9. Campbell B.C.V., Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-142. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X.
10. Eschmann K.C.J., Mecklinger A. Improving cognitive control: Is theta neurofeedback training associated with proactive rather than reactive control enhancement? // *Psychophysiology*. 2022;59(5):e13873. DOI: 10.1111/psyp.13873.
11. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K. et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke // *Stroke*. 2018;49(9):2138-2146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020607.
12. Al-Shargie F., Katmah R., Tariq U. et al. Stress management using fNIRS and binaural beats stimulation. *Biomed. Opt. Express*. 2022;13(6):3552-3575. DOI: 10.1364/BOE.455097.
13. Bavafa A., Foroughi A., Jaberghaderi N., Khazaei H. Investigating the efficacy of theta binaural beat on the absolute power of theta activity in primary insomniacs. *Basic. Clin. Neurosci*. 2023;14(3):331-340. DOI: 10.32598/bcn.2021.2162.1.
14. Gkolias V., Amaniti A., Triantafyllou A. et al. Minimal effects of binaural auditory beats for subclinical insomnia. Does pain play a role? // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2020;40(3):320-321. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001212.
15. Halpin S.J., Casson A.J., Tang N.K.Y. et al. A feasibility study of pre-sleep audio and visual alpha brain entrainment for people with chronic pain and sleep disturbance. *Front. Pain Res. (Lausanne)*. 2023;4:1096084. DOI: 10.3389/fpain.2023.1096084.
16. Yatsenko M.V., Kaygorodova N.Z. Influence of color photostimulation on coordination of movements. *Health, Physical Culture and Sports*. 2019;4 (15):329-335. (In Russ.)
17. Busch N., Geyer T., Zinchenko A. Individual peak alpha frequency does not index individual differences in inhibitory cognitive control. *Psychophysiology*. 2024;61(8):e14586. DOI: 10.1111/psyp.14586.
18. Gaurav G., Anand R.S., Kumar V. EEG based cognitive task classification using multifractal detrended fluctuation analysis. *Cogn. Neurodyn*. 2021;15(6):999-1013. DOI: 10.1007/s11571-021-09684-z.
19. Pfeiffer M., Kübler A., Hilger K. Modulation of human frontal midline theta by neurofeedback: A systematic review and quantitative meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2024;162:105696. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105696.
20. Tsai P.Y., She H.C., Chen S.C. et al. Eye fixation-related fronto-parietal neural network correlates of memory retrieval. *Int. J. Psychophysiol*. 2019;138:57-70. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.008.
21. Belik D.V., Dmitriev N.A., Pustovoy S.A., Zinevskaya M.S. The technical system to stimulate the brain and memory fields of the hippocampus with the aim of rehabilitation after stroke. *Biotechnosfera*. 2015;6(42):20-25. (In Russ.)
22. Khaervarina A.F., Matveyeva L.M., Muftakhina R.M. et al. Audiovisual correction of psychoemotional status in young boxer. *Human. Sport. Medicine*. 2019;19(S1):36-42. DOI: 10.14529/hsm19s105. (In Russ.)

- низма // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;20(3):128-132.
24. Liu Y., Liu S., Tang C. et al. Transcranial alternating current stimulation combined with sound stimulation improves cognitive function in patients with Alzheimer's disease: Study protocol for a randomized controlled trial // *Front. Aging Neurosci.* 2023;14:1068175. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1068175.
25. Черевашенко Л.А., Черевашенко И.А., Куликов Н.Н. и др. Когнитивные нарушения у больных хронической дисциркуляторной энцефалопатией и их коррекция на курортном этапе // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012;1:67-69.
26. Shivakumar S., Dhillip K.S. PEMF therapy – an early adjuvant strategy in management of COVID-19 patients // *Research Gate.* 2021. DOI: 10.13140/RG.2.2.14964.76162.
27. Horwitz A., Klemp M., Horwitz H. et al. Brain responses to passive sensory stimulation correlate with intelligence // *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:201. DOI: 10.3389/fnagi.2019.0020.
28. van Lieshout E.C.C., van der Worp H.B., Visser-Meily J.M.A., Dijkhuizen R.M. Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: a systematic review and meta-analysis // *Front. Neurology.* 2019;10:1269. DOI: 10.3389/fneur.2019.01269.
29. Dimulescu C., Donle L., Cakan C. et al. Improving the detection of sleep slow oscillations in electroencephalographic data // *Front. Neuroinform.* 2024;18:1338886. DOI: 10.3389/fninf.2024.1338886.
30. Макаров А.О., Ефимова М.Ю., Иванов А.Ю. и др. Результаты когнитивной реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших первичный и повторный ишемический инсульт // Современные проблемы науки и образования. 2016;5:45.
31. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Швецова И.Н. Восстановление когнитивных функций после инсульта с использованием стимуляции сенсорных зон мозга // *Доктор.Ру.* 2017;11(140):13-18.
32. Исакова Е.В., Слюнькова Е.В. Эффективность повторных курсов программы мультимодальной стимуляции в коррекции когнитивных и эмоционально-поведенческих нарушений после инсульта: когортное проспективное исследование // *Фарматека.* 2020;3(27):71-17.
33. Заломаева Е.С., Иванова П.Н., Чалисова Н.И. и др. Влияние слабого статического магнитного поля и олигопептидов на клеточную пролиферацию и когнитивные функции организмов различных видов // *Журнал технической физики.* 2020. 90(10):1656-1662. DOI: 10.21883/JTF.2020.10.49796.400-19.
34. Chan A.K., Tang X., Mummaneni N.V. et al. Pulsed electromagnetic fields reduce acute inflammation in the injured rat-tail intervertebral disc // *JOR Spine.* 2019;2(2):1069. DOI: 10.1002/jsp2.1069.
35. Герасименко М.Ю. Применение магнитотерапии в лечебно-профилактических и реабилитационных программах: Клинические рекомендации. М., 2015. 47 с.
36. Гумарова Л.Ш., Бодрова Р.А., Хасанова Д.Р. и др. Клиническая эффективность «беспороговой» низкочастотной транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с ишемическим инсультом // 23. Sysoev V.N., Chebykina A.V., Dushkina M.A., Der-gachev V.B. Evaluation of the effectiveness of single session audiovisual stimulation for the organism functional state's correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;20(3):128-132. (In Russ.)
24. Liu Y., Liu S., Tang C. et al. Transcranial alternating current stimulation combined with sound stimulation improves cognitive function in patients with Alzheimer's disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Front. Aging Neurosci.* 2023;14:1068175. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1068175.
25. Cherevaschenko L.A., Cherevaschenko I.A., Kulikov N.N. et al. Cognitive impairment in patients with chronic discirculatory encephalopathy and their correction at the resort phase. *Medical News of North Caucasus.* 2012;1:67-69. (In Russ.)
26. Shivakumar S., Dhillip K.S. PEMF therapy – an early adjuvant strategy in management of COVID-19 patients. *Research Gate.* 2021. DOI: 10.13140/RG.2.2.14964.76162.
27. Horwitz A., Klemp M., Horwitz H. et al. Brain responses to passive sensory stimulation correlate with intelligence. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:201. DOI: 10.3389/fnagi.2019.0020.
28. van Lieshout E.C.C., van der Worp H.B., Visser-Meily J.M.A., Dijkhuizen R.M. Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurology.* 2019;10:1269. DOI: 10.3389/fneur.2019.01269.
29. Dimulescu C., Donle L., Cakan C. t al. Improving the detection of sleep slow oscillations in electroencephalographic data. *Front Neuroinform.* 2024;18: 1338886. DOI: 10.3389/fninf.2024.1338886.
30. Makarov A.O., Efimova M.Yu., Ivanov A.Yu. et al. Results of cognitive rehabilitation of elderly patients undergoing first and repeat ischemic stroke. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;5:45. (In Russ.)
31. Prokopenko S.V., Mozheiko E.Yu., Shvetsova I.N. Activation of sensory brain areas for recovery of cognitive functions after stroke. *Doctor.ru.* 2017;11(140):13-18. (In Russ.)
32. Isakova E.V., Slyunkova E.V The efficacy of repeated courses of a multimodal stimulation program in the correction of post-stroke cognitive and emotional-behavioral disorders: a prospective cohort study. *Pharmateca.* 2020;3(27):71-17. (In Russ.)
33. Zalomaeva E.S., Ivanova P.N., Chalisova N.I. et al. Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics.* 2020. 65(10):1585-1590. DOI: 10.1134/S1063784220100254.
34. Chan A.K., Tang X., Mummaneni N.V. et al. Pulsed electromagnetic fields reduce acute inflammation in the injured rat-tail intervertebral disc. *JOR Spine.* 2019;2(2):1069. DOI: 10.1002/jsp2.1069.
35. Gerasimenko M.Yu. (2015). Application of Magnetic Therapy in Treatment, Preventive and Rehabilitation programs: Clinical Recommendations. Moscow. 47 p. (In Russ.)
36. Gumarova L.Sh., Bodrova R.A., Khasanova D.R. et al. Clinical effectiveness of «thresholdless» low-frequency

- Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020;97(5):39-44. DOI: 10.17116/kurort20209705139.
37. Di Gregorio F., La Porta F., Casanova E. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with visual scanning treatment on cognitive and behavioral symptoms of left hemispatial neglect in right hemispheric stroke patients: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2021;22(1):24. DOI: 10.1186/s13063-020-04943-6.
  38. Hernandez-Pavon J.C., Harvey R.L. Noninvasive transcranial magnetic brain stimulation in stroke // *Phys. Med. Rehab. Clin. N. Am.* 2019;30(2):319-335. DOI: 10.1016/j.pmr.2018.12.010.
  39. Акимжанова А.К., Гржибовский А.М., Хайбуллин Т.Н. и др. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации пациентов с мозговым инсультом // *Наука и здравоохранение*. 2016;4:50-65.
  40. Dionisio A., Duarte I.C., Patricio M., Castelo-Branco M. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018;27(1):1-31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008.
  41. Мамедова М.Ю. Влияние ритмической транскраниальной и многоуровневой магнитной стимуляции на когнитивные нарушения у постинсультных больных // *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(3):23-32. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).23-32.
  42. Begemann M.J., Brand B.A., Ćurčić-Blake B. et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis // *Psychol. Med.* 2020;50(15): 2465-2486. DOI: 10.1017/S0033291720003670.
  43. Лебедева Д.И., Туровина Е.Ф., Десятова И.Е. и др. Оценка эффективности транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов после ишемического инсульта: проспективное исследование // *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(4):31-40. DOI: 10.38025/2078-1962-2023-22-4-31-40.
  44. Wang Y., Xu N., Wang R., Zai W. Systematic review and network meta-analysis of effects of noninvasive brain stimulation on post-stroke cognitive impairment // *Front. Neurosci.* 2022;16:1082383. DOI: 10.3389/fnins.2022.1082383.
  45. Chu M., Zhang Y., Chen J. et al. Efficacy of intermittent theta-burst stimulation and transcranial direct current stimulation in treatment of post-stroke cognitive impairment // *J. Integr. Neurosci.* 2022;21(5):130. DOI: 10.31083/j.jin2105130.
  46. Han M., He J., Chen N. et al. Intermittent theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke cognitive impairment: Protocol of a pilot randomized controlled double-blind trial // *Front. Neurosci.* 2023;17:1121043. DOI: 10.3389/fnins.2023.1121043.
  47. Daoud A., Elsayed M., Alnajjar A.Z. et al. Efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on post-stroke cognitive impairment (PSCI): a systematic review and meta-analysis // *Neurol. Sci.* 2024;45(5):2107-2118. DOI: 10.1007/s10072-023-07267-w.
  - transcranial magnetic stimulation in patients with ischemic stroke. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2020;97(5):39-44. DOI: 10.17116/kurort20209705139. (In Russ.)
  37. Di Gregorio F., La Porta F., Casanova E. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with visual scanning treatment on cognitive and behavioral symptoms of left hemispatial neglect in right hemispheric stroke patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):24. DOI: 10.1186/s13063-020-04943-6.
  38. Hernandez-Pavon J.C., Harvey R.L. Noninvasive transcranial magnetic brain stimulation in stroke. *Phys. Med. Rehab. Clin. N. Am.* 2019;30(2):319-335. DOI: 10.1016/j.pmr.2018.12.010.
  39. Akimzhanova A.K., Grjibovski A.M., Khaibullin T.N. et al. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of stroke patients. *Science & Healthcare*. 2016;4:50-65. (In Russ.)
  40. Dionisio A., Duarte I.C., Patricio M., Castelo-Branco M. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018;27(1):1-31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008.
  41. Mamedova M.Yu. Effects of rhythmic transcranial and multilevel magnetic stimulation on cognitive impairments in post-stroke patients. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(3):23-32. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).23-32. (In Russ.)
  42. Begemann M.J., Brand B.A., Ćurčić-Blake B. et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2020;50(15): 2465-2486. DOI: 10.1017/S0033291720003670.
  43. Lebedeva D.I., Turovinina E.F., Desyatova I.E. et al. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in patients after ischemic stroke: a prospective study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023;22(4):31-40. DOI: 10.38025/2078-1962-2023-22-4-31-40. (In Russ.)
  44. Wang Y., Xu N., Wang R., Zai W. Systematic review and network meta-analysis of effects of noninvasive brain stimulation on post-stroke cognitive impairment. *Front. Neurosci.* 2022;16:1082383. DOI: 10.3389/fnins.2022.1082383.
  45. Chu M., Zhang Y., Chen J. et al. Efficacy of intermittent theta-burst stimulation and transcranial direct current stimulation in treatment of post-stroke cognitive impairment. *J. Integr. Neurosci.* 2022;21(5):130. DOI: 10.31083/j.jin2105130.
  46. Han M., He J., Chen N. et al. Intermittent theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke cognitive impairment: Protocol of a pilot randomized controlled double-blind trial. *Front. Neurosci.* 2023;17:1121043. DOI: 10.3389/fnins.2023.1121043.
  47. Daoud A., Elsayed M., Alnajjar A.Z. et al. Efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on post-stroke cognitive impairment (PSCI): a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2024;45(5):2107-2118. DOI: 10.1007/s10072-023-07267-w.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дробышев Виктор Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7093-3071.

**Щепанкевич Лариса Александровна** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6951-2205.

**Белик Дмитрий Васильевич** – д-р техн. наук, генеральный директор ЗАО «Сибирский научно-исследовательский и испытательный центр медицинской техники», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0004-7461-4782.

**Шекалов Александр Валерьевич** – директор по научной и технической деятельности ЗАО «Сибирский научно-исследовательский и испытательный центр медицинской техники», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0004-0294-896X.

**Абрамович Станислав Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия. ORCID: 0000-0002-4280-9217.

**Агасаров Лев Георгиевич** – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-5218-1163.

**Шпагина Любовь Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0871-755

**Пономарева Мария Сергеевна** – старший лаборант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-5141-3292.

**Кармановская Светлана Александровна** – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3446-8018.

## ABOUT THE AUTHORS

**Viktor A. Drobyshev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7093-3071.

**Larisa A. Shchepankevich** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6951-2205.

**Dmitry V. Belik** – Dr. Sci. (Tech.), Director Generale, Siberian Scientific-Research and Test Centre for Biomedical Engineering, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0004-7461-4782.

**Alexander V. Shekalov** – Director of Scientific and Technical Activities, Siberian Scientific-Research and Test Centre for Biomedical Engineering, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0004-0294-896X.

**Stanislav G. Abramovich** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4280-9217.

**Lev G. Agasarov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5218-1163.

**Lyubov A. Shpagina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0871-755.

**Maria S. Ponomareva** – Senior Laboratory Assistant, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5141-3292.

**Svetlana A. Karmanovskaya** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3446-8018.



## История становления учения о прелимфатических путях транспорта жидкости в интерстиции

Ю.Н. Шариков<sup>1</sup>, Т.Ю. Цветкова<sup>2</sup>, Т.А. Эсаулова<sup>3</sup>, В.Г. Черкасова<sup>4</sup>, О.В. Базаева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

<sup>2</sup>Независимый исследователь, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

<sup>4</sup>Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

<sup>5</sup>Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия

### АННОТАЦИЯ

В данном обзоре в историческом аспекте рассмотрены вопросы зарождения и смены представлений о путях движения жидкости в интерстиции (прелимфатические пути). В XVI–XVIII веках гипотеза о наличии связи между артериальным и лимфатическим руслом прошла путь от представлений о существовании *артериальных лимфатиков* (позже *vasa serosa*, *соковые каналы*), представляющих собой тончайшие сосуды, до бессосудистых прелимфатических путей, к которым современные исследователи относят не только тканевые каналы, но также парафибрилярные, пара(пери-)васкулярные и периневральные пути. Также в литературе описаны поры и наноканалы интерстиция. Такая эволюция взглядов произошла благодаря многочисленным опытам по идентифицированию прелимфатических путей с помощью инъекции лимфатических путей и интерстиция, использования капсул Guyton разной формы с отверстиями с введенными в них красителями и электронной микроскопии. Эти исследования показали, что интерстициальные пути имеют опосредованное сообщение с сосудистым руслом и в них отсутствует эндотелиальная выстилка. Это позволило считать прелимфатические пути самостоятельными образованиями, не относящимися ни к кровеносной, ни к лимфатической системам. Но исторически за ними закрепилось название *прелимфатические* пути, и изучают их вместе с лимфатической системой. В работе также затронут еще один терминологический вопрос о корнях лимфатической системы, к которым подавляющее большинство ученых относят лимфатические капилляры, а не прелимфатические пути.

**Ключевые слова:** прелимфатические пути, тканевые каналы, парафибрилярные пути, интерстиций, эндотелий, корни лимфатической системы.

**Образец цитирования:** Шариков Ю.Н., Цветкова Т.Ю., Эсаулова Т.А., Черкасова В.Г., Базаева О.В. История становления учения о прелимфатических путях транспорта жидкости в интерстиции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):128-159. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-128-159

Поступила в редакцию 10.07.2025  
Прошла рецензирование 29.07.2025  
Принята к публикации 07.08.2025

Автор, ответственный за переписку  
Цветкова Татьяна Юрьевна: независимый исследователь. 117485,  
г. Москва, ул. ак. Волгина, 19.  
E-mail: Tsvetkova\_Tatyana@rambler.ru

Received 10.07.2025  
Revised 29.07.2025  
Accepted 07.08.2025

Corresponding author  
Tatyana Yu. Tsvetkova: Independent Researcher, 19, acad. Volgin str., Moscow, 117485, Russia.  
E-mail: Tsvetkova\_Tatyana@rambler.ru

## The history of the question of prelymphatic fluid transport pathways in the interstitium (literature review)

Yu.N. Sharikov<sup>1</sup>, T.Yu. Tsvetkova<sup>2</sup>, T.A. Esaulova<sup>3</sup>, V.G. Cherkasova<sup>4</sup>, O.V. Bazaeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Independent researcher, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>4</sup>Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Medical Center "Origo", Astrakhan, Russia

### ABSTRACT

The historical aspects of the origin and evolution of ideas about fluid flow pathways (prelymphatic pathways) in the interstitium are examined in this review. In the 16<sup>th</sup>–18<sup>th</sup> centuries, the hypothesis of communication between the arterial and lymphatic vessels evolved from ideas about the existence of *arterial lymphatics* (later *vasa serosa*, *juice canals*), which are the thinnest vessels, to non-vascular prelymphatic pathways, which include not only tissue channels, but also parafibrillary, para(perivascular) and perineural pathways according to advanced studies. The literature also describes pores and nanochannels of the interstitium. This evolution of views occurred due to numerous researches aimed to identify prelymphatic pathways using tracer injections of the lymphatic pathways and interstitium, the implantation of Guyton capsules of various shapes with orifices opened into the interstitium and subsequent electron microscopy. These studies showed that interstitial pathways have indirect communication with the vascular bed, and they lack the endothelial lining. This allowed prelymphatic pathways to be considered independent entities that do not relate to either the blood circulatory or lymphatic systems. But historically, they have been called *prelymphatic pathways*, and they are studied together with the lymphatic system. The paper also concerns another terminological issue about the roots of the lymphatic system to which the vast majority of scientists attribute lymphatic capillaries, but not prelymphatic pathways.

**Keywords:** prelymphatic pathways, tissue channels, parafibrillary pathways, interstitium, endothelium, lymphatic system roots.

**Citation example:** Sharikov Yu.N., Tsvetkova T.Yu., Esaulova T.A., Cherkasova V.G., Bazaeva O.V. The history of the question of prelymphatic fluid transport pathways in the interstitium (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):128-159. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-128-159

В данной работе мы рассматриваем историю зарождения и смены представлений о путях движения жидкости в соединительной ткани. Мы выделили ряд вопросов, которые ставили перед собой исследователи на протяжении столетий: 1) доказательство существования прелимфатических путей в интерстиции; 2) чем представлены прелимфатические пути (тканевые щели, парафибриллярные образования, периваскулярные и периневральные пространства и др.); 3) наличие-отсутствие в прелимфатических путях эндотелиальной выстилки (стенки); 4) связь между прелимфатическими путями и кровеносными и лимфатическими капиллярами – прямая или опосредованная; 5) являются ли прелимфатические пути частью лимфатической системы? 6) терминологический вопрос о корнях лимфатической системы и

In this paper, we consider the history of the origin and evolution of ideas about fluid transport pathways in connective tissue. We have identified a number of questions that researchers have posed to themselves over the centuries: 1) the evidence of the existence of prelymphatic pathways in the interstitium; 2) what are prelymphatic pathways (tissue gaps, parafibrillar formations, perivascular and perineural spaces, etc.); 3) the presence/absence of an endothelial lining (wall) in prelymphatic pathways; 4) the connection between prelymphatic pathways and blood and lymphatic capillaries – direct or indirect; 5) are prelymphatic pathways part of the lymphatic system? 6) the terminological question of the lymphatic system roots and the use of the term *prelymphatic pathways*.

We have constructed our paper not in the order of consideration of the given questions, but in the

использовании термина *прелимфатические пути*.

Структуру нашей статьи мы построили не в порядке рассмотрения приведенных вопросов, а во временном историческом аспекте, так как каждый исследователь касался не одного, а нескольких вопросов. Иногда временная последовательность нарушается для сохранения логической связи между открытиями того или иного факта.

Прежде чем мы рассмотрим поставленные вопросы, остановимся коротко на термине «*vasa serosa*» – серозные сосуды. Такая необходимость вызвана тем, что в XVII в. ученые использовали данное понятие для обозначения различных структур лимфатической системы. Этот термин мог обозначать либо лимфатические сосуды, либо тканевые образования в виде тончайших путей, соединяющих, по мнению ученых тех лет, артериальные и лимфатические капилляры. Olof (Olaus) Rudbeck (1653) в «*Nova exercitatio anatomica*» («Новое анатомическое наблюдение») использовал термин «*vasa serosa*» для обозначения млечных сосудов, открытых Gaspare Aselli в 1622 г. В апреле 1652 г. О. Rudbeck продемонстрировал свои эксперименты шведской королеве Кристине и следующим образом описывал наблюдаемые структуры: «6 марта 1652 года... я заметил многочисленные сосуды, прозрачные, узловатые (англ. nodular), следующие рядом с венами голени и идущие к хилезному пузырьку, chyle vesicle» (Louveau A. et al., 2017). Нет никакого сомнения, что речь шла о лимфатических (млечных) сосудах. Thomas Bartholin (1653), однако, не согласился с термином «*vasa serosa*» (Soemmerring S.Th., 1800). Его слава и авторитет стали причиной принятия предложенного им термина «лимфатические сосуды» (Simon F., Danko J. 2015). И в дальнейшем в анатомической терминологии закрепилось название «*vasa lymphatica*» (Bartholin T., 1659; Chikly B., 1997; Lord Reginald S.A., 1968; Pranghofer S., 2011). В дальнейшем термин «*vasa serosa*» некоторое время использовали для обозначения связующего элемента между кровеносными и лимфатическими капиллярами (прообраз тканевых каналов). Ниже термин «*vasa serosa*» будет использован у ряда исследователей именно в этом значении.

Открытие и описание путей транспорта жидкости (*vasa serosa*) в соединительной ткани, как промежуточной субстанции между кровеносным и лимфатическим руслом, в XVII–XVIII веках связано с множеством имен, в частности, таких как Frederik Ruysch (1638–1731), Herman

temporal historical aspect, since each researcher touched upon not one, but several questions. Sometimes the time sequence is violated in order to preserve the logical connection between the discoveries.

Before we consider the questions posed, let us briefly dwell on the term “*vasa serosa*”, serous vessels. This is necessary because in the 17<sup>th</sup> century, scientists used this concept to designate various structures of the lymphatic system. This term could designate either lymphatic vessels or tissue formations in the form of the finest pathways connecting, according to scientists of those years, arterial and lymphatic capillaries. Olof (Olaus) Rudbeck (1653) in his “*Nova Exercitatio Anatomica*” (“New Anatomical Observation”) used the term “*vasa serosa*” to refer to the lacteals discovered by Gaspare Aselli in 1622. On April 1652, O. Rudbeck demonstrated his experiments to Queen Christina of Sweden and described the observed structures as follows: “On March 6, 1652... I saw numerous vessels, transparent, nodular, following next to the sural veins and going to the chyle vesicle” (Louveau A. et al., 2017). There is no doubt that these were lymphatic vessels (lacteals, chyloferous vessels). Thomas Bartholin (1653), however, did not agree with the term “*vasa serosa*” (Soemmerring S.Th., 1800). His fame and authority led to the adoption of the term he proposed, “lymphatic vessels” (Simon F., Danko J. 2015). And later, the term “*vasa lymphatica*” was established in the anatomical terminology (Bartholin T., 1659; Chikly B., 1997; Lord Reginald S.A., 1968; Pranghofer S., 2011). Later, the term “*vasa serosa*” was used for some time to designate the link between the blood and lymphatic capillaries (prototype of tissue channels). Below, the term “*vasa serosa*” will be used in reference to works of a number of researchers in this meaning.

The discovery and description of the fluid transport pathways (*vasa serosa*) in connective tissue as an intermediate substance between the blood and lymphatic channels in the 17<sup>th</sup>–18<sup>th</sup> centuries is associated with many names, in particular, such as Frederik Ruysch (1638–1731), Herman Boerhaave (1668–1738), Albertus von Haller (1708–1777), Marie François Xavier Bichat (1771–1802), and others. At the end of the 17<sup>th</sup> century, the anatomist Antonio Nuck (1691) from Leiden (Netherlands) was the first to suggest that the lymphatic vessels are connected with the arteries. Blowing air into the arterial vessels, as well as injecting mercury to confirm this fact, allowed A. Nuck to observe and describe the smallest vascular structures of the lymphatic system. The theory of arterial lymphatics as a

Boerhaave (1668–1738), Albertus von Haller (1708–1777), Marie François Xavier Bichat (1771–1802) и др. В конце XVII в. анатом Antonio Nuck (1691) из г. Лейден (Нидерланды) впервые предположил, что лимфатические сосуды связаны с артериями. Вдувание воздуха в артериальные сосуды, а также введение ртути с помощью инъекций для подтверждения данного факта позволило А. Nuck наблюдать и описать мельчайшие сосудистые структуры лимфатической системы. Из исследований А. Nuck возникла идея об артериальных лимфатиках, как связующем звене между кровеносной и лимфатической системами. Эта теория стала доминирующей в начале XVIII в. и была поддержана, в частности, французским анатомом Raymund de Vieussens (1705) в его труде «*Novum vasorum corporis humani systema*» («Новая сосудистая система человеческого организма»). В результате R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744), а также H. Boerhaave (1735) в начале XVIII в. выдвинули теорию так называемых «серозных сосудов» (*vasa serosa*) – каналов, соединяющих кровеносные и лимфатические сосуды, и настолько тонких, что по ним не проходят эритроциты, а течет чистая серозная жидкость – кровяная плазма. В частности, H. Boerhaave утверждал, что эти сосуды (лимфатические артерии, *vasa neuro-lymphatica* Vieussen, *vasa serosa*) должны заканчиваться как в полостях тела, так и внутри различных органов и, наконец, возвращаться обратно в вены.

Таким образом, ранние опыты А. Nuck (1691) привели к созданию теории существования связи между тончайшими артериями и лимфатической системой (Nuck A., 1691; Pranghofer S., 2011). Эти гипотетические связи сначала были объединены под одним общим термином «*vasa serosa*» [1]. *Vasa serosa*, по мнению сторонников этой теории, которую разделяли многие крупные анатомы и физиологи XVIII в., чрезвычайно многочисленны, и составляют главную и большую часть всех тканей и органов.

William Hunter (1762) и последователи его школы считали, что лимфатические сосуды являются уникальной абсорбционной системой. В отличие от многих исследователей они полагали, что эти сосуды закрыты на периферии и не имеют никаких прямых сообщений с остальной сосудистой сетью, за исключением лимфовенозного слияния в области шеи (очевидно, имеется в виду впадение лимфатических протоков в венозный угол. – Прим. авт.). Однако W. Hunter не мог оставить без внимания все еще господствовавшую в то время и не подвергавшуюся мно-

link between the circulatory and lymphatic systems arose from the research of A. Nuck. This theory became dominant at the beginning of the 18<sup>th</sup> century, and was supported, in particular, by the French anatomist Raymund de Vieussens (1705) in his work “*Novum Vasorum Corporis Humani Systema*” (“New Vascular System of the Human Body”). As a result, R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744), and H. Boerhaave (1735) at the beginning of the 18<sup>th</sup> century put forward the theory of the so-called “serous vessels” (*vasa serosa*) – channels connecting the blood and lymphatic vessels, and so thin that erythrocytes do not pass through them, while pure serous fluid – blood plasma – flows. In particular, H. Boerhaave contended that these vessels (lymphatic arteries, *vasa neuro-lymphatica* Vieussen, *vasa serosa*) should end up both in the body cavities and inside various organs and, finally, return back to the veins.

Thus, the early experiments of A. Nuck (1691) led to the creation of a theory of the existence of a connection between the extremely thin arteries and the lymphatic system (Nuck A., 1691; Pranghofer S., 2011). Initially, these hypothetical links were united under one general term “*vasa serosa*” [1]. *Vasa serosa*, according to the supporters of this theory, which was shared by many major anatomists and physiologists of the 18<sup>th</sup> century, are extremely numerous and make up the main and largest part of all tissues and organs.

William Hunter (1762) and the followers of his school believed that lymphatic vessels are a unique absorption system. Unlike many researchers, they suggested that these vessels are closed at the periphery and have no direct communication with the rest of the vascular network, with the exception of the lymphovenous fusion in the neck (obviously, this refers to the flow of lymphatic ducts into the venous angle. – *Author’s note*). However, W. Hunter could not ignore the theory, which was still prevalent at that time and not questioned by many scientists, that the lymphatic capillaries are a continuation of small arteries or that they derive from serous or other cavities via open tubules. W. Hunter claimed that these hypotheses arose due to the erroneous injection techniques. In this belief, he was supported by A. von Haller (1741) and Paolo Mascagni (1787). As for the connection between arteries and the lymphatic system, A. von Haller (1741) wrote, “We know for sure that not a single artery was torn, no liquid spilled beyond the vessels, but the lymphatic vessels and the thoracic duct itself were filled through the arteries, and I injected the thoracic duct.” When injecting liquids into the lymphatic



гими учеными сомнению теорию о том, что лимфатические капилляры являются продолжением мелких артерий или что они возникают из серозных или других полостей посредством открытых трубочек. W. Hunter утверждал, что эти гипотезы возникли из-за ошибочных методов инъекции. В этом убеждении его поддержали A. von Haller (1741) и Paolo Mascagni (1787). О связи артерий и лимфатической системы A. von Haller (1741) писал: «Мы точно знаем, что ни одна артерия не была разорвана, никакая жидкость не вылилась за пределы сосудов, однако через артерии были заполнены лимфатические сосуды и сам грудной проток, и я инъецировал грудной проток». При проведении инъекций жидкостей в лимфатическую систему необходимо было в совершенстве владеть данной методикой, поэтому у многих исследователей наливка лимфатической системы была неудачной. P. Mascagni хорошо понимал эти трудности, а при проведении собственных внутрилимфатических инъекций он наблюдал диффузию желатина из соседних артерий и вен сначала в окружающие ткани, а уже потом эта субстанция оказывалась в лимфатических капиллярах. William Cumberland Cruikshank (1790) также наблюдал подобную диффузию цветных красителей из кишечника в млечные сосуды (Ma C. et al., 2021). Таким образом, P. Mascagni и W. Cruikshank показали, что между кровеносными и лимфатическими капиллярами нет прямого сообщения, но существует промежуточная субстанция, которую необходимо преодолеть диффундируемым веществам.

Несмотря на показательные опыты P. Mascagni и W. Cruikshank, рядом ученых, в результате многочисленных неудач по наливке лимфатической системы, был сделан ошибочный вывод, что только в исключительных случаях жидкость, нагнетаемая в артерии, попадала в лимфатические сосуды, что ставило под сомнение существование серозных тканевых сосудов или какой-либо другой промежуточной субстанции в соединительной ткани. Но эти наблюдения не имели такого большого значения в опровержении наличия промежуточного звена между кровеносной и лимфатической системами, как развитие идей Theodor Schwann (1839) и особенно Rudolf Carl Virchow (1858). На основании наблюдений за капиллярами в хвосте головастика T. Schwann предположил, в связи с открытием им клеток в организме животного, что описанные ранее серозные сосуды на самом деле представляют собой сеть анастомозирующих друг с другом отростков клеток, образующих

system, it was necessary to run this technique perfectly, so many researchers failed to fill the lymphatic system. P. Mascagni understood these difficulties well, and when conducting his own intralymphatic injections, he observed the diffusion of gelatin from adjacent arteries and veins first into the surrounding tissues, and only then did the substance ended up in the lymphatic capillaries. William Cumberland Cruikshank (1790) also observed a similar diffusion of colored dyes from the intestine into the lacteals (Ma C. et al., 2021). Thus, P. Mascagni and W. Cruikshank showed that there is no direct communication between the blood and lymphatic capillaries, but there is an intermediate substance that must be come over by diffusing substances.

Despite the model experiments of P. Mascagni and W. Cruikshank, a number of scientists, as a result of numerous failures in lymphatic system filling, made the erroneous conclusion that only in exceptional cases the fluid pumped into the arteries entered lymphatic vessels, which cast doubt on the existence of serous tissue vessels or any other intermediate substance in connective tissue. But these observations were not as significant in refuting the presence of an intermediate link between the circulatory and lymphatic systems as the development of the ideas of Theodor Schwann (1839) and especially Rudolf Karl Virchow (1858). Based on observations of capillaries in the tail of a tadpole, T. Schwann assumed, in connection with his discovery of cells in the animal's body, that the serous vessels described early actually represent a network of cell processes anastomosing with each other and forming channels throughout the body [1]. Later, with the development of cellular theory in the middle of 19<sup>th</sup> century, the "theory of intracellular movement of tissue juices" arose. R. Virchow (1858) in his "Cellular Pathology" ("Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre"), pointing to the presence of anastomoses between connective tissue cells, wrote that these anastomoses "form a kind of system of tubes or canals, which should be placed along with the large systems of canals cutting through our body, blood and lymphatic vessels. The open system is a kind of replacement for the old vasa serosa, which turned out to be non-existent". Thus, R. Virchow replaced "serous vessels" with the idea of hollow cells of the connective tissue connecting arteries and lymphatic vessels. Franz von Leydig (1857) in his course on histology depicted lymphatic vessels that arose from connective tissue cells (Davydovsky I.V., 1956; Virchow R., 1858, 1865).

каналы по всему телу [1]. В дальнейшем с развитием клеточного учения в середине XIX в. возникла «теория внутриклеточного движения тканевых соков». R. Virchow (1858) в «Целлюлярной патологии» (“Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre”), указывая на наличие анастомозов между соединительнотканскими клетками, писал, что эти анастомозы «образуют как бы систему трубок или каналов, которая должна быть поставлена наряду с большими системами каналов, прорезывающими наше тело, кровеносными и лимфатическими сосудами. Открытая система представляет собой как бы замену старых vasa serosa, которые оказались не существующими». Таким образом, R. Virchow заменил серозные сосуды идеей полых клеток соединительной ткани, соединяющих артерии и лимфатические сосуды. Franz von Leydig (1857) в курсе гистологии изобразил лимфатические сосуды, которые возникали из соединительнотканских клеток (Давыдовский И.В., 1956; Virchow R., 1858; Вирхов Р., 1865).

В обоих случаях последователи теории серозных сосудов, а также ученые, объясняющие существование каналов за счет анастомозирующих отростков клеток, предполагали, что лимфа непосредственно переходит из кровеносных сосудов в лимфатические сосуды и что последние связаны с кровеносными сосудами очень тонкой системой трубок (либо vasa serosa, либо отростками клеток).

Однако в дальнейшем, почти через 100 лет после P. Mascagni и W. Cruikshank, блестящие инъекции лимфатической системы Ludwik Karol Teichmann-Stawiariski (1861) привели Wilhelm His Sr. (1861) (у ученого был сын с идентичными инициалами, далее аббревиатуру Sr. опускаем) к четкому пониманию, что истоки лимфатической системы представлены каналами (а не отростками клеток. – *Прим. авт.*), которые лишены собственной, изолирующей стенки; каналы залегают в соединительной ткани кожи, слизистых оболочках и т.д. Возможность использования термина «серозные сосуды» снова была поставлена под сомнение, так как не было подтверждено наличие стенки из эндотелиальных клеток у этих образований. Однако данный вопрос требовал дальнейших доказательств (такие доказательства были достоверно получены во второй половине XX в., см. далее).

В связи с этим встал вопрос о возникновении и формировании лимфы из плазмы крови, а следовательно, открытой или закрытой является

In both cases, the followers of the theory of serous vessels, as well as the scientists who explain the existence of the canals by anastomosing cell processes, assumed that the lymph passes directly from blood vessels into lymphatic vessels and that the latter are connected to the blood vessels by an extremely fine system of tubes (either vasa serosa or cell processes).

However, later, almost 100 years after P. Mascagni and W. Cruikshank, the brilliant lymphatic system injections by Ludwik Karol Teichmann-Stawiariski (1861) led Wilhelm His Sr. (1861) (the scientist had a son with identical initials, henceforth we will not use the abbreviation Sr.) to a clear understanding that the source of the lymphatic system are represented by canals (and not cell processes. – *Author's note*), which are devoid of their own, insulating wall; the canals are located in the connective tissue of skin, mucous membranes, etc. The possibility of using the term “serous vessels” was again called into question, since the presence of the wall consisting of endothelial cells in these structures was not confirmed. However, this issue required further evidence (such reliable evidence was obtained in the second half of the 20<sup>th</sup> century, see below).

In this regard, the question arose about the origin and formation of lymph from blood plasma, and, consequently, whether the lymphatic system is open or closed, or, in other words, whether there is a direct or indirect communication between connective tissue formations for fluid transport (whatever they are represented by. – *Author's note*) and lymphatic capillaries, and whether the tissue spaces (prelymphatic pathways) are part of the lymphatic system.

These issues were clarified much later, but one of the first to criticize the experimental and theoretical justifications for the theory of direct (immediate) connection of tissue spaces with lymphatic capillaries was P. Mascagni (1787) [2]. P. Mascagni, describing the relationship of veins and lymphatic vessels in the lymph node in his book “Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Iconographia” (“History and Iconography of the Lymphatic Vessels of the Human Body”), was the first to express the idea of their special connection. In his opinion, lymphatic vessels and veins are connected by pores. In addition, P. Mascagni knew that suspended particulate matter can penetrate from the peritoneal cavity into the lymphatic system. The obtained facts formed the basis of the theory of “pumping hatches” of the diaphragm peritoneum (Baron M.A., 1958). Afterwards, it was shown that

лимфатическая система или, другими словами, прямая или опосредованная связь имеется между соединительнотканью образованиями для транспорта жидкости (чем бы они ни были представлены. – *Прим. авт.*) и лимфатическими капиллярами и являются ли тканевые пространства (прелимфатические пути) частью лимфатической системы.

Эти вопросы были выяснены значительно позже, но одним из первых, кто выступил с критикой экспериментальных и теоретических обоснований теории прямого (непосредственного) соединения тканевых пространств с лимфатическими капиллярами, был Р. Mascagni (1787) [2]. Р. Mascagni, описывая взаимоотношение вен и лимфатических сосудов в лимфоузле в своей книге «*Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia*» («История и иконография лимфатических сосудов организма человека»), впервые высказал мысль об особом их соединении. По его мнению, лимфатические сосуды и вены соединяются порами. Кроме того, Р. Mascagni было известно, что частицы взвесей могут проникать из брюшинной полости в лимфатическую систему. Полученные факты легли в основу теории «насосывающих люков» диафрагмальной брюшины (Барон М.А., 1958). Позже было показано, что последние располагаются не только в области истонченных участков диафрагмальной брюшины, но и в других ее областях (Борисов А.В., 1967, 2005). В сущности, Р. Mascagni оказался пионером особой проблемы, в разработку которой затем весомый вклад внесли Е.Я. Выренков и его ученики (Ивановская школа), а также Б.В. Огнев, Ю.Е. Выренков и их сотрудники (Московская школа). В Новосибирске под руководством Ю.И. Бородина проводились экспериментальные исследования лимфооттока и его соотношения с венозным оттоком в норме и патологии.

Новая смена взглядов связана с именем Friedrich Daniel von Recklinghausen (1862), который в классическом сочинении «*Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe*» («О лимфатических сосудах и их отношении к соединительной ткани») выдвинул теорию «соковых канальцев» (*saft kanälchen*). F. von Recklinghausen разработал свою теорию в основном на рогах, пользуясь методом импрегнации серебром и инъекцией свинцовых белил и других красок. В отличие от R. Virchow он считал, что тканевая жидкость течет не внутри клеток, а между ними, по тончайшим, заложенным в основном веществе соединительной ткани особым канальцам,

the latter are located both in the thinned areas of the diaphragm peritoneum and in its other areas (Borisov A.V., 1967, 2005). Essentially, P. Mascagni turned out to be a pioneer of a special problem to the development of which E.Ya. Vyrenkov and his students (the Ivanovo School), as well as B.V. Ognev, Yu.E. Vyrenkov and their colleagues (the Moscow School) made a significant contribution. In Novosibirsk, under the supervision of Yu.I. Borodin, the experimental studies of lymphatic drainage and its relationship with venous outflow in health and in pathology were performed.

A new shift in views is associated with the name of Friedrich Daniel von Recklinghausen (1862), who in his classic work «*Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe*» («On the Lymphatic Vessels and Their Relation to the Connective Tissue») put forward the theory of «juice canals» (*saft kanälchen*). F. von Recklinghausen developed his own theory mainly based on the cornea experiments, using the method of silver impregnation and injection of lead carbonate and other dyes. Unlike R. Virchow, he believed that tissue fluid flows not inside the cells, but between them, through the thinnest special canals located in the main substance of the tissue, which partially surround cells and their processes (possibly, in the later years, these data became the basis of the concept of perivascular, paravascular, perineural, and periaxial spaces. – *Author's note*). These juice canals, according to F. von Recklinghausen, have no walls and are spaces between fibrous bundles of connective tissue, connected to each other by a homogeneous, dense substance. Juice canals, according to F. von Recklinghausen, directly connect with the lymphatic system, which was consistent with the views of R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744) and H. Boerhaave (1742). Per F. von Recklinghausen, juice canals connect with lymphatic capillaries through openings called «*stigmata*» (or «*stomata*» – *Author's note*), located between endothelial cells. The author came to this conclusion based on experimental studies showing that the superficial lymphatic capillaries of the central tendon of the diaphragm connect with the peritoneal cavity through preformed (permanently existing. – *Author's note*) openings that were found between mesothelial cells (Chernyshenko L.V. et al., 1985). However, F. von Recklinghausen was not completely confident in the results of his research. This is what he writes in «*Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe*» («The Lymph Vessels and Their Significance in Connective Tissue») (1862): «Now the question



которые частично окружают клетки и их отростки (возможно, из этих данных возникло в дальнейшем понятие периваскулярных, параваскулярных, периневральных и периаксиальных пространств. – *Прим. авт.*). Эти соковые каналы, по F. von Recklinghausen, не имеют стенок и представляют собой промежутки между волокнистыми пучками соединительной ткани, связанными между собой однородным, плотным веществом. Сокровые каналы, по мнению F. von Recklinghausen, состоят в прямом сообщении с лимфатической системой, что согласовывалось с взглядами R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744) и H. Boerhaave (1742). С лимфатическими капиллярами, по представлению F. von Recklinghausen, соковые каналы сообщаются отверстиями «стигмата» (или «стомата». – *Прим. авт.*), находящимися между эндотелиоцитами. К этому выводу автора привели данные экспериментальных исследований, показывающих, что поверхностные лимфокапилляры сухожильного центра диафрагмы сообщаются с полостью брюшины преформированными (постоянно существующими. – *Прим. авт.*) отверстиями, обнаруживаемыми между мезотелиоцитами (Чернышенко Л.В. и др., 1985). Однако полной уверенности в результатах своих исследований у F. von Recklinghausen не было. Вот как он это описывает в «Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe» («Лимфатические сосуды и их связь с соединительной тканью») (1862): «Теперь возникает вопрос: организовано ли это сообщение таким образом, что устья соковых каналов покрыты проницаемыми эпителиальными клетками, или эпителиальная оболочка снабжена отверстиями, соответствующими устьям соковых каналов? Мои исследования не привели к решению этого вопроса. Однако я не хочу скрывать тот факт, что я склоняюсь ко второму предположению. Я ищу эти отверстия между отдельными эпителиальными клетками, особенно в тех местах, где сходятся несколько клеток. Другой вопрос, как соковые каналы связаны с кровеносными сосудами. Раньше я долгое время старался делать инъекции как можно тщательнее неразстворимыми веществами (особенно китайскими чернилами) и продемонстрировать связь между ними».

Этот вывод F. von Recklinghausen (1862) напоминает теорию «насосывающих люков» P. Mascagni (1787). В своем труде L. Landois (1891) пишет, что F. von Recklinghausen считал, что в некоторых органах приводятся в действие особые насосные механизмы и что абдоминальная

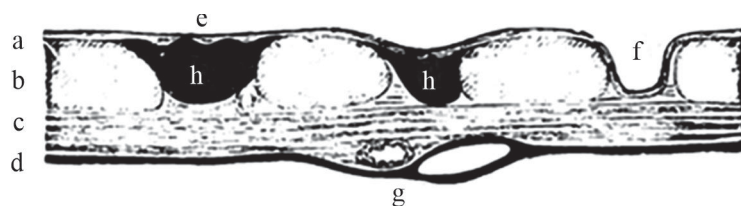
arises: is this communication arranged in such a way that stomata of the juice canals are covered with permeable epithelial cells, or is the epithelial membrane provided with openings corresponding to stomata of the juice canals? My research did not lead to this issue solution. However, I do not want to hide the fact that I am inclining to the second assumption. I am looking for these openings between individual epithelial cells, especially in places where several cells converge. Another question is how the juice canals are connected with the blood vessels. In the past, I have long tried to make injections as thoroughly as possible with insoluble substances (especially, Chinese ink) and demonstrate the link between them.”

This conclusion of F. von Recklinghausen (1862) is reminiscent of the theory of “pumping hatches” of P. Mascagni (1787). In his work, L. Landois (1891) writes that F. von Recklinghausen believed that in some organs special pumping patterns are activated, and that the abdominal surface of the central tendon of the diaphragm is provided with stomata or open junctions between the peritoneal cavity and lymphatic vessels. F. von Recklinghausen discovered that milk, applied to the peritoneal surface of the central tendon of the diaphragm, in the form of milk globules, passes through the stomata and enters lymphatic vessels. The central tendon consists of two oppositely directed layers of fibrous tissue (Fig. 1, b, c). When the diaphragm moves during respiration, these layers alternately contract and move apart. Thus, the space alternately expands and contracts, and lymph is drawn into lymphatic vessels through stomata (Fig. 1, h) [3].

Further, L. Landois (1891) describes the same pattern of fluid pumping in the costal pleura. The muscular fascia is another example of such a pattern. When the muscle contracts, the lymph is forced out of the spaces between fascial layers; when it relaxes, the lymph from the muscle, carrying with it some of the waste products of muscular activity, exits the muscle into the fascia, between the layers that are partially separated already [3].

F. von Recklinghausen proposed to consider the juice canals connecting with lymphatic vessels as the beginning of the lymphatic system. If we recognize the juice canal system as the beginning of lymphatic vessels, then it represents a system of “tubes” that drain their own tissue fluid, and the lymphatic vessels themselves play a role of collecting tubes for removing lymph from tissue. F. von Recklinghausen’s theory of prelymphatic pathways caused a lively discussion, but afterwards it





**Рис. 1.** Сечение сухожильного центра диафрагмы (а – брюшинная поверхность сухожильного центра диафрагмы; b, c – два слоя фиброзной ткани, расположенных в разных направлениях; d – реберная плевра; e – stomata, или открытые сообщения между перитонеальной полостью и лимфатиками в веществе сухожильного центра; f – спавшиеся стенки пространства; g – аналогичный насосный механизм на реберной плевре; h – заполненные лимфатические пространства, черный цвет – лимфа заполняет лимфатики через stomata [3])

**Fig. 1.** Section of the central tendon of the diaphragm (a – peritoneal surface of the central tendon of the diaphragm; b, c – two oppositely directed layers of fibrous tissue; d – costal pleura; e – stomata, or open junctions between the peritoneal cavity and the lymphatics in the substance of the central tendon; f – collapsed walls of the space; g – a similar pumping pattern on the costal pleura; h – filled lymphatic spaces, black color (lymph fills the lymphatics through the stomata) [3])

поверхность сухожильного центра диафрагмы снабжена устьями или открытыми сообщениями между брюшинной полостью и лимфатическими сосудами. F. von Recklinghausen обнаружил, что молоко, нанесенное на брюшинную поверхность сухожильного центра диафрагмы, в виде молочных шариков проходит через устья и попадает в лимфатические сосуды. Сухожильный центр диафрагмы состоит из двух слоев фиброзной ткани, расположенных в разных направлениях (рис. 1, b, c). Когда диафрагма движется во время дыхания, эти слои попеременно сжимаются и раздвигаются. Таким образом, пространство попеременно расширяется и сжимается, лимфа втягивается в лимфатические сосуды через устья (рис. 1, h) [3].

Дальше L. Landois (1891) описывает такой же механизм перекачки жидкости в реберной плевре. Фасция, покрывающая мышцы, является другим примером подобного механизма. Когда мышца сокращается, лимфа вытесняется из промежутков между слоями фасции; когда она расслабляется, лимфа из мышцы, увлекая за собой часть отходов мышечной деятельности, выходит из мышцы в фасцию, между теперь уже частично разделенными слоями [3].

F. von Recklinghausen предлагал считать соковые каналы, соединяющиеся с лимфатическими сосудами, началом лимфатической системы. Если признать систему соковых канальцев за начало лимфатических сосудов, то она представляет собой систему «трубок», отводящих собственную тканевую жидкость, а сами лимфатические сосуды играют роль собирательных трубок, по которым лимфа удаляется из ткани. Теория F. von Recklinghausen о прелимфатических путях вызвала оживленную дискуссию, но позже об этом на некоторое время было

was forgotten for some time. However, later, research of A.A. Sushko (1966) of lymphatic capillaries of the liver and the data of L.V. Chernyshenko et al. (1985), obtained during the investigation of the lymphatic capillaries of the central tendon of the diaphragm in cats and other laboratory animals using a combined method of injection and impregnation with a solution of silver nitrate, showed that the juice canals (F. von Recklinghausen) are not directly connected with the lumen of lymphatic capillaries.

Thirty years after the researches of F. von Recklinghausen, in the above mentioned work of L. Landois (1891), a report appears on lymphatic spaces, represented by the pericardial space with pericardial fluid or lymph, as well as a large lymphatic space around each air chamber of the lung and between connective tissue fibrils. The author describes within connective tissue (of bone, palatine tonsil, salivary gland, etc.) numerous stellate, irregular or branched spaces, which are connected with each other by numerous tubular processes. In these interconnected spaces, or lymphatic spaces, lie the cellular elements of this tissue. Such spaces, however, are not completely filled with cells, but between the body of the cell and the wall of the space, there is a gap, which may be larger or smaller. These spaces are the so called secretory spaces, or secretory canals, and they represent the commencement of the lymphatics. Between endothelial cells small openings, or stomata, are located (those that F. von Recklinghausen was looking for. – *Author's note*), through which lymphatic capillaries connect with juice canals [3].

Also L. Landois (1891), as referred to other authors, suggests that blood vessels also communicate with juice canals, and that fluid exits thin-walled capillaries through their stomata into these spaces.

забыто. Однако в дальнейшем исследования А.А. Сушко (1966) лимфокапилляров печени и данные Л.В. Чернышенко и соавт. (1985), полученные при изучении лимфокапилляров сухожильного центра диафрагмы кошки и других лабораторных животных комбинированным методом инъекции и импрегнации раствором нитрата серебра, показали, что соковые каналы (F. von Recklinghausen) не связаны непосредственно с просветом лимфокапилляров.

30 лет спустя после исследований F. von Recklinghausen, в уже упомянутой работе L. Landois (1891) появляется сообщение о лимфатических пространствах, которые представлены перикардальным пространством с перикардальной жидкостью или лимфой, а также большим лимфатическим пространством вокруг каждой воздушной камеры легкого и между фибриллами соединительной ткани. Автор описывает внутри соединительной ткани (кости, небной миндалины, слюнной железы и т.д.) многочисленные звездчатые, нерегулярные или разветвленные пространства, которые сообщаются друг с другом многочисленными трубчатыми отростками; в этих сообщающихся пространствах, или лимфатических пространствах, лежат клеточные элементы этой ткани. Эти пространства, однако, не полностью заполнены клетками, но между телом клетки и стенкой пространства существует интервал, который может быть больше или меньше. Эти пространства, как считает L. Landois, являются так называемыми соковыми каналами, и они представляют собой начало лимфатических сосудов (согласно F. von Recklinghausen). Между эндотелиальными клетками находятся небольшие отверстия, или устья (те, которые искал F. von Recklinghausen. – *Прим. авт.*), посредством которых лимфатические капилляры сообщаются с соковыми каналами [3].

Также L. Landois (1891), со ссылкой на других авторов, предполагает, что кровеносные сосуды также сообщаются с соковыми каналами и что жидкость выходит из тонкостенных капилляров через их устья в эти пространства. Эта жидкость питает ткани, в то время как отработанные вещества возвращаются в пространства и достигают лимфатических сосудов, которые в конечном итоге выбрасывают их в венозную кровь [3]. В подтверждение этому L. Landois (1891) описывает миграцию лейкоцитов из кровеносных капилляров в лимфатические сосуды через тканевые пространства. Мелкие частицы, содержащиеся в этих пространствах, – например, после нанесения татуировки на кожу и даже жировые

This fluid supplies tissues, while waste products return to the spaces and reach lymphatic vessels, which eventually release them into the venous blood [3]. Consistent with the above mentioned, L. Landois (1891) describes the leukocyte migration from blood capillaries into lymphatic vessels through tissue secretory spaces. Small particles contained in these spaces – for example, after tattooing the skin and even particles of fat after injections – are absorbed by leukocytes and passed through by them to other organs of the body (particles of pigments used for tattooing the finger are usually found in the first lymphatic gland (lymph node. – *Author's note*) on the elbow) [3].

Almost 100 years later, in 1956, S. Magari published a report confirming the finding of F. von Recklinghausen (1862) about the precapillary part of the peritoneal lymphatic system, where there are orifices of invaginations in the mesothelium, reaching the lymphatic capillaries. And after another 20 years, L. Leak (1979) gave the data obtained using a scanning electron microscope on 3–5-month-old mice. He showed that in the peritoneal mesothelium, lacunae are in place through which the peritoneal cavity directly connects with the lymphatic vessels of the diaphragm, i.e. the author confirmed the point of view of P. Mascagni (1787), F. von Recklinghausen (1862), and S. Magari (1956) that the lymphatic vessels of the peritoneum communicate with the peritoneal cavity through “stomata”. Following F. von Recklinghausen, W. His (1863) stated that lymphatic pathways are communicated directly with tissue intercellular spaces that have no walls [4]. The views of Ernst Wilhelm Ritter von Brücke (1854) and C. Ludwig (1861) are very close to the concept of F. von Recklinghausen. These authors believed that the “secretory spaces” of connective tissue, located between muscle fibers, glandular vesicles and other parenchymatous elements, are the commencement of the lymphatic vessel system, and E. von Brücke considered this transition of lymphatic vessels into connective tissue spaces for an absolute postulate.

Of great importance in resolving the issue of the relationship between tissue prelymphatic spaces and lymphatic capillaries would be clear evidence of the absence of walls (endothelial lining) in these spaces, which would allow to conclude that prelymphatic pathways and lymphatic capillaries are not a single structure and should be classified as different ones. Therefore, the discovery of the fact that capillaries, including lymphatic capillaries, are lined with endothelium was one of the most important discoveries in histology. This discovery goes back to

частицы после инъекций – поглощаются лейкоцитами и переносятся ими в другие части тела (частицы пигмента, используемые для татуировки пальца, обычно находятся в первой лимфатической железе (лимфатическом узле. – Прим. авт.) на локте) [3].

Почти через 100 лет, в 1956 г., появилось сообщение S. Magari, подтверждающее наблюдение F. von Recklinghausen (1862) о прекапиллярном отрезке лимфатической системы брюшины, где имеются устья инвагинаций в мезотелии, достигающих до лимфатических капилляров. А еще через 20 лет L. Leak (1979) привел данные, полученные в сканирующем электронном микроскопе на 3–5-месячных мышах. Он показал, что в мезотелии брюшины имеются лакуны, через которые полость брюшины непосредственно сообщается с лимфатическими сосудами диафрагмы, т.е. автор подтвердил точку зрения P. Mascagni (1787), F. von Recklinghausen (1862) и S. Magari (1956) о том, что лимфатические сосуды брюшины сообщаются отверстиями «стомата» с брюшинной полостью. Вслед за F. von Recklinghausen W. His (1863) заявил, что лимфоносные пути сообщаются непосредственно с тканевыми межклеточными пространствами, которые не имеют стенок [4]. Очень близки к концепции F. von Recklinghausen взгляды Ernst Wilhelm Ritter von Brücke (1854) и C. Ludwig (1861). Эти авторы считали, что «щелевые пространства» соединительной ткани, заложенные между мышечными волокнами, железистыми пузырьками и другими паренхиматозными элементами, представляют собой начало системы лимфатических сосудов, причем E. von Brücke представлял этот переход лимфатических сосудов в соединительнотканые пространства как абсолютный постулат.

Важное значение в решении вопроса о взаимоотношении тканевых прелимфатических пространств и лимфатических капилляров сыграло бы четкое доказательство отсутствия стенок (эндотелиальной выстилки) у этих пространств, что позволило бы сделать вывод, что прелимфатические пути и лимфатические капилляры не являются единой структурой и их следует относить к различным образованиям. Поэтому открытие того факта, что капилляры, в том числе и лимфатические капилляры, выстланы эндотелием, явилось одним из важнейших открытий в гистологии. Это открытие восходит к работам Henryk Fryderyk Hoyer (1834–1907) 1865 г. Также имена Albert Von Kölliker (1887), Ludwig Teichmann (1861), W. His (1863), C. Ludwig (1861) и F. von

the work of Henryk Fryderyk Hoyer (1834–1907) of 1865. Also the names of Albert Von Kölliker (1887), Ludwig Teichmann (1861), W. His (1863), C. Ludwig (1861), and F. von Recklinghausen (1862) should be associated with the development of the concept of lymphatic capillary as a structure lined with endothelium: capillaries form networks and are blind-ending structures that are similar to the lacteals of intestinal villi. H. Hoyer (1865), W. His (1863) and F. von Recklinghausen (1862) managed to more clearly visualize the boundaries of the lymphatic endothelium using silver nitrate injections, but the study of silver nitrate samples and their incorrect interpretation led F. von Recklinghausen to the error, as F.R. Sabin (1912) believed, that the sources of lymph production (lymph radicles) or tissue spaces are part of the lymphatic system, although the scientist himself in a number of his works claimed that tissue prelymphatic spaces do not have walls and direct connections with blood and lymphatic capillaries. Also, not all scientists confirmed the opinion of F. von Recklinghausen about the presence of stomata and stigmata (pores, orifices) through which lymphatic vessels (capillaries) communicate with tissue channels (lymph radicles), considering positive results as mechanical defects of the technique used. Therefore, by the second half of the 19<sup>th</sup> century, the question of the relationship of lymphatic vessels to tissue spaces in general and to some special tissue spaces, such as intermeningeal spaces, the subarachnoid space in particular, had not been finally resolved (His W., 1863; Ludwig C., Tomsa W., 1861; Sabin F.R., 1912).

The second half of the 19<sup>th</sup> century was marked by attempts to understand the mechanism of lymph formation. In this regard, attention was again drawn to the problem of connection between the lymphatic and circulatory systems. At the beginning of the 19<sup>th</sup> century, it was believed, as described above, that blood plasma directly passes from blood vessels to lymphatic vessels, forming lymph. Indeed, lymph formation is associated with blood flow. But how? Already in the middle of the 19<sup>th</sup> century, it became clear that there is no direct transition of blood plasma from blood vessels to lymphatic vessels. The long-existing theory of lymphovenous anastomoses, dating back to the old experiments of Stenon in the 17<sup>th</sup> century with mercury injection into the lymphatic bed (described by Antoine Portal in “De l'Anatomie et de la Chirurgie”, 1770–1773) had not found its microanatomical proof by that time. The German physician and pathologist C. Ludwig (1861) and the Russian physiologist V.V. Pashutin (1885) proposed a filtration theory of



Recklinghausen (1862) следует связывать с развитием концепции лимфатического капилляра как структуры, выстланной эндотелием: капилляры образуют сети и представляют собой слепо заканчивающиеся образования подобно млечным сосудам ворсинки кишки. Н. Hoyer (1865), W. His (1863) и F. von Recklinghausen (1862) с помощью инъекций нитрата серебра удалось более четко визуализировать границы эндотелия лимфатиков, но изучение препаратов с нитратом серебра и их неверная интерпретация привели F. von Recklinghausen к заблуждению, как полагает F.R. Sabin (1912), что истоки формирования лимфы (англ. вариант – lymph radicles) или тканевые пространства являются частью лимфатической системы, хотя сам же ученый в ряде своих работ утверждал, что тканевые прелимфатические пространства не имеют стенок и прямых соединений с кровеносными и лимфатическими капиллярами. Также не все ученые подтверждали мнение F. von Recklinghausen о наличии стомата и стигмата (поры, отверстия), посредством которых лимфатические сосуды (капилляры) соединяются с тканевыми канальцами (lymph radicles), рассматривая положительные результаты как механические дефекты используемой методики. Поэтому ко второй половине XIX в. вопрос об отношении лимфатических сосудов к тканевым пространствам в целом и к некоторым специальным тканевым пространствам, таким как межбололочные пространства, в частности субарахноидальное пространство, не был решен окончательно (His W., 1863; Ludwig C., Tomsa W., 1861; Sabin F.R., 1912).

Вторая половина XIX в. ознаменовалась попытками понять механизм лимфообразования. В этой связи внимание опять было обращено к проблеме сообщения лимфатической и кровеносной систем. В начале XIX в. полагали, как описано выше, что плазма крови непосредственно переходит из кровеносных сосудов в лимфатические, образуя лимфу. Действительно, лимфообразование связано с кровотоком. Но как? Уже в середине XIX в. стало ясно, что прямой переход плазмы крови из кровеносных сосудов в лимфатические сосуды не происходит. Долгое время существовавшая теория лимфовенозных анастомозов, восходящая еще к старым опытам Stenon в XVII в. с инъекцией ртути в лимфатическое русло (описано Antoine Portal в «De l'anatomie et de la chirurgie», 1770–1773) так и не нашла к этому времени своего микроанатомического доказательства. Немецкий врач и патолог С. Ludwig (1861) и российский физиолог

lymph formation from blood plasma. In contrast to this theory, Rudolf Peter Henrich Heidenhain (1880) proposed a secretion theory of lymph origin. Both theories were close to modern ideas about lymph formation in the sense that between blood and lymphatic capillaries, an intermediate link was assumed to exist – connective tissue, into which filtration (Ludwig C., 1861; Pashutin V.V., 1885) or secretion (Heidenhain R., 1880) of fluid from the vascular bed occurs.

One hundred years after the works of F. von Recklinghausen (1862), Arthur C. Guyton (1963) studied the movement of a dye into the surrounding tissue spaces from three capsules of different shapes with holes implanted subcutaneously. Approximately 0,1 ml of a concentrated solution of Evans blue was injected into each of the three capsules. A low pressure of approximately 10 mm Hg was given intracapsularly through a needle and maintained for one hour. Following that, the capsules were cut out. In each case, the dye penetrated all areas of the intracapsular tissue and appeared in the tissues located outside the capsule and adjacent to orifices. Thus, it was shown that fluid could flow through the tissue spaces from the capsule cavity into the surrounding tissues. Since Evans blue binds to tissue fluid proteins, A.C. Guyton also suggested that proteins could pass through the same tissue spaces.

M. Földi (1967, 1968) and J. Casley-Smith (1976) proved the existence of channel-like gaps (spaces) in the interstitium that carry tissue fluid, which is then resorbed into lymphatic capillaries through interendothelial contacts and produce lymph. These “channels”, which have not the endothelial lining (non-vascular pathways of preferential spread of tissue fluid towards the lymphatic pathways) were described by M. Földi (1967, 1969, 1999), M. Földi et al. (2005), and J.R. Casley-Smith (1977) as prelymphatics. In addition, M. Földi (1969) also did not find direct contacts between tissue gaps and lymphatic capillaries anywhere in the human body.

But even earlier the hypothesis about closeness of terminal lymphatic vessels was confirmed in the late 19<sup>th</sup> – early 20<sup>th</sup> centuries by Louis-Antoine Ranvier (1869, 1897), William George MacCallum (1903, 1911), Eliot R. Clark (1909), E.R. Clark, Eleanor Linton Clark (1937). All scientists used injection methods. When injecting lymphatic capillaries, the researchers did not find a direct connection of lymphatics (lymphatic capillaries) with the tissue spaces. Lymphatics were distinguished by the integrity of their wall, which could be destroyed only by high



В.В. Пашутин (1885) предложили фильтрационную теорию образования лимфы из кровяной плазмы. В противовес этой теории Rudolf Peter Henrich Heidenhain (1880) была предложена секреторная теория происхождения лимфы. Обе теории приближались к современным представлениям о лимфообразовании в том смысле, что между кровеносными и лимфатическими капиллярами предполагалось существование промежуточного звена – соединительной ткани, в которую происходит фильтрация (С. Ludwig, 1861; В.В. Пашутин, 1885) или секреция (R. Heidenhain, 1880) жидкости из кровеносного русла.

Сто лет спустя после трудов F. von Recklinghausen (1862) Arthur C. Guyton (1963) изучал движение красителя в окружающие тканевые пространства из введенных подкожно трех капсул разной формы с отверстиями. В каждую из трех капсул вводили примерно 0,1 мл концентрированного раствора синего Эванса. Небольшое давление, около 10 мм рт. ст., применяли интракапсулярно через иглу и поддерживали в течение одного часа. По истечении этого времени капсулы вырезали. В каждом случае краситель проникал во все области интракапсулярной ткани и появлялся в тканях за пределами капсулы, прилегающих к отверстиям. Таким образом, было показано, что жидкость могла течь через тканевые пространства из полости капсулы в окружающие ткани. Поскольку синий Эванс соединяется с белками тканевой жидкости, А.С. Guyton также предположил, что белки могли перемещаться через те же самые тканевые пространства.

М. Földi (1967, 1968) и J. Casley-Smith (1976) обосновали существование каналоподобных щелей (пространств) в интерстиции, несущих тканевую жидкость, которая, резорбируясь затем в лимфатические капилляры через межэндотелиальные контакты, образует лимфу. Эти не имеющие эндотелиальной выстилки «каналы», несосудистые пути преимущественного распространения тканевой жидкости в сторону лимфатических путей, описаны М. Földi (1967, 1969, 1999), М. Földi et al. (2005) и J.R. Casley-Smith (1977) как прелимфатики. Кроме того, М. Földi (1969) также нигде в организме не выявил прямые контакты между тканевыми щелями и лимфатическими капиллярами.

Но еще ранее гипотеза о закрытости терминальных лимфатических сосудов была подтверждена в конце XIX – начале XX в. Louis-Antoine Ranvier (1869, 1897), William George MacCallum (1903, 1911), Eliot R. Clark (1909), E.R. Clark,

pressure of the forced fluid and, therefore, were anatomically closed vessels, otherwise the forced fluid would freely flow into tissue spaces. Thus, it was shown that lymphatic capillaries are separated from the surrounding connective tissue by a wall from endothelial cells. This fact seemed to put an end to the debate about whether the lymphatic system is open or closed. This confirmation followed an earlier misleading report by F. von Recklinghausen (1862), who believed that lymphatic vessels connect directly with tissue spaces, despite the fact that, as early as the 18<sup>th</sup> century the school of W. Hunter et al. (1762) had provided evidence for closeness of the lymphatic system.

At the beginning of the 20<sup>th</sup> century, an attempt was made to approach the question of the relationship between tissue channels and lymphatic capillaries from the point of view of their development. Lymphatic capillaries have exactly the same relationship to tissue prelymphatic spaces as blood capillaries. Both types of capillaries are foreign structures that grow into the mesenchyme or penetrate her. Tissue spaces are no more a part of the lymphatic system than they are a part of the circulatory system.

S.J. Melzer (1896, 1911), based on the “silver images” of F. von Recklinghausen and others, described two different systems, lymphatic vessels and tissue spaces, and clearly demonstrated the difference in their physiological significance.

Despite the serious criticism of the theory of “juice canals” and “juice gaps” by Paul Rudolf August Bartels (1909) and other authors and the fact of the continuity of the endothelium of blood and lymphatic capillaries well-established at the beginning of the 20<sup>th</sup> century, as well as new data on the structure and physiology of connective tissue, the views of F. von Recklinghausen and C. Ludwig remained dominant for a long time [2]. The concept of an open lymphatic system was discussed for several decades with varying success [4].

G.G. Cademartiri, O.A. Tazzi (1971) suggest that perilymphatic channels are closely related to the function of the initial lymphatic vessels. Channels filled with interstitial fluid are often, apparently, located near simple junctions of the endothelial lining of lymphatic capillaries (researchers have identified several other types of complex junctions. – *Author’s note*). Fluid from perilymphatic channels can drain into the lymphatic lumen through simple valves when they open (Fig. 2). After the valves close, there will be no backflow (Casley-Smith J.R., 1973; Collan Y., Kalima T., 1974; Taylor A.E. et al., 1973).

Eleanor Linton Clark (1937). Все ученые использовали инъекционные методы. При инъекции лимфатических капилляров исследователи не обнаружили непосредственного соединения лимфатиков (лимфатических капилляров) с тканевыми пространствами. Лимфатики отличались целостностью своей стенки, которую можно было разрушить только большим давлением нагнетаемой жидкости и, следовательно, были анатомически закрытыми сосудами, иначе нагнетаемая жидкость свободно перетекала бы в тканевые пространства. Таким образом, было показано, что лимфатические капилляры отграничены от окружающей соединительной ткани стенкой, образуемой эндотелиоцитами. Этот факт, казалось, подвел черту под дискуссией о том, открытой или закрытой является лимфатическая система. Это подтверждение последовало за более ранним вводящим в заблуждение сообщением F. von Recklinghausen (1862), который считал, что лимфатические сосуды напрямую сообщаются с тканевыми пространствами, несмотря на то, что еще в XVIII в. школа W. Hunter и др. (1762) приводила доказательства закрытости лимфатической системы.

В начале XX в. была предпринята попытка подойти к вопросу о взаимосвязи тканевых каналов и лимфатических капилляров с точки зрения их развития. Лимфатические капилляры имеют точно такое же отношение к тканевым прелимфатическим пространствам, как и кровеносные капилляры. Оба типа капилляров являются чужеродными структурами, которые прорастают в мезенхиму или проникают в нее. Тканевые пространства не более часть лимфатической системы, чем часть кровеносной системы.

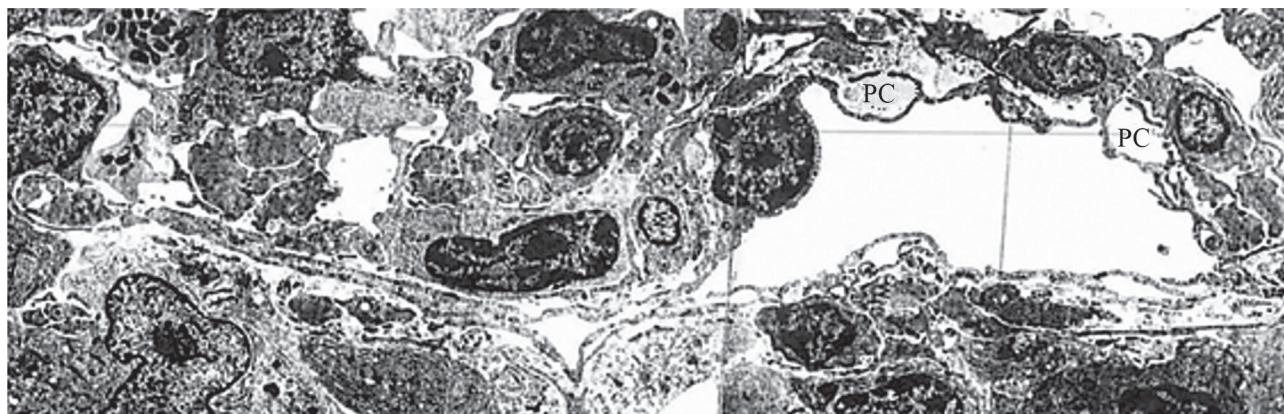
S.J. Melzer (1896, 1911), основываясь на «серебряных изображениях» F. von Recklinghausen и других, описывал две различные системы, лимфатические сосуды и тканевые пространства, и хорошо выявил различие их физиологического значения.

Несмотря на серьезную критику теории соковых канальцев и соковых щелей Паулем Рудольфом Августом Бартельсом (1909) и другими авторами и твердо установленный еще в начале XX в. факт непрерывности эндотелия кровеносных и лимфатических капилляров, а также на новые материалы по строению и физиологии соединительной ткани, взгляды F. von Recklinghausen и С. Ludwig оставались господствующими долгое время [2]. Концепция открытой лимфатической системы обсуждалась на протяжении нескольких десятилетий с переменным успехом [4].

T. Kalim, S. Kalima (1975) identified thin perilymphatic channels in the intestinal mesentery, through which tissue fluid flows into lymphatic capillaries and vessels. A number of authors (Collan Y., Kalima T., 1974; Casley-Smith J., 1977; Bert J.L., Pearce R.H., 1984) believe that the migration of fluid and especially macromolecular solutions through the interstitial space is associated with the presence of tissue “channels” whose distal ends are directly adjacent to the wall of the initial lymphatic microvessels. F. Huth, D. Bernhardt (1977) supposed the “perilymphatic” channels are limited by the cytoplasmic processes extending from the basal surface of endothelial cells of lymphatic capillaries.

After receiving irrefutable evidence of the existence of tissue channels as an intermediate substance between the circulatory and lymphatic beds, the efforts of scientists were focused on studying the peculiarities of the distribution of fluid flows (along prelymphatic pathways) in connective tissue.

P.D. McMaster, R.J. Parsons (1939) asked themselves the following question: “Are there real spaces between the tissue elements? If so, does tissue fluid circulate through them?” To answer this question, they conducted the following experiment. A very sharp dissecting needle was used to make a small puncture in the skin near the earlobe of albino mice at approximate 15 magnification. A platinum-iridium solution of approximately 0,005 cm<sup>3</sup> was injected through the puncture using a hypodermic needle (platinum – 195,08 atomic mass units (a.m.u) (Da), iridium – 192,22 amu (Da). – *Author’s note*). The dye coming out of lymphatic vessels initially looked like bristles or wavy lines extending from channels, and then uniformly stained the surrounding tissues. The researchers concluded that the dye coming out of lymphatic capillaries of a live mouse spreads in connective tissue along collagen fibers. The close relationship of connective tissue fibers with lymphatic and blood capillaries has been known for a long time, but the fact that fibers are used as pathways along which substances can pass through tissues (including for the transport of macromolecular substances) was not recognized. As a result of these studies, it was shown that transport flows of fluid move along fibers and fibrils (outside and inside the fiber), and the concept of “guide rails” in connective tissue arose [5]. E.R. Clark, E.L. Clark (1937), studying the connection of lymphatic capillaries with blood vessels, demonstrated the relation of connective tissue with lymphatics. These



**Рис. 2.** Частично расширенный и частично сжатый лимфатический капилляр в центральной части кишечной ворсинки. Лимфатический капилляр окружен группами мышечных клеток, а в собственной пластинке находятся лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, эозинофилы и макрофаги. Обратите внимание на появление перилимфатических каналов (PC) в стенке расширенной части лимфатического капилляра (Y. Collan, T.V. Kalima, 1974)

**Fig. 2.** A partially dilated and partially compressed lymphatic capillary in the central part of the intestinal villus. The lymphatic capillary is surrounded by groups of muscle cells, and the lamina propria contains lymphocytes, plasma cells, fibroblasts, eosinophils and macrophages. Note the appearance of perilymphatic channels (PC) in the wall of the dilated part of the lymphatic capillary (Y. Collan, T.V. Kalima, 1974)

G.G. Cademartiri, O.A. Tazzi (1971) предполагали, что с функцией начальных лимфатических сосудов тесно связаны перилимфатические каналы. Каналы, заполненные интерстициальной жидкостью, часто, по-видимому, расположены около простых соединений эндотелиальной стенки лимфатических капилляров (исследователи выделяли еще несколько типов сложных соединений. – Прим. авт.). Жидкость из перилимфатических каналов может дренироваться в лимфатический просвет через простые клапаны, когда они открываются (рис. 2). После закрытия клапанов обратного тока не будет (Casley-Smith J.R., 1973; Collan Y., Kalima T., 1974; Taylor A.E. et al., 1973).

T. Kalim, S. Kalima (1975) выделили тонкие перилимфатические каналы в брыжейке кишки, по которым тканевая жидкость следует в лимфатические капилляры и сосуды. Ряд авторов считают (Collan Y., Kalima T., 1974; Casley-Smith J., 1977; Bert J.L., Pearce R.H., 1984), что миграция жидкости и особенно растворов макромолекул через интерстициальное пространство связана с наличием тканевых «каналов», дистальные концы которых примыкают непосредственно к стенке инициальных лимфатических микрососудов. F. Nuth, D. Bernhardt (1977) считали, что «перилимфатические» каналы ограничены цитоплазматическими отростками, отходящими от базальной поверхности эндотелиальных клеток лимфатических капилляров.

views were criticized by D.A. Zhdanov (1952), although in some cases he allowed for the possibility of water molecules moving along connective tissue fibers [2, 5]. As for the question of the connection of blood capillaries with the interstitial space, D.A. Zhdanov considered the endothelium of blood capillaries as a semipermeable membrane separating the blood from the “tissue” or “lacunar” fluid filling the “intercellular gaps”, “intratissue spaces or lacunae”, etc.; and this fluid washes the parenchyma cells. It is separated from the lumen of lymphatic capillaries by the endothelial membrane of their wall, which, according to many authors, is penetrated by pre-existing orifices [2].

I. Russu, O. Lucaci (1958), S. Magari (1956, 1957, 1962) and M. Fabian (1969), defending the opinion about the existence of lymphatic gaps in tissues, called them lymphatic precapillaries.

The solution to the question of the existence of channels for free spread of fluid in connective tissue forced scientists to turn to physiological concepts regarding the direction of movement of the capillary filtrate in the interstitium. E.M. Landis, J.R. Pappenheimer (1963) identified two systems of paracapillary transport of interstitial fluid: in one of them, part of the capillary filtrate returns to blood flow; in the other, microflows of fluid are oriented to the roots of the lymphatic system (lymphatic capillaries). And, what is especially important, protein macromolecules also rush into lymphatic capillaries.



После получения неоспоримых доказательств существования тканевых каналов, как промежуточной субстанции между кровеносным и лимфатическим руслами, усилия ученых были направлены на изучение особенностей распределения жидкостных потоков (по прелимфатическим путям) в соединительной ткани.

P.D. McMaster, R.J. Parsons (1939) поставили перед собой следующий вопрос: Существуют ли реальные пространства между форменными элементами тканей? Если да, то осуществляется ли через них циркуляция тканевой жидкости? Для решения этого вопроса они провели следующий эксперимент. Очень острой препаровальной иглой был сделан маленький прокол кожи возле кончика уха белых мышей под линзой, увеличивающей примерно в 15 раз. Через прокол иглой для подкожных инъекций вводили платино-иридиевый раствор объемом примерно 0,005 см<sup>3</sup> (платина – 195,08 атомной единицы массы (а.е.м.) (Да), иридий – 192,22 а.е.м. (Да). – *Прим. авт.*). Краситель, выходящий из лимфатических сосудов, сначала выглядел как щетинки или волнистые линии, отходящие от каналов, а затем равномерно окрашивал окружающие ткани. Исследователями был сделан вывод, что краска, выходящая из лимфатических капилляров живой мыши, распространяется в соединительной ткани вдоль коллагеновых волокон. Тесная связь волокон соединительной ткани с лимфатическими и кровеносными капиллярами была известна давно, но тот факт, что волокна используются в качестве путей, по которым вещества могут перемещаться через ткани (в том числе и для транспортировки веществ с большими молекулами), не был признан. В результате этих исследований было показано, что транспортные потоки жидкости движутся вдоль волокон и фибрилл (снаружи и внутри волокна), и возникло представление о «направляющих рельсах» в соединительной ткани [5]. E.R. Clark, E.L. Clark (1937), изучая связь лимфатических капилляров с кровеносными сосудами, продемонстрировали связь соединительной ткани с лимфатиками. Эти взгляды были подвергнуты критике Д.А. Ждановым (1952), хотя в некоторых случаях он допускал возможность перемещения молекул воды по ходу соединительнотканых волокон [2, 5]. Что касается вопроса связи кровеносных капилляров с интерстициальным пространством, то Д.А. Жданов рассматривал эндотелий кровеносных капилляров как полупроницаемую мембрану, отделяющую кровь от «тканевой» или «лакунарной» жидкости, заполняющей «меж-

It is interesting that in the second half of the 20<sup>th</sup> century some authors continued to share the views of F. Von Recklinghausen, despite the dubiousness of the experimental evidence for his hypothesis. This position was expressed most categorically by A. Silberberg (1979). He argues that the initial lymphatic pathways (terminal lymphatics, lymphatic capillaries) are simply extensions of interstitial channels. The only difference is that some channels (lymphatic capillaries. – *Author's note*) have the endothelial lining, while others (prelymphatic canals. – *Author's note*) have not. But that many scientists have used only this fact as the basis for dividing prelymphatic pathways and lymphatic capillaries. Further, A. Silberberg (1979) expressed the opinion, accepted among lymphologists today, about the exit of fluid from tissue channels through open junctions between endothelial cells; when the closely spaced prelymphatic canals are emptied as a result of the suction action of the terminal part of the lymphatic system, the junctions between the endothelial cells close and temporarily separate the lumen of the lymphatic capillary and the interstitial space [4]. C. Wiederhielm (1972), G. Rutili, and K.E. Arfors (1976) also were proving persistently that the lymphatic capillaries are nothing more than a continuation of the interstitial space [4]. At the same time, S. Rodbard (1975) showed that the lymph composition differs from the capillary ultrafiltrate, which would be impossible if tissue channels were in direct connection with lymphatic capillaries [6]. However, later V.V. Kupriyanov (1981) noted that it is unknown what kind of fluid the prelymphatic channels carry: lymph or prelymph? This question about the identity of lymph and prelymph, as V.A. Shakhlamov and A.P. Tsameryan (1982) point out, requires comprehensive verification.

After obtaining irrefutable evidence of the existence of an intermediate link between blood and lymphatic capillaries, persistent attempts were made to describe in detail the possible pathways of fluid transport in the interstitium. Researchers identified the parafibrillar pathway (interfibrillar spaces) and tissue channels which, although not necessarily, may have their own “walls”, but must be structured formations [6]. According to A.M. Chernukh et al. (1975), if the role of fibrillar elements in prelymphatic fluid flow is sufficiently substantiated, then the participation of tissue channels in this process required further study. However, in some cases, the vagueness of the description of the prelymphatic pathways of fluid transport



клеточные щели», «внутриклеточные пространства или лакуны» и т.п., эта жидкость омывает клетки паренхимы. Она отделена от просвета лимфатических капилляров эндотелиальной мембраной их стенки, которая, по мнению многих авторов, пронизана предсуществующими отверстиями [2].

I. Russu, O. Lucaci (1958), S. Magari (1956, 1957, 1962) и M. Fabian (1969), отстаивая мнение о существовании лимфатических щелей в тканях, называли их лимфатическими прекапиллярами.

Решение вопроса о существовании каналов свободного распространения жидкости в соединительной ткани заставило ученых обратиться к физиологическим представлениям относительно направления перемещения капиллярного фильтрата в интерстиции. Е.М. Landis, J.R. Pappenheimer (1963) выделили две системы паракапиллярного транспорта интерстициальной жидкости: по одной из них часть капиллярного фильтрата возвращается в кровоток, по другой происходит ориентация микропотоков жидкости в корни лимфатической системы (лимфатические капилляры). И, что особенно важно, в лимфатические капилляры устремляются и макромолекулы белков.

Интересно, что во второй половине XX в. некоторые авторы продолжали разделять взгляды F. Von Recklinghausen, несмотря на сомнительность экспериментальных доказательств его гипотезы. Наиболее категорично эта позиция выражена А. Silberberg (1979). Он утверждает, что начальные лимфатические пути (terminal lymphatics, лимфатические капилляры) являются просто расширениями (extensions) интерстициальных каналов. Разница заключается лишь в том, что в одних каналах (в лимфатических капиллярах. – *Прим. авт.*) есть эндотелиальная выстилка, а в других (прелимфатических каналах. – *Прим. авт.*) ее нет. А ведь именно этот факт многими учеными положен в основу разделения прелимфатических путей и лимфатических капилляров. Далее А. Silberberg (1979) высказывает принятое в настоящее время среди лимфологов мнение о выходе жидкости из тканевых каналов через открытые контакты между эндотелиоцитами; когда в результате присасывающего действия терминального отдела лимфатической системы опорожняются близрасположенные прелимфатические каналы, контакты между эндотелиоцитами закрываются и временно разъединяют просвет лимфокапилляра и интерстициального пространства [4]. С. Wiederhielm (1972), G. Rutili и К.Е. Arfors (1976) также настой-

does not allow to determine which of the two pathways is being discussed.

Considerable attention to the morphological identification of tissue channels was paid by J.R. Casley-Smith and his colleagues (1977), J. Schröer, G. Hauck (1969, 1977), G. Hauck et al. (1977, 1978, 1985), Ya.L. Karaganov et al. (1981), V.I. Kozlov et al. (1981, 2005). The works of G. Hauck and J.R. Casley-Smith deserve the greatest attention.

The description of “relatively low-resistance channels” in the interstitium (fluid transport pathways. – *Author’s note*) was presented in a series of works by G. Hauck et al. (1973, 1977, 1978, 1980, 1987) based on intravital microscopic studies of the mesentery of experimental animals using fluorescent indicators – brilliant sulfaflavine (404,37 a.m.u. (Da). – *Author’s note*), FITC (fluorescein isothiocyanate-tagged) albumin; FITC (without albumin) – 389,4 a.m.u. (Da). – *Author’s note*) [6–9]. The researchers studied the transinterstitial pathway between blood microvessels and the terminal section of the lymphatic system of the mesentery. Maximum permeability for FITC albumin was observed in the venular section of the microcirculatory bed, and the intravascular luminescence of the dye was disrupted (which indicated the exit of the dye from the vascular bed. – *Author’s note*) lengthwise long thin fibers, the fluorescence intensity of which depended on the intravascular concentration of the dye (an increase in the fluorescence intensity of the fibers amid a decrease in the concentration of the dye in the vessel. – *Author’s note*). This observation allowed researchers to suggest that the predominant pathway of fluid passage is precisely along the fibers (Clough G., Smaje L.H., 1978). J. Schröer, G. Hauck (1977) assumed that low-resistance water channels around collagen fibrils communicate with prelymphatic pathways and then with terminal lymphatic vessels. A number of authors argue that these channels reflect the position of the elastic fibers along which the injected dyes spread and which also communicate with lymphatic capillaries; therefore, it can be said that such pathways occupy a parafibrillar position in connective tissue (Chernukh A.M. et al., 1975; Hauck G. et al., 1978). I. Rusznyak et al. (1960, 1967) likened the parafibrillar pathway to a liquid film enclosed between two glasses. Later, X. Han et al. (2017) clarified that the transportation of fluid and dissolved substances is carried out more easily through the surfaces of bundles than through their internal spaces [10].

чиво доказывали, что лимфатические капилляры есть не что иное, как продолжение интерстициального пространства [4]. В это же время S. Rodbard (1975) показал, что состав лимфы отличается от капиллярного ультрафильтрата, что было бы невозможно при непосредственном сообщении тканевых каналов с лимфатическими капиллярами [6]. Однако позднее В.В. Куприянов (1981) отмечал, что неизвестно, какую жидкость несут прелимфатические каналы: лимфу или прелимфу? Этот вопрос об идентичности лимфы и прелимфы, как указывают В.А. Шахламов, А.П. Цамерян (1982), требует всесторонней проверки.

После получения неоспоримых доказательств существования промежуточного звена между кровеносными и лимфатическими капиллярами предпринимались настойчивые попытки подробно описать возможные пути транспорта жидкости в интерстиции. Исследователи выделили парафибриллярный путь (межфибриллярные пространства) и тканевые каналы, которые, хотя и не обязательно, могут иметь собственные «стенки», но должны быть структурно оформленными образованиями [6]. По мнению А.М. Чернух и соавт. (1975), если роль фибриллярных элементов в прелимфатическом токе жидкости достаточно обоснована, то участие тканевых каналов в этом процессе требовало дальнейшего изучения. Однако в некоторых случаях нечеткость описания прелимфатических путей транспорта жидкости не позволяет определить, о каком из двух путей идет речь.

Значительное внимание морфологической идентификации тканевых каналов уделяли J.R. Casley-Smith и его сотрудники (1977), J. Schröer, G. Hauck (1969, 1977), G. Hauck et al. (1977, 1978, 1985), Я.Л. Караганов и соавт. (1981), В.И. Козлов и соавт. (1981, 2005). Наибольшего внимания заслуживают работы G. Hauck и J.R. Casley-Smith.

Описание «каналов с относительно малым сопротивлением» в интерстиции (пути транспорта жидкости. – *Прим. авт.*) было представлено в серии работ G. Hauck et al. (1973, 1977, 1978, 1980, 1987) на основе прижизненных микроскопических исследований брыжейки экспериментальных животных с помощью люминесцентных индикаторов – бриллиантсульфафлавина (404,37 а.е.м. (Да). – *Прим. авт.*), ФИТЦ-альбумина (fluorescein isothiocyanate-tagged albumin (альбумин, меченный флуоресцеинизотиоцианатом); ФИТЦ (без альбумина) (389,4 а.е.м. (Да). – *Прим. авт.*) [6–9]. Исследователи изучили трансинтер-

G. Hauck et al. did not detect any endothelial cell-like cellular elements in prelymphatic channels using either light or electron microscopy (Casley-Smith J., 1977). The data of G. Hauck et al. (1979) differ from the results of studies by other authors who observed the distribution (of large-molecular substances. – *Author's note*) of peroxidase dyes (44 173,9 Da. – *Author's note*), glycogen granules (molecular weight of the largest glycogen molecules, containing about 50 000 glucose residues, reaches 8 mln Da. – *Author's note*), and saccharate ferric oxide (43 000 Da. – *Author's note*) along collagen fibers. Another part of the prelymphatic pathway, according to G. Hauck et al., is represented by a system of tissue channels, which are clearly visible during dark field biomicroscopy, and their diameter is equal to the diameter of capillaries. This part of the drainage system is located between the elastic fibers and lymphatic capillaries. According to J.R. Casley-Smith (1977), these prelymphatic pathways are present in organs having no lymphatic capillaries, i.e. in the brain and retina, although later J.R. Casley-Smith also described these channels in the villi of the small intestine and subcutaneous tissue (data are given below).

Thus, according to G. Hauck et al., the prelymphatic pathway of fluid flow connecting the blood and lymphatic capillaries is formed by a system of fibers (parafibrillary pathway) and tissue channels. Later, L.V. Chernyshenko et al. (1985) specified that the direct connection between venular microvessels with high permeability for proteins and lymphatic capillaries is formed by a system of elastic fibers and tissue channels.

In the works of scientists of the J.R. Casley-Smith group (1977, 1978, 1979, 1980, 1983) for detection and morphological identification of interstitial channels various methodological approaches were used, allowing to obtain ultrastructural data on a spatial organization and parameters of these channels. The ion-precipitate technique and the method of studying corrosion preparations using a scanning electron microscope are described in the most detail.

The *ion-precipitate technique* was used to obtain quantitative data and showed a non-homogeneous distribution of ions in the matrix [6]. J.R. Casley-Smith et al. (1976, 1978, 1980, 1982) used the following low-molecular dyes: ferrocyanide, ferritin and methyl methacrylate tracers in a combination with transmission and scanning electron microscopy. The tracers were injected into Guyton capsules implanted under the skin of

стициальный путь между кровеносными микро-сосудами и терминальным отделом лимфатической системы брыжейки. Максимальная проницаемость для флуоресцентного красителя, связанного с альбумином, наблюдалась в венолярном отделе микроциркуляторного русла, причем внутрисосудистая люминисценция красителя была нарушена (что свидетельствовало о выходе красителя из сосудистого русла. – *Прим. авт.*) вдоль длинных тонких волокон, интенсивность флуоресценции которых зависела от внутрисосудистой концентрации красителя (повышение интенсивности флуоресценции волокон на фоне снижения концентрации красителя в сосудах. – *Прим. авт.*). Это наблюдение дало возможность исследователям высказать предположение о преимущественном пути прохождения жидкости именно по волокнам (Clough G., Smaje L.H., 1978). J. Schröer, G. Hauck (1977) предположили, что водные каналы с низким сопротивлением вокруг коллагеновых фибрилл соединяются с прелимфатическими путями, а затем с терминальными лимфатическими сосудами. Ряд авторов утверждают, что эти каналы отражают положение эластических волокон, вдоль которых и распространяются введенные индикаторы и которые также соединяются с лимфатическими капиллярами; следовательно, можно говорить о том, что такие пути занимают в соединительной ткани парафибрилярное положение (Чернух А.М. и др., 1975; Hauck G. et al., 1978). I. Rusznyak et al. (1960, 1967) уподобили парафибрилярный проводящий путь пленке жидкости, заключенной между двумя стеклами. Позже X. Han et al. (2017) уточнили, что транспорт жидкости и растворенных веществ осуществляется более легко через поверхности пучков, чем через их внутренние пространства [10].

Клеточных элементов типа эндотелиоцитов G. Hauck et al. в прелимфатических каналах не выявили ни при световой, ни при электронной микроскопии (J. Casley-Smith, 1977). Данные G. Hauck et al. (1979) отличаются от результатов исследований других авторов, наблюдавших распределение (крупномолекулярных веществ. – *Прим. авт.*) красителей пероксидазы (44 173,9 Да. – *Прим. авт.*), гранул гликогена (молекулярная масса наиболее крупных молекул гликогена, содержащих около 50 000 остатков глюкозы, достигает 8 млн Да. – *Прим. авт.*), сахара окиси железа (43 000 Да. – *Прим. авт.*) вдоль коллагеновых волокон. Другая часть прелимфатического пути, по данным G. Hauck et al., представлена системой тканевых каналов,

experimental animals (see the method above). According to the authors, the density of “interstitial channels” in normal tissues (data on the villi of the small intestine are mainly given) varies from 0,5 to 1,6/ $\mu\text{m}^2$  of section area. In the connective tissue surrounding the Guyton capsule, they are fewer – 0,48/ $\mu\text{m}^2$ . The measured radii of the channels are given in the range of 40–100 nm (significantly smaller channel sizes (10 nm diameter) are given below when measuring corrosion replicas by the same authors; perhaps they meant the length of the channels?). In the intestinal villus, these channels are oriented preferentially near the fenestrated areas of the endothelium and connect the arterial and venous parts of capillaries. Based on the distribution, length and diameters of the identified channels, as well as on some assumptions about the values of pressure and concentration, J.R. Casley-Smith (1976) also attempted to calculate the possible change in protein concentration [6]. As a result of these studies, the opinion was confirmed about the presence of a certain spatial position of hydraulically conductive pathways in the capillary wall and in the interstitial space, prelymphatic, including para-fibrillar, pathways for fluid movement to lymphatic capillaries [4].

A more visual representation of the spatial organization of these “channels” was obtained by studying corrosion preparations (replicas) using a scanning electron microscope [6]. Prepolymerized methyl methacrylate (an easily polymerized finely dispersed resin (100 Da. – *Author's note*)), the particle size of which is 10 nm, a well-known tracer of the pathways of large water-soluble molecules, was injected into the vascular bed. After appropriate tissue treatment, it was shown that the tissue “channels” are characterized not only by a fairly narrow diameter, but also by a low density of distribution in the interstitial space, on average 1 “channel” per 1  $\mu\text{m}^2$  of tissue (which coincides with the data of the ion-precipitate technique. – *Author's note*) (Kupriyanov V.V. et al., 1983; Casley-Smith J.R., Vincent A.H., 1980). The tracer particles penetrated into the interstitium, where they were detected as thread-like precipitates, the diameter of which reached 10 nm, which coincided with the size of the resin particles injected. The resin particles sometimes formed a semblance of intertwining or branching cords in connective tissue. Most of these cords were found between the arterial and venous parts of blood capillaries (as in the previous method. – *Author's note*). They seemed to be connected with the lumens of microvessels, especially those with highly perme-



хорошо выявляемых при биомикроскопии в темном поле, и их диаметр равен диаметру капилляров. Эта часть дренажной системы располагается между эластическими волокнами и лимфокапиллярами. По данным J.R. Casley-Smith (1977) эти прелимфатические пути представлены в органах, где нет лимфокапилляров, т.е. в головном мозге и сетчатке глаза, хотя в дальнейшем J.R. Casley-Smith также описывал эти каналы в ворсинке тонкой кишки и подкожной клетчатке (данные приведены ниже).

Таким образом, по данным G. Nauck et al., прелимфатический путь тока жидкости, соединяющий кровеносные и лимфатические капилляры, образован системой волокон (парафибрилярный путь) и тканевых каналов. Позднее Л.В. Чернышенко и соавт. (1985) уточнили, что прямое сообщение между веноулярными микрососудами с высокой проницаемостью для белков и лимфокапиллярами образовано системой эластических волокон и тканевых каналов.

В работах ученых группы J.R. Casley-Smith (1977, 1978, 1979, 1980, 1983) для выявления и морфологической идентификации интерстициальных каналов использовались различные методические подходы, позволяющие получить ультраструктурные данные о пространственной организации и параметрах этих каналов. Наиболее подробно описаны ион-преципитатная техника и методика изучения коррозионных препаратов с помощью растрового электронного микроскопа.

*Ион-преципитатная техника* была использована для получения количественной информации и показала негетерогенное распределение ионов в матрице [6]. J.R. Casley-Smith et al. (1976, 1978, 1980, 1982) использовали следующие низкомолекулярные индикаторы: ферроцианидные, ферритиновые и метилметакрилатные трассеры в комбинации с методами трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. Трассеры вводились в имплантированные под кожу экспериментальным животным капсулы Guyton (Гайтон) (методику см. выше). По данным авторов плотность «интерстициальных каналов» в нормальных тканях (преимущественно приведены данные по ворсинке тонкой кишки) варьирует от 0,5 до 1,6/мкм<sup>2</sup> площади среза. В соединительной ткани, окружающей капсулу Guyton, их меньше – 0,48/мкм<sup>2</sup>. Измеренные радиусы каналов приводятся в диапазоне 40–100 нм (значительно меньшие размеры каналов (диаметр 10 нм) приведены ниже при измерении коррозионных реплик теми же авторами; возможно, они

able walls. The study of corrosion preparations made it possible to establish that the tissue “channels” run almost parallel to each other and often anastomose. At the same time, some model calculations by J.R. Casley-Smith (1976) showed that tissue channels should be numerous precisely in the circumference of venous capillaries, which is associated with a significant predominance of intracellular fenestrae in their walls. Such orientation of tissue channels ensures one of the directions of their paracapillary convection flow of liquid and dissolved substances along the shortest pathway: fenestrae of endothelial cells of arterial segments of capillaries – tissue channels – fenestrae of endothelial cells of venous segments of capillaries.

A number of authors believe that the morphological evidence for the existence of presented by J.R. Casley-Smith et al. also does not seem convincing. Both methods used to identify the channels have a risk of artifacts associated with injection under pressure or preparation of samples for electron microscopy, so the presented findings allow for a different interpretation [1]. However, the presence of tissue channels has been confirmed by many authors in the course of ultrastructural studies (Karaganov Ya.L., Banin V.V., 1981; Kozlov V.I., Krivsky I.L., 2005; Casley-Smith J.R., 1977). X. Han et al. (2017), P.G. de Gennes (1992), A. Lafuma, D. Quere (2003) believe that they are widely presented in the brain, adventitia of blood vessels and nerve fibers, and play a key role in blood circulation.

Below we will describe the work of researchers in subsequent years, which supplement and clarify, and sometimes refute, the data above mentioned.

G. Clough, L.H. Smaje (1978) observed that in some vessels the tracers (Evans blue or fluorescein-dextran) injected into the terminal lymphatic vessels remained within the lymphatic system, while in others left the vessel lumen. Around such vessels, a diffuse area of the tracer was formed, which apparently moved into the surrounding tissues, from where it eventually dissipated after about 10–15 min; or the tracer left the lymphatic system at so-called “leak points”, from three to six, in any terminal vessel 100–150 µm long.

According to V.V. Banin (2000), the open “pre-lymphatic spaces” (prelymphatics) of the mesentery originate from the ends of elastic fibers that are directed radially from the walls of blood microvessels into the surrounding tissue, and the orientation of elastic fibers in the mesentery is not



имели в виду длину каналов?). В ворсинке кишки эти каналы имеют ориентацию предпочтительно у фенестрированных областей эндотелия и связывают артериальные и венозные «колена» капилляров. Основываясь на распределении, длине и диаметрах выявленных каналов, а также на некоторых допущениях о величинах давления и концентраций, J.R. Casley-Smith (1976) также попытался рассчитать возможное изменение концентрации белка [6]. В результате этих исследований подтвердилось мнение о наличии определенного пространственного положения гидравлически проводимых путей в стенке капилляров и в интерстициальном пространстве, прелимфатических, в том числе парафибрилярных, путей перемещения жидкости к лимфатическим капиллярам [4].

Более наглядное представление о пространственной организации этих «каналов» появилось в результате изучения коррозионных препаратов (реplik) с помощью растрового электронного микроскопа (сканирующего электронного микроскопа) [6]. В сосудистое русло вводили предполимеризованный метилметакрилат (легко полимеризующаяся мелкодисперсная смола (100 Да. – *Прим. авт.*)), размер частиц которого составляет 10 нм, известный трассер путей крупных водорастворимых молекул. После соответствующей обработки тканей было показано, что тканевые «каналы» характеризуются не только довольно узким диаметром, но и низкой плотностью распределения в интерстициальном пространстве, в среднем 1 «канал» на 1 мкм<sup>2</sup> ткани (что совпадает с данными ион-преципитатной техники. – *Прим. авт.*) (Куприянов В.В. и др., 1983; Casley-Smith J.R., Vincent A.H., 1980). Частицы индикатора проникали в интерстиций, где они выявлялись в виде нитеподобных преципитатов, диаметр которых достигал 10 нм, что совпадало с размерами вводимых частиц смолы. Частицы смолы иногда формировали в соединительной ткани подобие переплетающихся или ветвящихся тяжей. Большая часть таких нитей обнаруживалась между артериальными и венозными коленами кровеносных капилляров (как и в предыдущей методике. – *Прим. авт.*). Они казались связанными с просветами микрососудов, особенно тех, стенки которых отличаются высокой проницаемостью. Изучение коррозионных препаратов позволило установить, что тканевые «каналы» следуют почти параллельно друг другу и нередко анастомозируют. Вместе с тем некоторые модельные расчеты J.R. Casley-Smith (1976) показали, что тканевые каналы

random. The spaces, in turn, directly pass through open endothelial gaps into true lymphatic capillaries. Open tissue spaces, including spaces near venules, are, in fact, as V.V. Banin writes, the roots of the lymphatic system (according to modern concepts, the roots of the lymphatic system are the lymphatic capillaries. – *Author's note*) [6]. V.V. Banin also does not exclude that collagen fibers with tightly packed, parallel oriented fibrils, run by analogy with a wick, providing preferential movement of aqueous solutions in the interfibrillar spaces [6]. For morphological identification of tissue channels, V.V. Kupriyanov et al. (1983), as well as J.R. Casley-Smith, used the method of scanning electron microscopy of injected replicas. The data obtained with the help of this method (Karaganov Ya.L. et al., 1981; Gusev S.A., 1981) showed the following: (1) leakage of particles of methyl methacrylate prepolymer or Mercox-CL-2B resin occurs mainly through the walls of venular microvessels (Fig. 3); (2) the resin spread in the segment of the pathway between the blood and lymphatic microvessels characterises a focal pattern; (3) the casts of the interstitial “channels” have a direct relationship with the casts of the initial lymphatics (Fig. 4). These observations once again confirmed the possibility of penetration of low-viscosity resins after their injection into the interstitial (tissue) channels, and then into the roots of the lymphatic system [4]. V.V. Kupriyanov et al. (1983) considered dispersed areas of the interstitium as tissue microcirculation pathways [5]. Despite the numerous studies, V.V. Kupriyanov et al. (1983) recognized that the morphological identification of the “channels” of interstitial transportation is still associated with great difficulties. The authors do not exclude that such channels, with a preserved fluid balance in the tissues, are not fixed, but purely statistical. The authors confirm their assumption by the fact that under conditions of lymphostasis and tissue edema, when the fluid volume increases 100 000 times, the number and size of interstitial channels increases dramatically [4].

In studies performed at the Institute of Clinical and Experimental Lymphology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, tissue gaps in various organs (myocardium, colon wall, liver, uterine wall, vagina, skeletal muscles, dura mater) have been repeatedly described. The fact that these gaps are functionally connected with the roots of the lymphatic system is supported by the fact that their area increases during lymph stimulation by injecting well-known

должны быть многочисленными именно в окружности венозных капилляров, что связывают со значительным преобладанием в их стенках числа внутриклеточных фенестр. Подобная ориентация тканевых каналов обеспечивает одно из направлений паракапиллярного конвекционного потока жидкости и растворенных в ней веществ по кратчайшему пути: фенестры эндотелиоцитов артериальных сегментов капилляров – тканевые каналы – фенестры эндотелиоцитов венозных сегментов капилляров.

Ряд авторов считает, что морфологические доказательства существования каналов, представленные J.R. Casley-Smith et al., также не кажутся убедительными. Оба метода, использованные для выявления каналов, не лишены опасности артефактов, связанных с инъекцией под давлением или препаровкой образцов для электронной микроскопии, поэтому представленные иллюстрации допускают иную интерпретацию [1]. Однако наличие тканевых каналов было подтверждено многими авторами в ходе ультраструктурных исследований (Караганов Я.Л., Банин В.В., 1981; Козлов В.И., Кривский И.Л., 2005; Casley-Smith J.R., 1977). X. Han et al. (2017), P.G. de Gennes (1992), A. Lafuma, D. Quere (2003) считают, что они широко распространены в мозге, адвентиции кровеносных сосудов и нервных волокнах и играют незаменимую роль в кровообращении.

Ниже опишем работы исследователей в последующие годы, которые дополняют и уточняют, а иногда и опровергают приведенные выше данные.

G. Clough, L.H. Smaje (1978) наблюдали, что в одних сосудах индикаторы (синий Эванса или флуоресцеин-декстран), введенные в терминальные лимфатические сосуды, оставались в пределах лимфатической системы, в других – покидали просвет сосуда. Вокруг таких сосудов образовывалась диффузная область индикатора, которая, по-видимому, перемещалась в окружающие ткани, откуда в конечном итоге рассеивалась примерно через 10–15 мин, либо индикатор покидал лимфатическую систему в так называемых «точках утечки», от трех до шести, в любом терминальном сосуде длиной 100–150 мкм.

По данным В.В. Банина (2000) открытые «прелимфатические пространства (prelymphatics) брыжейки берут начало от окончаний эластических волокон, которые радиально направляются от стенок кровеносных микрососудов в окружающую ткань, причем ориентация эластических волокон в брыжейке не случайна. Пространства, в свою очередь, непосредственно пере-

stimulants of the lymphatic system (lidase, glucose). The lymph-stimulating effect of helium-neon laser exposure on tissues led to a significant increase in the area of tissue gaps in the calf muscles of experimental rats, while excessive laser irradiation caused tissue edema with a disarrangement of the architectonics of muscle bundles and intermuscular gaps (Borodin Yu.I. et al., 1999; Konenkov V.I. et al., 2012).

Thus, if we take into account the results of physiological observations concerning the hematology-lymphatic transportation of macromolecules (Grotte G., 1956; Renkin E., Garlick D., 1970; Watson P. et al., 1980), the data on intravital observations of the pathways of distribution of some fluorescent tracers between blood and lymph (Banin V.V., 1981), as well as the above mentioned data on transmission and scanning electron microscopy, then the sufficient grounds appear for asserting the existence of prelymphatic interstitial pathways, including those in the wall of blood microvessels, and initial lymphatics [4, 11–14].

L.V. Chernyshenko et al. (1985), as well as the majority of domestic and foreign researchers, agree with the opinion that the lymphatic system is closed at its sources, as indicated by the different composition of the interstitial fluid and lymph. Taking into account the biological activity of the endothelium, at the end of the 20<sup>th</sup> century, a point of view was established according to which there are no permanent orifices in the endothelium connecting with the secretory or juice (tissue) channels, and colloids transportation occurs through microvesicles and pores in the endothelium of lymphatic capillaries (Chernyshenko L.V. et al., 1985). In the 20<sup>th</sup> century, the idea of tissue gaps was continued in the works of G.F. Ivanov (1937) as a concept of perivascular, peri-, and intraadventitial spaces filled with tissue fluid and communicating with lymphatic vessels [5]. As prelymphatics, i.e. the first link of, for example, the lymph region of the central nervous system, V.I. Konenkov et al. (2005) ranked the non-vascular pathways of fluid circulation in the brain matter (pericellular, perivascular, periaxial, and perineural spaces), as well as liquor cavities and tissue gaps of the dura matter. Sizes of tissue gaps vary in width and length. They can be close to zero and can be large – up to tens of centimeters (which, in particular, is observed in the central nervous system) (Pesin Ya.M., Borodin Yu.I., 2015). L.V. Vartanyan (2006) gives data on the channels in the human pia mater formed by collagen fibers without the endothelial lining. The

ходят через открытые межэндотелиальные контакты в истинные лимфатические капилляры. Открытые тканевые пространства, в том числе и пространства около венул, фактически, как пишет В.В. Банин, и являются корнями лимфатической системы (по современным представлениям корнями лимфатической системы являются лимфатические капилляры. – *Прим. авт.*) [6]. В.В. Банин также не исключает, что коллагеновые волокна, с плотно упакованными, параллельно ориентированными фибриллами, «работают» по аналогии с фитилем, обеспечивая предпочтительное продвижение водных растворов в межфибриллярных пространствах [6]. Для морфологической идентификации тканевых каналов В.В. Куприянов и соавт. (1983) так же, как и J.R. Casley-Smith, использовали метод сканирующей электронной микроскопии инъекционных реплик. Данные, полученные с помощью этого метода (Караганов Я.Л. и др., 1981; С.А. Гусев, 1981), показали следующее: 1) утечка частиц предполимера метилметакрилата или смолы Mercox-CL-2B происходит преимущественно через стенки веноулярных микрососудов (рис. 3); 2) распространение смолы на отрезке пути между кровеносными и лимфоносными микрососудами носит очаговый характер; 3) слепки интерстициальных «каналов» обнаруживают непосредственную связь со слепками инициальных лимфатиков (рис. 4). Эти наблюдения еще раз подтвердили возможность проникновения смол с низкой вязкостью после их трансгемокапиллярной инъекции в интерстициальные (тканевые) каналы, а затем в корни лимфатической системы [4]. В.В. Куприянов и соавт. (1983) рассматривали в качестве путей тканевой микроциркуляции разреженные участки интерстиция [5]. Несмотря на многочисленные исследования, В.В. Куприянов и соавт. (1983) признавали, что морфологическая идентификация «каналов» интерстициального транспорта пока еще сопряжена с большими трудностями. Авторы не исключают, что такие каналы при сохранном балансе жидкости в тканях являются не фиксированными, а чисто статистическими. Авторы подтверждают свое предположение тем, что в условиях лимфостаза и тканевого отека, когда объем жидкости увеличивается в 100 тыс. раз, число и размеры интерстициальных каналов резко возрастают [4].

В исследованиях, проводившихся в Институте клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, многократно описаны тканевые щели в разных органах (миокард, стенка толстой кишки, печень, стенка матки, влагалища, скелет-

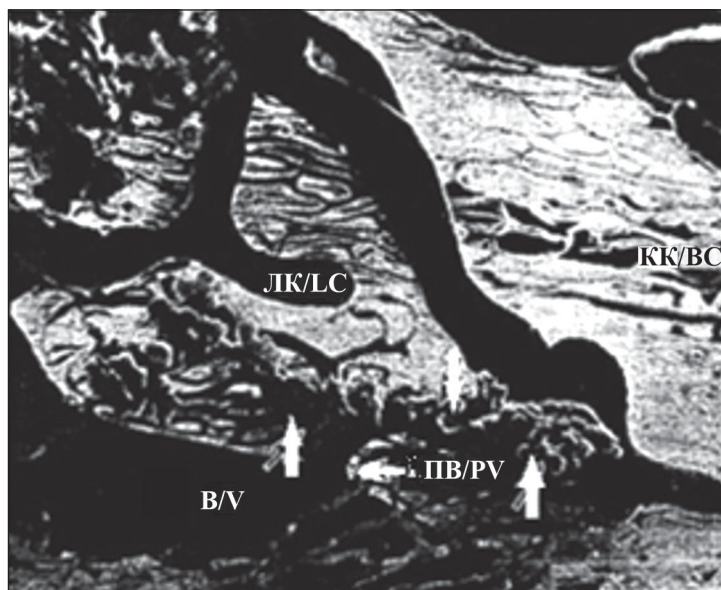
author considers these channels as a way of cerebrospinal fluid transition [5].

When resolving the long-discussed issue, whether prelymphatics are pre-formed structures or arise in a situational manner, the authors answered as follows. According to V.I. Konenkov et al. (2012), prelymphatics can be considered pre-formed in the sense that their form is determined by the structure of the connective tissue skeleton of a given biological species, a given individual and a given organ. Depending on these conditions, different structures act as pathways of non-vascular microcirculation (prelymphatics): the gaps between the myocyte bundle filled with loose connective tissue, through which the mobile tissue water seeps; peri- or paravasal loose connective tissue along blood and lymph vessels; perineural sheaths; bundles of collagen fibers in deep skin layers, which can serve as guides for water molecules on their surface. Earlier, in publications of V.V. Kupriyanov (1969, 1974), in a work of G.S. Satyakova (1972) reports of pre-formed prelymphatics were critically evaluated.

W.L. Olszewsky et al. (2009) presented data on the long interstitial pathways of non-vascular microcirculation [15]. The presence of tissue liquid channels in the thickened fascia propria of the leg in lymphedema of the lower extremities was shown. The numerous fascial sheaths and interfascial gaps can be considered long pathways of non-vascular microcirculation. These channels are formed by the bundles of collagen fibers oriented longitudinally along the limb [5]. Such a design, as the authors believe, has high hydraulic conductivity [5]. It is assumed that from tissue gaps into lymphatic capillaries, tissue fluid is resorbed, with which cellular waste products and toxic substances that have penetrated into the intercellular space from the external environment are drained (Pesin Ya.M., Borodin Yu.I., 2015).

V.D. Novikov, G.V. Pravotorov (2003) consider “interstitial channels” as areas of the interstitium with “directed flows” of water, “through which not only liquid, but also nutrients and metabolic products in cells are transported”. Most often, such channels that do not have walls are located along interstitial fibers. Under an electron microscope, N.P. Bgatova’s preparations repeatedly showed sparse interstitial areas (slits) oriented along the length of bundles of collagen fibers, as well as around blood and lymph vessels in the deep layers of the skin, in the mucous membrane of the small intestine of rats [5]. The





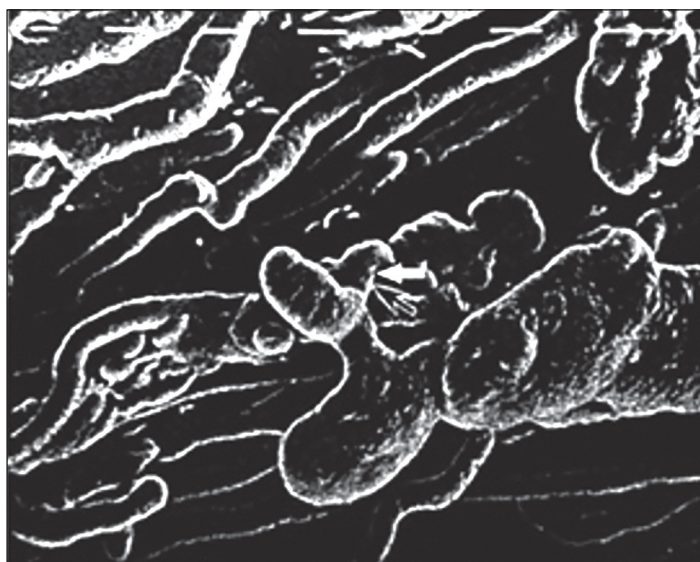
**Рис. 3.** Выход интерстициальной массы (указан стрелками) через стенку посткапиллярной вены.

Миокард крысы (В – вена; ПВ – посткапиллярная вена; ЛК – лимфатический капилляр; КК – кровеносный капилляр). Сканограмма (Куприянов В.В. и др. Микролимфология. М.: Медицина, 1983)

**Fig. 3.** The exit of interstitial mass (arrows) through the wall of the postcapillary venule. Rat myocardium (V – venule; PV – postcapillary venule; LC – lymphatic capillary; BC – blood capillary). Scanogram (Kupriyanov V.V. et al. Microlymphology. Moscow: Medicine, 1983)

ные мышцы, твердая мозговая оболочка). То, что эти щели функционально связаны с корнями лимфатической системы, убеждает факт возрастания их площади при лимфостимуляции введением известных лимфостимуляторов (лидаза,

authors also describe the fibrous connective tissue of the mesentery with bundles of collagen fiber arranged parallel to each other, which, apparently, gives also the basis for reports of channels in the mesenteric interstitium [5].



**Рис. 4.** Проникновение инъекционной массы из интерстициального пространства в инициальные лимфатиксы (указано стрелкой). Миокард крысы. Сканограмма коррозионного препарата (наблюдение С.А. Гусева, 1981) (Куприянов В.В. и др. Микролимфология. М.: Медицина, 1983)

**Fig. 4.** The penetration of the injection mass from the interstitial space into the initial lymphatics (arrow). Rat myocardium. Scanogram of a corrosion preparation (observation by S.A. Gusev, 1981) (Kupriyanov V.V. et al. Microlymphology. Moscow: Medicine, 1983)



глюкоза). Лимфостимулирующий эффект воздействия гелий-неонового лазера на ткани приводил к значительному увеличению площади тканевых щелей в мышцах голени подопытных крыс, тогда как чрезмерное лазерное облучение вызывало отек ткани с дезорганизацией архитектуры мышечных пучков и межмышечных щелей (Бородин Ю.И. и др., 1999; Коненков В.И. и др., 2012).

Таким образом, если принять во внимание результаты физиологических наблюдений, касающиеся гематолимфатического транспорта макромолекул (Grotte G., 1956; Renkin E., Garlick D., 1970; Watson P. et al., 1980), данные прижизненных наблюдений путей распространения некоторых флуоресцентных зондов между кровью и лимфой (Банин В.В., 1981), а также изложенные выше данные трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии, появляются достаточные основания для утверждения о существовании прелимфатических интерстициальных путей, в том числе и в стенке кровеносных микрососудов, и инициальных лимфатиков [4, 11–14].

Л.В. Чернышенко и соавт. (1985), а также преобладающая группа отечественных и зарубежных исследователей соглашались с мнением, что лимфатическая система в своих истоках закрыта, на что указывает различный состав интерстициальной жидкости и лимфы. В конце XX в., с учетом данных о биологической активности эндотелия, утвердилась точка зрения, согласно которой постоянных отверстий в эндотелии, сообщающихся с соковыми (тканевыми) канальцами, нет, а транспорт коллоидов происходит через микровезикулы и поры в эндотелии лимфокапилляров (Чернышенко Л.В. и др., 1985). В XX в. идея тканевых щелей нашла свое продолжение в работах Г.Ф. Иванова (1937) как представление о периваскулярных, периадвентициальных, интраадвентициальных пространствах, наполненных тканевой жидкостью и сообщающихся с лимфатическими сосудами [5]. К прелимфатикам, т.е. к первому звену, например, лимфатического региона ЦНС, В.И. Коненков и соавт. (2005) отнесли несосудистые пути циркуляции жидкости в веществе мозга (перичеселлюлярные, периваскулярные, периаксиальные и периневральные пространства), а также ликворные полости и тканевые щели твердой мозговой оболочки. Размеры тканевых щелей варьируют по ширине и длине. Они могут быть приближены к нулю и могут быть велики – до десятков сантиметров (что, в частности, наблюдается в центральной нервной системе) (Песин Я.М., Бородин Ю.И., 2015).

Thus, at present, classical concept of lymphatic capillaries as an open drainage network and the complete identity of lymph and interstitial fluid were replaced by the idea of closed or semi-closed lymphatic capillaries and, accordingly, the distinction between lymph and interstitial fluid. It should be added that domestic lymphologists have actually always stood in the positions of such a differentiation [5].

*The form of prelymphatics in different organs.* It is obvious that the pathways of non-vascular microcirculation in their architecture are different in various organs and structurally are associated with the specifics of the anatomical organization of the studied organ, more precisely, to the organization of its connective tissue skeleton. Apparently, the functional specificity of the organ plays its forming role [5]. Thus, a variety of forms of prelymphatics exists. According to the literature and findings of a number of researchers, the pathways of non-vascular microcirculation in monofunctional organs, for example, skeletal muscles, tendons, fasciae that provide the locomotion, are relatively simply arranged. Here, the prelymphatics are represented by tissue gaps between myocytes or collagen fiber bundles stretched along their length. These gaps in the muscles are filled with the minimum amount of loose connective tissue (perimysium, endomysium), through which the mobile tissue water seeps like through a sponge [5]. In the polyfunctional organs, the structure of lymphatic regions and their non-vascular microcirculatory bed are more complicated, for example, the lymphatic regions of the liver and central nervous systems [5]. In the liver, non-vascular microcirculatory bed is represented by tissue gaps, which, on the one hand, are adjacent to hepatic cords, on the other, to the wall of sinusoidal capillaries, and are known as the Disse space [5].

*About the pores of the interstitium.* Continuing the topic of tissue channels, we present the data V.A. Bauer et al. (2009), who noted that an important structural feature of the interstitial substance in healthy skin is the presence of pores. We can assume that here we are talking about the tissue channels well-known to us, called pores by the authors of this article. They state that the sizes of pores range from 25 nm to 100–250 nm, which correlates well enough with the size of tissue channels (40–100 nm) given by J.R. Casley-Smith et al. (1978). A morphological characteristic of pores is the absence of a structured wall. In fact, pores are represented by fenestrated defects extending deep into the interstitium (Fig. 5).

Л.В. Вартанян (2006) приводит сведения о каналах в мягкой оболочке головного мозга человека, образованных коллагеновыми волокнами, не имеющих эндотелиальной выстилки. Автор рассматривает эти каналы как пути перемещения ликвора [5].

При решении длительное время обсуждаемого вопроса, являются ли прелимфатики преформированными образованиями или возникают ситуационно, авторы отвечали следующим образом. По мнению В.И. Коненкова и др. (2012) прелимфатики можно считать преформированными в том смысле, что их форма предопределяется структурой соединительнотканного остова данного биологического вида, данного индивида и данного органа. В зависимости от этих условий в качестве путей несосудистой микроциркуляции (прелимфатиков) выступают разные структуры: промежутки (щели) между пучками миоцитов, заполненные рыхлой соединительной тканью, сквозь которую просачивается мобильная тканевая вода; пери- или паравазальная рыхлая соединительная ткань вдоль кровеносных и лимфатических сосудов; периневральные влагиалища; пучки коллагеновых волокон в глубоких слоях кожи, которые могут служить направляющими для молекул воды на их поверхности. Ранее, в публикациях В.В. Куприянова (1969, 1974), в работе Г.С. Сатюковой (1972) критически оценены сообщения о преформированных прелимфатиках.

В работе W.L. Olszewsky et al. (2009) представлены сведения о длинных интерстициальных путях несосудистой микроциркуляции [15]. Было показано наличие тканевых жидкостных каналов в утолщенной собственной фасции голени при лимфедеме нижних конечностей. Длинными путями несосудистой микроциркуляции можно считать многочисленные фасциальные влагиалища и межфасциальные промежутки. Эти каналы образованы пучками коллагеновых волокон, ориентированных по длине конечности [5]. Такая конструкция, как полагают авторы, обладает высокой гидравлической проводимостью [5]. Предполагается, что из тканевых щелей в лимфатические капилляры резорбируется тканевая жидкость, с которой отводятся продукты жизнедеятельности клетки и токсические вещества, проникшие в межклеточное пространство из внешней среды (Песин Я.М., Бородин Ю.И., 2015).

Новиков В.Д., Правоторов Г.В. (2003) рассматривают «интерстициальные каналы» как участки интерстиция с «направленными потоками» воды, «по которым транспортируются не

The authors found that the edges of pores differ significantly from the rest of the interstitial space by a grade of density. This was evidenced by the lower values of the indices of adhesive force in the edges of pores of  $28,8 \pm 1,4$  nN ( $1 \text{ nN} = 1 \times 10^{-9} \text{ N}$ ) and in the bottom of pores of  $33,3 \pm 1,2$  nN. Thus, the surface of pores is formed by a denser substance compared to the interstitium. This allowed the authors to conclude that these nanoporous formations are well isolated structures of the interstitium. The researchers also note that pores are far from evenly distributed in the interstitial space, which may indicate their high plasticity. Pores can appear in areas of increased metabolic activity and, in contrast, in less active areas to be collapsed with subsequent adhesion and fusion with the interstitium. The authors describe an equally interesting morphological phenomenon: porous structures in the form of nanochannels, which are more clearly visualized in phase contrast mode. Unlike ordinary pores, nanochannels have more structured walls, which are formed by a denser interstitium substance, most likely by aggregated macromolecular complexes. The larger density of the walls of channels is evidenced by their resistance when attempting to dissect them with a hydrophobic cantilever. The diameter of nanochannels ranges from 50 to 350 nm. Nanochannels are often located in the proximity of collagen fibrils, some of them are in direct contact with fibers. The discovered porous structure, according to V.A. Bauer et al. (2009), clearly takes part in water metabolism and, in particular, in the processes of intra- and transdermal water migration. The pores and nanochannels described above, in their properties, resemble tissue channels and, most likely, are the case.

Recently, a lot of information has appeared in the scientific literature about the so-called *G-lymphatic system* [16–18]. This is a paravascular system of clearance of the brain parenchyma, located between the vascular adventitia and vascular astrocytic terminals and was called the G-lymphatic due to the fusion of the words “glial” and “lymphatic” (glial-lymphatic pathways), since its existence depends on the glial cells, and also, due to its functional similarity with the peripheral lymphatic system [19, 20]. Astrocytes are located between neurons and endothelial cells, and their terminal endfeet wrap around blood vessels at the precapillary and capillary level. Thus, astrocytes provide a structural and functional link between blood vessels and neurons [19]. The term “glymphatic system” was proposed by M. Földi et al. to designate the movement of cerebrospinal fluid

только жидкость, но и питательные вещества, и продукты обмена веществ в клетках». Чаще всего такие каналы, не имеющие стенок, располагаются вдоль волокон интерстиция. Под электронным микроскопом на препаратах Н.П. Бгатовой неоднократно видели разреженные участки интерстиция (щели), ориентированные по длиннику пучков коллагеновых волокон, а также вокруг кровеносных и лимфатических сосудов в глубоких слоях кожи, в слизистой оболочке тонкой кишки крыс [5]. Также авторами описана волокнистая соединительная ткань брыжейки с ориентированными параллельно друг другу пучками коллагеновых волокон, что также, по-видимому, дает основание для сообщений о каналах в интерстиции брыжейки [5].

Таким образом, в настоящее время классические представления о лимфатических капиллярах как открытой дренажной сети и о полной идентичности лимфы и интерстициальной жидкости заменилось представлением о закрытых или полужакрытых лимфатических капиллярах и, соответственно, разграничении лимфы и интерстициальной жидкости. К этому необходимо добавить, что отечественные лимфологи фактически всегда стояли на позициях такого разграничения [5].

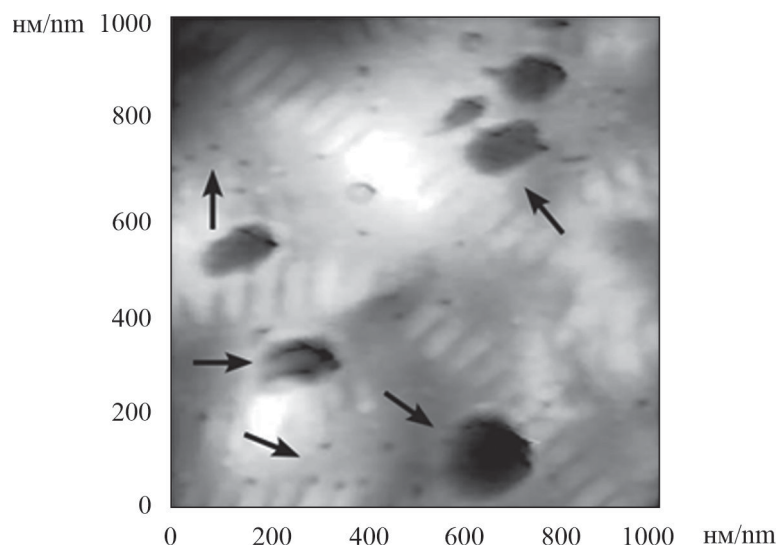
*Форма прелимфатиков в разных органах.* Очевидно, что пути несосудистой микроциркуляции по своей архитектуре различны в разных органах и структурно привязаны к специфике анатомической организации органа, точнее, к организации соединительнотканного скелета данного органа. По-видимому, и функциональная специфика органа играет свою формообразующую роль [5]. Из сказанного вытекает многообразие форм прелимфатиков. Судя по данным литературы и наблюдениям ряда исследователей, сравнительно просто организованы пути несосудистой микроциркуляции в монофункциональных органах, например, скелетных мышцах, сухожилиях, фасциях, обеспечивающих функцию локомоции организма. Здесь прелимфатики представлены тканевыми щелями между миоцитами или пучками коллагеновых волокон, вытянутыми по их длиннику. Эти щели в мышцах заполнены минимальным количеством рыхлой соединительной ткани (перимизий, эндомизий), сквозь которую мобильная тканевая вода просачивается, как сквозь губку [5]. В полифункциональных органах лимфатические регионы и их несосудистое микроциркуляторное русло устроены сложнее, например, лимфатические регионы печени и ЦНС [5]. В печени несосудистое

towards the lymphatic system. Other authors describe these channels as the paravascular space of Virchow-Robin or Durand-Fardel [19, 21, 22]. The G-lymphatic pathway was discovered in 2012 in the brain of rats [23–25]. Cerebrospinal fluid enters the brain parenchyma through arterial paravascular spaces, and exits through the extracellular space by venous paravascular spaces, thus leaving the brain [23].

Ya.M. Pesin (2021) describes periaxial spaces into which the tissue fluid from the interstitium of the brain and spinal cord is secreted, and then, in small volumes, is drained into the lymphatic bed of the central nervous system [26]. But already in 1939, P.D. McMaster, R.J. Parsons have shown how a dye, after coming out of lymph vessels, spreads by the peripheral nerve sheaths. In 1928, W. Penfield also observed that in the nervous tissue, the vascular endfeet of astrocytes form a connection between capillary walls and the interstitial tissue of the central nervous system. In addition to cerebral vessels, X. Han et al. (2017) described the presence of a large number of tissue channels in the adventitia of the inferior vena cava, which represent a typical porous medium [10]. Such a porous medium is formed by macromolecules of glycosaminoglycans (in the form of a brush) on the surface of collagen bundles, which can form a transport pathway for liquids. This facilitates the transportation of fluids and solutes across the surfaces of bundles compared to their internal spaces [10, 27–29]. It was shown in the experiments that perivenous loose connective tissue can serve a “green pathway” for the transport of the low molecular weight tracer of sodium fluorescein (332, 306 g/mole), which was injected subcutaneously near the veins of the lower extremities [10, 30, 31].

In conclusion, we will return to the questions posed at the beginning of the article, and answer these questions. Currently, there is no doubt that in the interstitium between blood and lymphatic capillaries an intermediate substance exists. M. Földi (1967, 1968) and J.R. Casley-Smith (1976) substantiated the existence of channel-like gaps (spaces) in the interstitium, prelymphatics, carrying tissue fluid. These prelymphatic pathways are represented by tissue channels, parafibrillar structures, perivascular and perineural spaces. L. Landois (1891) rates among prelymphatic spaces the pericardial space with pericardial fluid, as well as the space around each air chamber of the lung. A number of authors classify intermeningeal spaces, in particular, the subarachnoid space, as the tissue spaces. W.L. Olszewsky et al. (2009) have presented data





**Рис. 5.** AFM-скан межуточного вещества здоровой кожи. Размер скана 1000 нм. Демонстрируется участок в формате структуры рельефа поверхности с формировавшимися нано- и мезоканалами в межуточном веществе (AFM – атомно-силовая микроскопия) (Бауэр В.А. и др., 2009)

**Fig. 5.** The AFM scan of the interstitium of healthy skin. Scan size 1000 nm. The section is demonstrated as a structure of the surface with nano- and mesochannels in the interstitium (AFM – atomic force microscopy) (Bauer V.A. et al., 2009)

микроциркуляторное русло представлено тканевыми щелями, которые, с одной стороны, прилегают к печеночным балкам, с другой – к стенке кровеносных капилляров и известны как пространства Диссе [5].

**О порах интерстиция.** Продолжая разговор о тканевых каналах, приведем данные В.А. Бауэра и соавт. (2009), которые отмечали, что важной структурной особенностью межуточного вещества в здоровой коже является наличие пор. Мы можем предположить, что речь идет об известных нам тканевых каналах, названных авторами статьи порами. Авторы отмечают, что размеры пор колеблются в пределах от 25 до 100–250 нм, что хорошо коррелирует с размерами тканевых каналов (40–100 нм), приведенных J.R. Casley-Smith et al. в 1978 г. Характерной морфологической особенностью пор является отсутствие структурированной стенки. Фактически поры представлены дырчатыми дефектами, уходящими вглубь интерстиция (рис. 5).

Авторы обнаружили, что края пор по степени плотности существенно отличаются от остального интерстициального пространства. Об этом свидетельствовали более низкие значения показателей адгезионных сил в краях пор  $28,8 \pm 1,4$  нН ( $1 \text{ нН} = 1 \times 10^{-9} \text{ Н}$ ) и в области дна пор  $33,3 \pm 1,2$  нН. Таким образом, поверхность пор образована более плотной фазой по сравнению с интерстицием. Это позволило авторам сделать вывод, что данные нанопористые образования являются

on long interstitial pathways of non-vascular microcirculation, for example, tissue fluid channels in thickened fascia propria of the leg in lymphedema of the lower extremities. Numerous fascial sheaths and interfascial gaps can be considered long pathways of non-vascular microcirculation. V.A. Bauer et al. (2009) describe the pores and nanochannels in the interstitium. In our opinion, pores and nanochannels are nothing more than the same prelymphatic pathways (tissue canals) described in the earlier studies. Prelymphatic pathways lack the endothelial lining. Currently, classical concept of the lymphatic capillaries as an open drainage network were replaced by an idea of closed or semi-closed lymphatic capillaries and, accordingly, the differentiation of lymph from interstitial fluid. Prelymphatic spaces are no more a part of the lymphatic system than they are a part of the circulatory system. However, historically, the term *prelymphatic paths* was fixed in lymphology, although, based on previous reasoning, this is not correct enough. Often, instead of the term *prelymphatic pathways* (or *prelymfatics*) the term *tissue channels* is used, which are only their component. As for the term *roots of the lymphatic system*, these include lymphatic capillaries, but not prelymphatic pathways, as a number of authors insist.

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



достаточно обособленными структурами интерстициального вещества. Также исследователи отмечают, что поры расположены далеко не равномерно в интерстициальном пространстве, что может свидетельствовать об их высокой пластичности. Поры могут появляться в участках повышенной метаболической активности и, наоборот, в менее активных участках коллабироваться с последующим слипанием и слиянием с межклеточным веществом.

Авторы описывают не менее интересный морфологический феномен – пористые структуры в виде наноканалов, которые более четко визуализируются в режиме фазового контраста. В отличие от простых пор наноканалы имеют более структурированные стенки, которые образованы более плотной фазой межклеточного вещества, скорее всего, агрегированными макромолекулярными комплексами. О большей плотности стенок каналов свидетельствует их устойчивость при попытках рассечения гидрофобным кантилевером. Диаметр наноканалов колеблется от 50 до 350 нм. Наноканалы часто располагаются вблизи коллагеновых фибрилл, некоторые из них непосредственно контактируют с волокнами. Обнаруженная пористая структура, по мнению В.А. Бауэра и соавт. (2009), явно принимает участие в водном обмене и, в частности, в процессах внутри- и трансдермальной миграции воды. Описанные выше образования, поры и наноканалы, по своим свойствам напоминают тканевые каналы и, скорее всего, таковыми и являются.

В последнее время в научной литературе появляется много информации о так называемой *Г-лимфатической системе* [16–18]. Это параваскулярная система очистки церебральной паренхимы, расположенная между сосудистой адвентицией и сосудистыми астроцитарными окончаниями, была названа Г-лимфатической из-за слияния слов «глиальный» и «лимфатический» (*glymphatic (glial-lymphatic) pathway*), поскольку само ее существование зависит от глиальных клеток, а также из-за ее функционального сходства с периферической лимфатической системой [19, 20]. Астроциты располагаются между нейронами и эндотелиальными клетками, а их концевые ножки окружают кровеносные сосуды на прекапиллярном и капиллярном уровне. Таким образом, астроциты обеспечивают структурную и функциональную связь между кровеносными сосудами и нейронами [19]. Термин *glymphatic system* был предложен М. Földi et al. для обозначения движения цереброспинальной жидкости по направлению к лимфатической системе. Дру-

гие авторы описывают эти каналы как параваскулярное пространство Вирхова – Робина (Virchow-Robin) или Дюран – Фарделя (Durand-Fardel) [19, 21, 22]. Г-лимфатический путь был обнаружен в 2012 г. в мозге крыс [23–25]. Спинномозговая жидкость поступает в паренхиму мозга по артериальным параваскулярным пространствам, а выходит через внеклеточное пространство – по венозным параваскулярным пространствам, таким образом удаляясь из мозга [23].

Я.М. Песин (2021) описывает периаксиальные пространства, в которые секретируется тканевая жидкость, поступающая из интерстиция головного и спинного мозга, а затем, малыми порциями, отводится в лимфатическое русло нервной системы [26]. Но еще Р.Д. McMaster, R.J. Parsons в 1939 г. показали, как краситель после выхода из лимфатических сосудов распространяется по оболочкам периферических нервов. Также W. Penfield в 1928 г. наблюдал, что в нервной ткани концевые ножки астроцитов образуют связь между стенками капилляров и интерстициальной тканью ЦНС. Кроме сосудов мозга X. Han et al. (2017) описано наличие большого количества тканевых каналов в адвентиции нижней полой вены, представляющих собой типичную пористую среду [10]. Такая пористая среда образована макромолекулами гликозаминогликанов (в виде щетки) на поверхности пучков коллагена, которая может образовывать транспортный путь для жидкостей. Это облегчает транспорт жидкости и растворенных веществ через поверхности пучков по сравнению с их внутренними пространствами [10, 27–29]. В экспериментах было показано, что перивенозная рыхлая соединительная ткань может служить «зеленым путем» для транспортировки низкомолекулярного трассера флуоресцеина натрия (332, 306 г/моль), который вводился подкожно вблизи вен нижних конечностей [10, 30, 31].

В заключение вернемся к вопросам, поставленным в начале статьи, и дадим на них ответы. В настоящее время нет сомнений, что в интерстиции между кровеносными и лимфатическими капиллярами существует промежуточная субстанция. М. Földi (1967, 1968) и J.R. Casley-Smith (1976) обосновали существование каналоподобных щелей (пространств) в интерстиции (прелимфатики), несущих тканевую жидкость. Эти прелимфатические пути представлены тканевыми каналами, парафибрилярными образованиями, периваскулярными и периневральными пространствами. L. Landois (1891) относит к прелимфатическим пространствам перикардиль-

ное пространство с перикардиальной жидкостью, а также пространства вокруг каждой воздушной камеры легкого. Ряд авторов к тканевым пространствам относят межболобочечные пространства, в частности, субарахноидальное пространство. В работе W.L. Olszewsky et al. (2009) представлены сведения о длинных интерстициальных путях несосудистой микроциркуляции, например, тканевые жидкостные каналы в утолщенной собственной фасции голени при лимфедеме нижних конечностей. Длинными путями несосудистой микроциркуляции можно считать многочисленные фасциальные влагалища и межфасциальные промежутки. В.А. Бауэр и соавт. (2009) описывают в интерстиции поры и наноканалы. По нашему мнению поры и наноканалы являются не чем иным, как теми же прелимфатическими путями (тканевыми каналами), описанными в более ранних исследованиях. Прелимфатические пути лишены эндотелиальной выстилки. В настоящее время классические

представления о лимфатических капиллярах как открытой дренажной сети заменилось представлением о закрытых или полузакрытых лимфатических капиллярах и соответственно разграничении лимфы и интерстициальной жидкости. Прелимфатические пространства не более часть лимфатической системы, чем часть кровеносной системы. Однако исторически термин прелимфатические пути закрепился в лимфологии, хотя, исходя из предыдущих рассуждений, это не совсем корректно. Часто вместо термина «прелимфатические пути» (или прелимфатики) используют термин тканевые каналы, которые являются лишь их составляющей. Что касается термина «корни лимфатической системы», то к ним относят лимфатические капилляры, но не прелимфатические пути, как на этом настаивает ряд авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sabin F.R. The development of the lymphatic system. In Keibel F., Mall F.P. (eds.) Manual of Human Embryology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1912. Vol. 2. P. 570–751.
2. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Ленинград: Медгиз, 1952. 336 с.
3. Landois L. A Text-book of Human Physiology: Including Histology and Microscopical Anatomy; with Special Reference to the Requirements of Practical Medicine (Translated from the seventh German edition. With additions by William Stirling). London: Charles Griffin and Company, 1891. Vol. 1. 558 p.
4. Куприянов В.В., Бородин Ю.И., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е. Микролимфология. М.: Медицина, 1983. 288 с.
5. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 1104 с.
6. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: Изд-во РГМУ, 2000. 278 с.
7. Castenholz A. Observations on the structural and functional properties of initial lymphatics. Light and electron microscopic studies of the subepithelial lymphatic plexus in the rat tongue. In Casley-Smith J.R., Piller N.B. (eds.) Progress in Lymphology: proceedings of the Xth Intern. Congr. of lymphology, 1985. Adelaide: University of Adelaide Press, 1985. P. 20–23.
8. Castenholz A., Hauck G., Rettberg U. Light and electron microscopic studies of the structural organization of the tissue-lymphatic fluid drainage system in the mesentery: an experimental study // Lymphology. 1991;24(2):82-92.
9. Castenholz A., Zoltzer H. New knowledge of the structural principle of lymph formation // Lymphology. 1989;13(1):23-31.

## REFERENCES

1. Sabin F.R. The development of the lymphatic system. In Keibel F., Mall F.P. (eds.) Manual of Human Embryology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1912. Vol. 2. P. 570–751.
2. Zhdanov D.A. (1952). General Anatomy and Physiology of the Lymphatic System. Leningrad: Medgiz. 336 p. (In Russ.)
3. Landois L. (1891). A Text-book of Human Physiology: Including Histology and Microscopical Anatomy; with Special Reference to the Requirements of Practical Medicine (Translated from the seventh German edition. With additions by William Stirling). London: Charles Griffin and Company. Vol. 1. 558 p.
4. Kupriyanov V.V., Borodin Yu.I., Karaganov Ya.L., Vyrenkov Yu.E. (1983). Microlymphology. Moscow: Medicine. 288 p. (In Russ.)
5. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S. (2012). Lymphology. Novosibirsk: Manuscript. 1104 p. (In Russ.)
6. Banin V.V. (2000). Internal Environment Metabolism Mechanisms. Moscow: Publishing House of the RSMU. 278 p. (In Russ.)
7. Castenholz A. (1985). Observations on the structural and functional properties of initial lymphatics. Light and electron microscopic studies of the subepithelial lymphatic plexus in the rat tongue. In Casley-Smith J.R., Piller N.B. (eds.) Progress in Lymphology: proceedings of the X<sup>th</sup> Intern. Congr. of lymphology, 1985. Adelaide: University of Adelaide Press. P. 20–23.
8. Castenholz A., Hauck G., Rettberg U. Light and electron microscopic studies of the structural organization of the tissue-lymphatic fluid drainage system in the mesentery: an experimental study. *Lymphology*. 1991;24(2):82-92.
9. Castenholz A., Zoltzer H. New knowledge of the structural principle of lymph formation. *Lymphology*. 1989;13(1):23-31.

10. Han X., Li H., Hua W. et al. Fluid in the tissue channels of vascular adventitia investigated by AFM and TEM // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2017;67(2):173-182. DOI: 10.3233/CH-170284.
11. Банин В.В. Резорбция флюорохромов межклеточными сегментами лимфатических обменных сосудов брюшины // *Физиологический журнал СССР.* 1981;67(1):121-124.
12. Garlick D.G., Renkin E.M. Transport of large molecules from plasma to interstitial fluid and lymph in dogs // *Am. J. Physiol.* 1970;219(6):1595-1605. DOI: 10.1152/ajplegacy.1970.219.6.1595.
13. Grotte G. Passage of dextran molecules across blood-lymph barrier // *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1956;211:1-84.
14. Watson P.H., Carr I. A morphometric study of invasion and metastasis in human colorectal carcinoma // *Clin. Exp. Metastasis.* 1987;5(4):311-319. DOI: 10.1007/BF00120726.
15. Olszewsky W.L., Ambujam P.G., Zaleska M., Cakala M. Where do lymph and tissue fluid accumulate in lymphedema of the lower limbs caused by obliteration of lymphatic collectors? // *Lymphology.* 2009;42(3):105-111.
16. Bacyinski A., Xu M., Wang W., Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy // *Front. Neuroanat.* 2017;11:101. DOI: 10.3389/fnana.2017.00101.
17. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide // *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583-2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6.
18. Kim Y.K., Nam K.I., Song J. The glymphatic system in diabetes-induced dementia // *Front. Neurol.* 2018;9:867. DOI: 10.3389/fneur.2018.00867.
19. Natale G., Limanaqi F., Busceti C.L. et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS // *Front. Neurosci.* 2021;15:639140. DOI: 10.3389/fnins.2021.639140.
20. Natario K.H.P., Aguiar G.B., Vieira M.A.C. The glymphatic system and its relation with neurological diseases // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021;67(4):620-624. DOI: 10.1590/1806-9282.20200925.
21. Гаврилова Е.А., Отт В.А., Яковлева А.А. и др. Гигантские расширенные периваскулярные пространства: обзор литературы и описание клинического случая // *Учен. зап. СпбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2021;28(2):45-51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51.
22. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  // *Sci. Transl. Med.* 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
23. Николенко В.Н., Никитина А.Т., Созонова Е.А. и др. Морфология, механизмы регуляции и роль дренажных систем ЦНС в метаболизме тканей мозга // *Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Памяти академика Ю.И. Бородина: сб. тез. докл. XIV Междунар. научн.-практ. конф. (Новосибирск, 26–27 марта 2021 г.).* Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2021. С. 20–25.
24. Plog B.A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future // *Neuron.* 2019;103(1):10-30. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.06.024.
10. Han X., Li H., Hua W. et al. Fluid in the tissue channels of vascular adventitia investigated by AFM and TEM. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2017;67(2):173-182. DOI: 10.3233/CH-170284.
11. Banin V.V. Resorption of fluorochromes by inter-valvular segments of lymphatic metabolic vessels of the peritoneum. *Physiological Journal of the USSR.* 1981;67(1):121-124. (In Russ.)
12. Garlick D.G., Renkin E.M. Transport of large molecules from plasma to interstitial fluid and lymph in dogs. *Am. J. Physiol.* 1970;219(6):1595-1605. DOI: 10.1152/ajplegacy.1970.219.6.1595.
13. Grotte G. Passage of dextran molecules across blood-lymph barrier. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1956;211:1-84.
14. Watson P.H., Carr I. A morphometric study of invasion and metastasis in human colorectal carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 1987;5(4):311-319. DOI: 10.1007/BF00120726.
15. Olszewsky W.L., Ambujam P.G., Zaleska M., Cakala M. Where do lymph and tissue fluid accumulate in lymphedema of the lower limbs caused by obliteration of lymphatic collectors? *Lymphology.* 2009;42(3):105-111.
16. Bacyinski A., Xu M., Wang W., Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Front. Neuroanat.* 2017;11:101. DOI: 10.3389/fnana.2017.00101.
17. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583-2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6.
18. Kim Y.K., Nam K.I., Song J. The glymphatic system in diabetes-induced dementia. *Front. Neurol.* 2018;9:867. DOI: 10.3389/fneur.2018.00867.
19. Natale G., Limanaqi F., Busceti C.L. et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS. *Front. Neurosci.* 2021;15:639140. DOI: 10.3389/fnins.2021.639140.
20. Natario K.H.P., Aguiar G.B., Vieira M.A.C. The glymphatic system and its relation with neurological diseases. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021;67(4):620-624. DOI: 10.1590/1806-9282.20200925.
21. Gavrilova E.A., Ott V.A., Yakovleva A.A. et al. Giant expanded perivascular spaces: literature review and description of a clinical case. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(2):45-51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51. (In Russ.)
22. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci. Transl. Med.* 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
23. Nikolenko V.N., Nikitina A.T., Sozonova E.A. et al. (2021). Morphology, regulation mechanisms and the role of drainage systems of the CNS in the metabolism of brain tissue. In *Lymphology: from Fundamental Studies to Medical Technologies. In Memory of Academician Yu.I. Borodin: a collection of theses of reports of the XIV Intern. Scientific and Practical. Conf. (Novosibirsk, March 26–27, 2021).* Novosibirsk. P. 20–25. (In Russ.)
24. Plog B.A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future.



- ent, and future // *Annu. Rev. Pathol.* 2018;13:379-394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
25. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
  26. Песин Я.М. Лимфотропная терапия нейропатической боли при остеохондрозе // *Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Памяти академика Ю.И. Бородин: сб. тез. докл. XIV Междунар. науч.-практ. конф. (Новосибирск, 26–27 марта 2021 г.). Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2021. С. 42–50.*
  27. Abbott R.D., Koptiuch C., Iatridis J.C. et al. Stress and matrix-responsive cytoskeletal remodeling in fibroblasts // *J. Cell. Physiol.* 2013;228(1):50-57. DOI: 10.1002/jcp.24102.
  28. Hulmes D. Collagen diversity, synthesis and assembly. In Fratzl P. (ed.) *Collagen, Structure and Mechanics.* New York: Springer, 2008. Ch. 2. P. 15–47.
  29. Levental I., Georges P.C., Janmey P.A. Soft biological materials and their impact on cell function // *Soft Matter.* 2007;3(3):299-306. DOI: 10.1039/b610522j.
  30. Feng J., Wang F., Han X. et al. A “green pathway” different from simple diffusion in soft matter: Fast molecular transport within micro/nanoscale multiphase porous systems // *Nano Res.* 2014;7(3):434-442. DOI: 10.1007/s12274-014-0409-z.
  31. Li H.Y., Chen M., Yang J.F. et al. Fluid flow along venous adventitia in rabbits: Is it a potential drainage system complementary to vascular circulations? // *PLoS One.* 2012;7(7): e41395. DOI: 10.1371/journal.pone.0041395.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шариков Юрий Николаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры физических методов лечения с курсом клинической лимфологии и эндоэкологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6970-5960.

**Цветкова Татьяна Юрьевна** – канд. мед. наук, доцент, независимый исследователь, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8746-1015.

**Эсаулова Татьяна Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-8572-6174.

**Черкасова Вера Георгиевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровьесбережения Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7372-6457.

**Базаева Ольга Викторовна** – врач-гастроэнтеролог, Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия. ORCID: 0009-0000-6821-9007.

ent, and future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018;13:379-394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.

25. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
26. Pesin Ya.M. (2021). Lymphotropic therapy of neuropathic pain in osteochondrosis. In *Lymphology: from Fundamental Studies to Medical Technologies. In Memory of Academician Yu.I. Borodin: a collection of theses of reports of the XIV Intern. Scientific and Practical. Conf. (Novosibirsk, March 26–27, 2021).* Novosibirsk. P. 42–50. (In Russ.)
27. Abbott R.D., Koptiuch C., Iatridis J.C. et al. Stress and matrix-responsive cytoskeletal remodeling in fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 2013;228(1):50-57. DOI: 10.1002/jcp.24102.
28. Hulmes D. (2008). Collagen diversity, synthesis and assembly. In Fratzl P. (ed.) *Collagen, Structure and Mechanics.* New York: Springer. Ch. 2. P. 15–47.
29. Levental I., Georges P.C., Janmey P.A. Soft biological materials and their impact on cell function. *Soft Matter.* 2007;3(3):299-306. DOI: 10.1039/b610522j.
30. Feng J., Wang F., Han X. et al. A “green pathway” different from simple diffusion in soft matter: Fast molecular transport within micro/nanoscale multiphase porous systems. *Nano Res.* 2014;7(3):434-442. DOI: 10.1007/s12274-014-0409-z.
31. Li H.Y., Chen M., Yang J.F. et al. Fluid flow along venous adventitia in rabbits: Is it a potential drainage system complementary to vascular circulations? *PLoS One.* 2012;7(7): e41395. DOI: 10.1371/journal.pone.0041395.

## ABOUT THE AUTHORS

**Yuriy N. Sharikov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physical Methods of Treatment with a Course of Clinical Lymphology and Endoecology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6970-5960.

**Tatyana Yu. Tsvetkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Independent Researcher, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8746-1015.

**Tatyana A. Esaulova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-8572-6174.

**Vera G. Cherkasova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology with courses of Neurosurgery, Preventive Medicine and Health-Saving Technologies, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7372-6457.

**Olga V. Bazaeva** – Gastroenterologist, Medical Center “Origo”, Astrakhan, Russia. ORCID: 0009-0000-6821-9007.



## Резолюция Экспертного совета по разработке региональной программы по ранней диагностике сахарного диабета 1 типа у детского населения и проведению профилактических мероприятий среди пациентов из групп риска

Л.А. Руюткина<sup>1</sup>, Т.Е. Таранушенко<sup>2</sup>, Ю.Г. Самойлова<sup>3</sup>, О.В. Пилипенко<sup>4</sup>, М.А. Коваренко<sup>1</sup>,  
Е.А. Тайлакова<sup>5</sup>, Л.В. Санникова<sup>6</sup>, Н.Ю. Власенко<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

<sup>3</sup>Институт медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>Городской детский центр обменных и эндокринных нарушений ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

<sup>5</sup>ГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Барнаул, Россия

<sup>6</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

### АННОТАЦИЯ

Распространенность сахарного диабета 1 типа (СД1) продолжает расти, и, несмотря на достижения в инсулинотерапии, добиться оптимального контроля СД1 не удается. Его клинический дебют часто ассоциирован с диабетическим кетоацидозом, который программирует высокий риск повторных эпизодов и раннего развития тяжелых осложнений, определяя бремя, создаваемое болезнью, и актуализируя разработку комплекса целевых мероприятий по раннему выявлению доклинических стадий заболевания.

20 марта 2025 г. в г. Новосибирске состоялась научно-практическая конференция «Детская и подростковая эндокринология: возможности, трудности, ошибки», в рамках которой состоялся Экспертный совет детских эндокринологов Сибирского федерального округа. Основное внимание на конференции было уделено достижениям науки в области изучения СД1 и внедрению стратегии его раннего выявления и мониторинга в практику эндокринолога. По результатам проведенных в ходе Экспертного совета научных докладов и дискуссии эксперты приняли решение о необходимости внедрения социально значимой инициативы по своевременной диагностике СД1 до его клинической манифестации с целью профилактики дебюта заболевания кетоацидозом, значимо ухудшающим прогноз дальнейшего течения заболевания, и снижению риска развития осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, доклиническая диагностика, антитела

**Образец цитирования:** Руюткина Л.А., Таранушенко Т.Е., Самойлова Ю.Г., Пилипенко О.В., Коваренко М.А., Тайлакова Е.А., Санникова Л.В., Власенко Н.Ю. Резолюция Экспертного совета по разработке региональной программы по ранней диагностике сахарного диабета 1 типа у детского населения и проведению профилактических мероприятий среди пациентов из групп риска // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):160-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-160-169

Поступила в редакцию 19.06.2025  
Прошла рецензирование 15.09.2025  
Принята к публикации 24.09.2025

Автор, ответственный за переписку  
Руюткина Людмила Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: larut@list.ru

Received 19.06.2025  
Revised 15.09.2025  
Accepted 24.09.2025

Corresponding author  
Lyudmila A. Ruyatkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: larut@list.ru

## Resolution of the Expert Board on the development of a regional program for the early diagnosis of type 1 diabetes in children and the implementation of preventive measures among patients at risk

L.A. Ruyatkina<sup>1</sup>, T.E. Taranushenko<sup>2</sup>, Yu.G. Samoylova<sup>3</sup>, O.V. Pilipenko<sup>4</sup>, M.A. Kovarenko<sup>1</sup>, E.A. Tailakova<sup>5</sup>, L.V. Sannikova<sup>6</sup>, N.Yu. Vlasenko<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup>Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup>City Children's Center for Metabolic and Endocrine Disorders, Children's City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup>Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Barnaul, Russia

<sup>6</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

<sup>7</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### ABSTRACT

The prevalence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) continues to grow, and despite the advances in insulin therapy, the optimal control of T1DM is not achieved yet. Its clinical onset is often associated with diabetic ketoacidosis, which determines a high risk of recurrent events and early development of severe complications, determining the disease burden and necessitating the development of a set of specific arrangements for early detection of preclinical stages of the disease.

On March 20, 2025, a scientific and practical conference "Pediatric and Adolescent Endocrinology: Opportunities, Challenges, and Mistakes" was held in Novosibirsk, which included an Expert Board of pediatric endocrinologists from the Siberian Federal District. The conference focused on scientific advances in the study of T1DM and implementing strategies for its early detection and monitoring in real-life endocrinologic practice. Based on the results of scientific reports and discussions held during the Expert Board meeting, experts decided on the need to implement a socially significant initiative for the timely diagnosis of T1DM before its clinical manifestation in order to prevent its onset with ketoacidosis, which significantly worsens the disease prognosis, and to reduce the risk of complications.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, preclinical diagnostics, antibodies.

**Citation example:** Ruyatkina L.A., Taranushenko T.E., Samoylova Yu.G., Pilipenko O.V., Kovarenko M.A., Tailakova E.A., Sannikova L.V., Vlasenko N.Yu. Resolution of the Expert Board on the development of a regional program for the early diagnosis of type 1 diabetes in children and the implementation of preventive measures among patients at risk. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):160-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-160-169

20 марта 2025 г. в г. Новосибирске под председательством Л.А. Руйаткиной, д-ра мед. наук, профессора кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией Новосибирского государственного медицинского университета, председателя Ассоциации эндокринологов Новосибирской области (АЭНО), и Т.Е. Таранушенко, д-ра мед. наук, профессора, главного внештатного специалиста – детского эндокринолога Минздрава России в Сибирском

On March 20, 2025 in Novosibirsk, under the chairmanship of L.A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of Novosibirsk State Medical University, Chairman of the Association of Endocrinologists of the Novosibirsk region, and T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.). Professor, Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Siberian Federal District (SFD),

федеральном округе (СФО), главного внештатного специалиста – детского эндокринолога Минздрава Красноярского края, состоялась региональная научно-практическая конференция «Детская и подростковая эндокринология: возможности, трудности, ошибки». В рамках конференции состоялось заседание Экспертного совета с целью разработки региональной программы по ранней диагностике сахарного диабета 1 типа (СД1) у детского населения и проведению профилактических мероприятий среди пациентов из групп риска.

В состав разработчиков Резолюции, принятой Экспертным советом, вошли ведущие специалисты СФО в области терапии СД1:

- Руюткина Л.А., д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией Новосибирского государственного медицинского университета; председатель Ассоциации эндокринологов Новосибирской области;

- Таранушенко Т.Е., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава России в СФО; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Красноярского края;

- Самойлова Ю.Г., д-р мед. наук, профессор, детский эндокринолог, директор Института медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета, руководитель Центра клинических исследований Сибирского федерального округа;

- Коваренко М.А., канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Новосибирского государственного медицинского университета;

- Пилипенко О.В., руководитель Городского детского центра обменных и эндокринных нарушений детской городской клинической больницы № 1 (Новосибирск);

- Санникова Л.В., главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Новосибирской области; врач – детский эндокринолог областной клинической больницы (Новосибирск);

- Власенко Н.Ю., канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Омского государственного медицинского университета; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Омской области;

Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk region, a regional scientific and practical conference “Pediatric and Adolescent Endocrinology: Opportunities, Challenges, and Mistakes” was held. During the conference, a meeting of an Expert Board took place with the aim of developing a regional program for the early diagnosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children, and preventive measures among patients at risk.

The developers of the Resolution adopted by the Expert Board included leading experts from the SFD in the field of T1DM therapy:

- Ruyatkina L.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Emergency Medicine with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Chairman, Association of Endocrinologists of the Novosibirsk region;

- Taranushenko T.E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pediatrics, Institute of Postdiploma Education, Krasnoyarsk State Medical University; Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Russian Federation in the SFD; Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk region;

- Samoylova Yu.G., Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatric Endocrinologist, Director, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University, Head, Center of Clinical Investigations of the Siberian Federal District;

- Kovarenko M.A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University;

- Pilipenko O.V., Head, City Children’s Center for Metabolic and Endocrine Disorders, Children’s City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk);

- Sannikova L.V., Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Novosibirsk region; Pediatric Endocrinologist, Regional Clinical Hospital (Novosibirsk);

- Vlasenko N.Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Omsk region;

- Tailakova E.A., Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Altai territory, Pediatric Endocrinologist at the Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health (Barnaul).

The central topic of discussion at the scientific and practical conference was the timely detection

• Тайлакова Е.А., главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Алтайского края, врач – детский эндокринолог Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства (Барнаул).

В рамках научно-практической конференции центральной темой для обсуждения было своевременное выявление и мониторинг доклинических стадий СД1 у детей и подростков [1–4]. Представлены и обсуждены с участием главных внештатных специалистов региона по детской эндокринологии следующие доклады:

1. «Внедрение стратегии раннего выявления и мониторинга СД1 в практику эндокринолога».

Докладчик: д-р мед. наук, профессор Т.Е. Таранушенко, главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава России в Сибирском федеральном округе, главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Красноярского края.

2. «Достижения науки в области изучения СД1: клинические аспекты скрининга».

Докладчик: О.В. Пилипенко, руководитель Городского детского центра обменных и эндокринных нарушений детской городской клинической больницы № 1 (Новосибирск).

СД1 – хроническое заболевание, в основе патогенеза которого лежат аутоиммунные процессы, направленные на разрушение собственных  $\beta$ -клеток. Ранняя диагностика заболевания на доклинических стадиях может предотвратить развитие серьезных краткосрочных и долгосрочных осложнений у пациентов. Аутоиммунный процесс может начинаться при наличии генетической предрасположенности в сочетании со стрессовыми факторами внешней среды. При СД1 аутореактивные Т-клетки ( $CD4+$  и  $CD8+$ ) активируются, затем проникают в островки Лангерганса и атакуют собственные  $\beta$ -клетки. Бета-клетки постепенно разрушаются, что приводит к дефициту инсулина и в последующем – к дисгликемии и гипергликемии [5]. СД1 может развиваться в любом возрасте.

Наличие аутоантител к островковым клеткам является ключевым биомаркером аутоиммунной атаки на  $\beta$ -клетки. Скрининг на аутоантитела к островковым клеткам позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях. К доклиническим стадиям относят 1-ю стадию, характеризующуюся аутоиммунным процессом и нормогликемией, и 2-ю стадию, на которой появляются дисгликемия, однако отсутствуют клинические проявления.

Анализ крови на аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы позволяет уста-

and monitoring of preclinical stages of T1DM in children and adolescents [1–4]. The following reports were presented and discussed with the participation of the region's Chief Pediatric Endocrinology Consultants:

1. Implementation of the strategy for early detection and monitoring of T1DM in the practice of an endocrinologist.

Speaker: T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Russian Federation in the SFD, Chief Pediatric Endocrinology Consultant of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk region.

2. Scientific achievements in the field of T1DM research: clinical aspects of screening.

Speaker: O.V. Pilipenko, Head, City Children's Center for Metabolic and Endocrine Disorders of the Children's City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

T1DM is a chronic disease whose pathogenesis is based on autoimmune processes associated with beta-cell destruction. Early diagnosis of the disease during the preclinical stages can prevent the development of serious short- and long-term complications in patients. The autoimmune process can occur when there is a genetic predisposition combined with environmental stress factors. In T1DM, T cells ( $CD4+$  and  $CD8+$ ) are activated, then penetrate the islets of Langerhans and attack the body's own beta-cells. Beta-cells are gradually destroyed, which leads to insulin deficiency and subsequently to dysglycemia and hyperglycemia [5]. T1DM can develop at any age.

The presence of islet autoantibodies is a key biomarker of autoimmune attack on beta-cells. Screening for islet autoantibodies allows for early diagnosis of the disease. The preclinical stages include stage 1 (autoimmunity and normoglycemia) and stage 2 (dysglycemia but without clinical manifestations).

Blood testing for islet cell autoantibodies can determine the likelihood of developing and progression of T1DM. In approximately 95% of children and adolescents with T1DM, the first islet antibodies appear by the age of 5 [6]. It is important to screen for autoantibodies in childhood in order to try to detect the disease in its preclinical stages. T1DM develops several months or years before symptom presentation and progresses to during stage 3. The probability of developing manifest diabetes is 44% after 5 years, 70% after 10 years, and 100% over a lifetime in individuals with multiple positive autoantibodies. During the preclinical stage, individuals with the presence of two or more islet autoantibodies have a significantly increased likelihood of develop-



новить вероятность развития и прогрессирования СД1. Примерно у 95 % детей и подростков с СД1 первые островковые антитела появляются к возрасту 5 лет [6]. Скрининг на аутоантитела важно проводить еще в детском возрасте, чтобы постараться выявить заболевание на доклинических стадиях. СД1 начинается за несколько месяцев или лет до появления симптомов и прогрессирует в 3-й стадии. Вероятность развития клинического диабета составляет 44 % через 5 лет, 70 % через 10 лет и 100 % в течение жизни у лиц с множественными положительными антителами. На доклинической стадии у лиц с наличием двух и более положительных аутоантител вероятность развития СД1 значительно возрастает в течение первых 5 лет. Почти у 100 % пациентов при наличии 2 и более аутоантител СД1 прогрессирует до клинической 3-й стадии в течение жизни. Наличие двух и более типов аутоантител свидетельствует о наличии СД1 на ранней стадии, а не о риске развития СД1 [7].

Наличие диабетического кетоацидоза (ДКА) на момент постановки диагноза связано с неудовлетворительным гликемическим контролем в долгосрочной перспективе и драматичным снижением С-пептида при ДКА в дебюте, что увеличивает риски хронических и острых осложнений СД1, сопряженных с тяжелыми последствиями для здоровья пациента. Согласно научным данным у детей, которые прошли скрининг на СД1, частота развития ДКА снижается на 90 %. Отсутствие ДКА в дебюте 3-й стадии СД1 улучшает долгосрочный прогноз: гликированный гемоглобин (HbA1c) в дебюте СД1 существенно ниже у детей, прошедших скрининг (7,2 %), по сравнению с детьми, у которых СД1 дебютировал без скрининга и мониторинга (10,9 %) [8–10].

Риск развития СД1 в 15 раз повышается при наличии родственника с СД1 (по сравнению с общей популяцией), поэтому целесообразно в первую очередь проводить скрининг на антитела у родственников первой степени родства [11, 12].

Скрининг на доклинические (1-я и 2-я) стадии СД1 для детей, имеющих родственников первой степени родства с СД1, позволяет: диагностировать СД1 до манифестации, обеспечить динамическое клиничко-лабораторное наблюдение за ребенком, получить время для обучения и психологической адаптации ребенка и его семьи к образу жизни с СД1, ориентировать родителей на соблюдение принципов здорового образа жизни, планировать методы замедления прогрессирования аутоиммунного инсулита [13, 14].

ing T1DM within the first 5 years. In almost 100% of patients with two or more islet autoantibodies, T1DM progresses to clinical stage 3 during their lifetime. The presence of two or more types of autoantibodies indicates the presence of T1DM at an early stage, rather than the risk of developing T1DM [7].

Diabetic ketoacidosis (DKA) at the time of diagnosis is associated with poor glycemic control in the long-term period and a dramatic decrease in C-peptide in DKA at the onset, which increases the risks of chronic and acute complications of T1DM associated with the severe consequences for the patient's health. According to scientific data, the incidence of DKA decreases by 90% in children who had screening for T1DM. The absence of DKA at the onset of stage 3 of T1DM improves the long-term prognosis: glycated hemoglobin (HbA1c) at the onset of T1DM is significantly lower in children who had screening (7,2%), compared with children that had the T1DM onset without screening and monitoring (10,9%) [8–10].

The risk of developing T1DM increases 15-fold in the presence of a relative with T1DM (compared with the general population), therefore, it is advisable firstly to carry out screening for autoantibodies in first-degree relatives [11, 12].

Screening for preclinical (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup>) stages of T1DM in children with first-degree T1DM relatives allows to diagnose T1DM before symptom manifestation, provide dynamic clinical and laboratory monitoring for the child, obtain a time for education and psychological adaptation of the child and his family to a lifestyle with T1DM, focus the parents on adhering to the principles of health lifestyle, to plan ways to delay the progression of autoimmune insulinitis [13, 14].

Studies show that the development of severe chronic complications in children is a consequence of the clinical progression of T1DM [8, 15]. Diabetes puts a heavy burden on public health systems and families [16, 17]. The quality of life of a family with the T1DM child is significantly reduced, and treatment costs are increasing. Timely diagnosis and monitoring of preclinical stages of T1DM in children and adolescents were the central topics for discussion during the Expert Board of Pediatric Endocrinologists of the SFD within the framework of the conference.

During the discussion, the experts noted the following:

1. High rates of an increase in the incidence and prevalence of autoimmune T1DM in children in the Russian Federation are keeping. The annual increase in new cases over the past 10 years is 6,3%. The number of children with T1DM has increased 4-fold over

Исследования показывают, что развитие тяжелых хронических осложнений у детей является следствием клинической прогрессии СД1 [8, 15]. Диабет создает серьезную нагрузку на государственные системы здравоохранения и семьи [16, 17]. Качество жизни семьи с ребенком, больным СД1, значительно снижается, а затраты на лечение увеличиваются. Своевременное выявление и мониторинг доклинических стадий СД1 у детей и подростков были центральными темами для обсуждения в ходе Экспертного совета детских эндокринологов СФО, прошедшего в рамках конференции.

В ходе дискуссии экспертами отмечено следующее:

1. Сохраняются высокие темпы роста заболеваемости и распространенности аутоиммунного СД1 у детей в Российской Федерации. Ежегодный прирост новых случаев за последние 10 лет составляет 6,3 %. Число детей с СД1 за последние 30 лет увеличилось в 4 раза. Наблюдается четкая тенденция к более раннему клиническому дебюту СД1 [18].

2. Одним из наиболее эффективных способов выявления доклинических стадий СД1 является анализ на органоспецифические аутоантитела из проб венозной крови: антитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2), инсулину (IAA), островковым клеткам (ICA), транспортеру цинка 8 (ZnT8) [19].

3. Скрининг детей, имеющих родственников 1-й степени родства с СД1, на аутоантитела позволит выявлять развитие СД1 на 1-й и 2-й стадиях заболевания, до его клинической манифестации. Это, в свою очередь, в совокупности с мониторингом и обучением позволит избежать развития кетоза и кетоацидоза во время манифестации.

4. Скрининг и мониторинг пациентов на доклинических стадиях СД1 даст возможность облегчить переход к клинической 3-й стадии, увеличить эффективность использования технологий для управления заболеванием.

Поддерживая резолюцию Экспертного совета, состоявшегося 17 декабря 2024 г. в Москве, в Национальной медицинской палате, в ходе которого ведущие специалисты в области эндокринологии, организации здравоохранения, представители лабораторной службы и эксперты по оценке медицинских технологий обсудили и выработали рекомендации для организации доступа к ранней диагностике и лечению СД1, которые отражают консолидированную позицию экспертного сообщества и содержат конкретные рекомендации для органов здравоохранения,

the past 30 years. There is a clear trend towards an earlier clinical onset of T1DM [18].

2. One of the most effective ways to detect pre-clinical stages of T1DM is to analyze for organ-specific autoantibodies from venous blood samples: antibodies to glutamate decarboxylase (GADA), tyrosine phosphatase (IA-2), insulin (IAA), islet cells (ICA), zinc transporter 8 (ZnT8) [19].

3. Screening of children having T1DM first-degree relatives for islet autoantibodies will allow diagnose them with T1DM at stage 1 and 2 before its clinical manifestation. This, in turn, combined with monitoring and teaching patients will help to avoid the development of ketosis and ketoacidosis during manifestation.

4. Screening and monitoring of patients at pre-clinical stages of T1DM will make it possible to facilitate the transition to clinical stage 3 and increase the effectiveness of using technologies to manage the disease.

Supporting the Resolution of the Expert Board, that held on December 17, 2024 in Moscow, at the National Medical Chamber, during which leading experts in the field of endocrinology, healthcare management, laboratory diagnostics and experts on the evaluation of medical technologies discussed and developed recommendations for early diagnosis and treatment of T1DM, which reflect the consolidated position of the expert community and contain specific recommendations for healthcare authorities, clinical experts and healthcare managers aimed at improving the system of early diagnosis of T1DM in children [16], the SFD Pediatric Endocrinologist Expert Board has adopted this Resolution for the regions of the SFD.

Based on the results of the reports and their discussion, it was decided to recommend the Chief Consultants – Pediatric Endocrinologists in the SFD regions:

1. To inform the regional ministries of health about the project of early diagnosis of T1DM among the child population (its purpose is to complete the tasks of the Federal Project “Diabetes mellitus control”), which involves:

- (a) early diagnosis and treatment of DM in order to prevent its complications, including those leading to disability;

- (b) carrying out preventive measures, including among at-risk patients;

- (c) implementation of new modern methods of DM treatment.

2. To coordinate with the regional ministries of health, chief laboratory diagnostics specialists of the location of facility testing for T1DM specific autoan-

клинических экспертов и организаторов медицинской помощи, направленные на совершенствование системы ранней диагностики СД1 у детей [16], Экспертный совет детских эндокринологов СФО принял настоящую Резолюцию для регионов СФО.

По результатам заслушанных докладов и их обсуждения принято решение рекомендовать главным внештатным специалистам – детским эндокринологам в регионах СФО:

1. Информировать региональные министерства здравоохранения о проекте ранней диагностики СД1 среди детского населения (его цель – выполнение задач федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом»), предполагающем:

а) раннее выявление и лечение СД в целях предупреждения его осложнений, в том числе приводящих к инвалидности;

б) проведение профилактических мероприятий, в том числе среди пациентов из групп риска;

в) внедрение новых, современных методов лечения СД.

2. Согласовать с региональными министерствами здравоохранения, главными внештатными специалистами по лабораторной диагностике места проведения исследований на выявление наличия специфических для СД1 аутоантител: к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2), инсулину (IAA), островковым клеткам (ICA).

3. Сформировать и согласовать с региональными министерствами здравоохранения, администраторами медицинских организаций схему маршрутизации пациентов в возрасте до 18 лет с целью ранней диагностики сахарного СД1.

4. Внедрить в детской эндокринологической службе региона анкетирование лиц с отягощенной наследственностью по СД1 (сibsы и дети пациентов с СД1) с целью проведения дальнейшего лабораторно-диагностического обследования.

5. Согласовать с региональным министерством здравоохранения и внедрить на территории Регистр пациентов с доклиническими стадиями СД1. Также включить в Регистр всех обследованных лиц, в том числе с отрицательными результатами на аутоантитела.

6. Внести в графики обучения и провести для специалистов детской эндокринологической службы образовательные мероприятия по мониторингу детей согласно данным международного консенсуса по мониторингу лиц с положительным статусом аутоантител к островковым клеткам на доклинических стадиях СД1.

tibodies: glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA), tyrosine phosphatase autoantibodies (IA-2), insulin autoantibodies (IAA), islet cell autoantibodies (ICA).

3. To develop and coordinate with regional ministries of health and medical administrations a routing scheme for patients under the age of 18 for the purpose of early diagnosis of T1DM.

4. To implement in the pediatric endocrinological service of the region a questionnaire for people with positive family history of T1DM (siblings and children of patients with T1DM) in order to conduct further laboratory/diagnostic screening.

5. To coordinate with the regional Ministry of Health and introduce a Registry of patients with pre-clinical stages of T1DM in the region. Also, include in the Register all examined individuals, including those autoantibody negative.

6. To schedule in educational programmes and to conduct for specialists of the pediatric endocrinological service educational measures on children monitoring according to the International Consensus on monitoring the positive islet autoantibody individuals at preclinical stages of T1DM.

7. One of the priorities should be discussing and coordinating with the heads of medical facilities the appeals to the territorial tariff scale commissions in order to allocate diagnostic resources within the framework of 24-hour (KSG st36.004), day (KSG ds36.002) hospitals, or in order to develop an outpatient diagnostic tariff in accordance with the results of the implemented questionnaire and Registry.

The text of the Resolution has been sent for review to the Ministry of Health of the Russian Federation, the Federal Compulsory Medical Insurance Fund, the heads of the subjects of the Siberian Federal District, the legislative bodies of the subjects of the SFD, the heads of executive authorities in the field of healthcare of the SFD, and the territorial compulsory medical insurance funds.

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

7. Одним из приоритетных считать вопрос обсуждения и согласования с руководителями медицинских организаций обращений в территориальные тарифные комиссии с целью выделения диагностических объемов в рамках круглосуточных (КСГ st36.004), дневных (КСГ ds36.002) стационаров или с целью разработки амбулаторного диагностического тарифа в соответствии с результатами внедренного анкетирования и регистра.



Текст Резолюции направлен для ознакомления в Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, главам субъектов СФО, в законодательные органы субъектов СФО, руководителям органов исполнительной

власти в сфере здравоохранения СФО, в территориальные фонды обязательного медицинского страхования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перечень поручений Президента Российской Федерации по итогам встречи с членами Общероссийской общественной организации «Деловая Россия» (утв. Президентом РФ 26.04.2022 N Пр-740). URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_415917/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415917/) (дата обращения 20.06.2025).
2. Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом». URL: [https://diabet.endocrincentr.ru/specialistam/federalnye\\_proekty](https://diabet.endocrincentr.ru/specialistam/federalnye_proekty) (дата обращения 20.06.2025).
3. Сахарный диабет 1 типа у детей: клинические рекомендации. 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3) (дата обращения 20.06.2025).
4. О федеральном бюджете на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов: федеральный закон от 30.11.2024 N 419-ФЗ. URL: <http://government.ru/docs/all/156651/> (дата обращения 20.06.2025).
5. Ziegler A.G., Rewers M., Simell O. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children // *JAMA*. 2013 19;309(23):2473-2479. DOI: 10.1001/jama.2013.6285.
6. Parikka V., Nääntö-Salonen K., Saarinen M. et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk // *Diabetologia*. 2012;55(7):1926-1936. DOI: 10.1007/s00125-012-2523-3.
7. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
8. Barker J.M., Goehrig S.H., Barriga K. et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up // *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399-1404. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1399.
9. Ehrmann D., Kulzer B., Roos T. et al. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):436-446. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30042-5.
10. Primavera M., Giannini C., Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:248. DOI: 10.3389/fendo.2020.00248.
11. Peters A. Screening for autoantibodies in type 1 diabetes: A call to action // *J. Fam. Pract.* 2021;70(6S):S47-S52. DOI: 10.12788/jfp.0223.
12. So M., Speake C., Steck A.K. et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: Beyond a simple count // *Endocr. Rev.* 2021;42(5):584-604. DOI: 10.1210/edrev/bnab013.

## REFERENCES

1. List of instructions from the President of the Russian Federation following a meeting with members of the All-Russian Public Organization "Business Russia" (approved by the President of the Russian Federation 26.04.2022 No. Pr-740). URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_415917/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415917/) (accessed 20.06.2025).
2. Federal Project "Diabetes mellitus Control" URL: [https://diabet.endocrincentr.ru/specialistam/federalnye\\_proekty](https://diabet.endocrincentr.ru/specialistam/federalnye_proekty) (accessed 20.06.2025).
3. Type 1 diabetes mellitus in children: clinical guidelines. 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3) (accessed 20.06.2025).
4. On the Federal Budget for 2025 and for the planning period of 2026 and 2027: Federal Law No. 419-FZ of 11.30.2024. URL: <http://government.ru/docs/all/156651/> (accessed 20.06.2025).
5. Ziegler A.G., Rewers M., Simell O. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 19;309(23):2473-2479. DOI: 10.1001/jama.2013.6285.
6. Parikka V., Nääntö-Salonen K., Saarinen M. et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk // *Diabetologia*. 2012;55(7):1926-1936. DOI: 10.1007/s00125-012-2523-3.
7. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
8. Barker J.M., Goehrig S.H., Barriga K. et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399-1404. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1399.
9. Ehrmann D., Kulzer B., Roos T. et al. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):436-446. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30042-5.
10. Primavera M., Giannini C., Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:248. DOI: 10.3389/fendo.2020.00248.
11. Peters A. Screening for autoantibodies in type 1 diabetes: A call to action // *J. Fam. Pract.* 2021;70(6S):S47-S52. DOI: 10.12788/jfp.0223.
12. So M., Speake C., Steck A.K. et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: Beyond a simple count. *Endocr. Rev.* 2021;42(5):584-604. DOI: 10.1210/edrev/bnab013.



13. Ziegler A.G., Kick K., Bonifacio E. et al.; Frída Study Group. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany // *JAMA*. 2020;323(4):339-351. DOI: 10.1001/jama.2019.21565.
14. Pöllänen P.M., Ryhänen S.J., Toppari J. et al. Dynamics of islet autoantibodies during prospective follow-up from birth to age 15 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(12):e4638-e4651. DOI: 10.1210/clinem/dgaa624.
15. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C. et al.; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective // *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
16. Ранняя диагностика и лечение сахарного диабета 1 типа. Вопросы клинической целесообразности, организации и доступности медицинской помощи // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2025;47(2):10-17. DOI: 10.17116/medtech20254702110.
17. Gomez-Lopera N., Pineda-Trujillo N., Diaz-Valencia P.A. Correlating the global increase in type 1 diabetes incidence across age groups with national economic prosperity: A systematic review // *World J. Diabetes*. 2019;10(12):560-580. DOI: 10.4239/wjd.v10.i12.560.
18. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 год // *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(5):76-83. DOI: 10.14341/probl13515.
19. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2024;67(9):1731-1759. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5.
13. Ziegler A.G., Kick K., Bonifacio E. et al.; Frída Study Group. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351. DOI: 10.1001/jama.2019.21565.
14. Pöllänen P.M., Ryhänen S.J., Toppari J. et al. Dynamics of islet autoantibodies during prospective follow-up from birth to age 15 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(12):e4638-e4651. DOI: 10.1210/clinem/dgaa624.
15. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C. et al.; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
16. Early diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus. Issues of clinical feasibility, organization, and accessibility of medical care. Resolution on the results of the Expert Council held on December 17, 2024, Moscow. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2025;47(2):10-17. DOI: 10.17116/medtech20254702110. (In Russ.)
17. Gomez-Lopera N., Pineda-Trujillo N., Diaz-Valencia P.A. Correlating the global increase in type 1 diabetes incidence across age groups with national economic prosperity: A systematic review. *World J. Diabetes*. 2019;10(12):560-580. DOI: 10.4239/wjd.v10.i12.560.
18. Laptev D.N., Bezlepkin O.B., Sheshko E.L. et al. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):76-83. DOI: 10.14341/probl13515. (In Russ.)
19. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024;67(9):1731-1759. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Руюткина Людмила Александровна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; председатель Ассоциации эндокринологов Новосибирской области, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

**Таранушенко Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава России в Сибирском федеральном округе; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Красноярского края, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0003-2500-8001.

**Самойлова Юлия Геннадьевна** – д-р мед. наук, профессор, детский эндокринолог, директор Института медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета; руководитель Центра клинических исследований Сибирского федерального округа, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2667-4842.

## ABOUT THE AUTHORS

**Lyudmila A. Ruyatkina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Emergency Medicine with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Chairman, Association of Endocrinologists of the Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

**Tatiana E. Taranushenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pediatrics, Institute of Postdiploma Education, Krasnoyarsk State Medical University; Chief Pediatric Endocrinology Consultant, Ministry of Health of the Russian Federation in the Siberian Federal District; Chief Pediatric Endocrinology Consultant, Ministry of Health of the Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2500-8001.

**Yulia G. Samoylova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatric Endocrinologist, Director, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University; Head, Center of Clinical Investigations of the Siberian Federal District, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2667-4842.

**Oksana V. Pilipenko** – Head, City Children's Center for Metabolic and Endocrine Disorders, Children's City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7958-0081.

**Пилипенко Оксана Владимировна** – руководитель Городского детского центра обменных и эндокринных нарушений ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7958-0081.

**Коваренко Маргарита Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии (факультет повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

**Тайлакова Евгения Анатольевна** – главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Алтайского края; врач – детский эндокринолог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Барнаул, Россия.

**Санникова Лариса Владимировна** – главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Новосибирской области; врач – детский эндокринолог ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

**Власенко Наталья Юрьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Минздрава Омской области, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-5669-1718.

**Margarita A. Kovarenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics (Faculty of Advanced Training and Professional Training of Doctors), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

**Evgenia A. Tailakova** – Chief Pediatric Endocrinology Consultant, Ministry of Health of the Altai Territory; Pediatric Endocrinologist, Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Barnaul, Russia.

**Larisa V. Sannikova** – Chief Pediatric Endocrinology Consultant, Ministry of Health of the Novosibirsk region; Pediatric Endocrinologist, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

**Natalia Yu. Vlasenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Departments of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; Chief Pediatric Endocrinology Consultant, Ministry of Health of the Omsk region, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5669-1718.



---

## 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](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](http://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 представлены 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.