

ISSN 2542-1174



**JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES**

Vol. 9
2025 **4**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 9, № 4 (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 (анnotatedное 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, Web: www.ngmu.ru

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

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

Локшин 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, 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 Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хардикова 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 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 Палацкого (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)

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)

Отпечатано в типографии
Издательско-полиграфического центра
НГМУ, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
E-mail: sibmedizdat@mail.ru,
тел.: (383) 225-24-29

Корректура Е.В. Егоров
Компьютерная верстка Т.В. Соболева

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 9, No. 4 (2025)

Quarterly
Founded in 2017

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, 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)

FOUNDER

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

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)

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

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

EDITORIAL BOARD

3.1. CLINICAL MEDICINE

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

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

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

Karbsheva 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)

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

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

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

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

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

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

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

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

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

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

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

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

Khryantin 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

Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Бобров И.П., Кальницкий А.С., Нурзай С.Н., Жарикова Г.В., Назарова Е.О., Руденко К.С. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на слизистую оболочку желудка в эксперименте	7
Кондрахин А.П., Силина Е.Г., Черняева М.С., Максимов М.Л., Сычев И.В. Оценка рисков развития осложнений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста.	15
Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Аглединов Э.Ф., Уфилина Д.А. Острый коронарный синдром у лиц молодого и среднего возраста в зависимости от характера поражения коронарных артерий	24
Мукундви В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В., Терентьев С.В., Кандалинцева Н.В., Бухтояров М.П. Фармакокинетические исследования новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7).	36
Вадхава С.С., Тивари С., Агравал С. Анализ клинико-демографического профиля пациентов с гнойным гидраденитом	46
Ульянова Я.С., Урусова П.Д., Аглединов Э.Ф., Проворова В.В., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Позднякова Л.Л. Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2024 г. с выявлением предикторов тяжести.	61
Архипов И.Е., Прокаева А.И., Коробко Д.С., Малкова Н.А. Клиника и прогноз рассеянного склероза в эпоху терапии ПИТРС в городе Новосибирске	80
Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Бондарева Е.А., Евстропов А.Н., Ярославцев Д.В., Солдатова М.С., Клюев Д.В., Любушкина Е.М., Королёв М.А. Электронно-лучевой кросслинкинг полиэтиленгликоля для создания антимикробного лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика	91
Абарибите Ф.А., Нвагор Ф.К., Оньеке Г.О., Ойинбо Ч.А. Тетрациклин снижает повреждение гиппокампа и мозжечка в модели легкой черепно-мозговой травмы у крыс подросткового возраста: кандидат на перепрофилирование?	105

ОБЗОРЫ

Бабичев В.К., Пивень Л.А., Кучеренко С.Г., Киселева Т.В., Хаятова З.Б., Маринкин И.О. Роль ожирения в патогенезе миомы матки	121
Панова М.С., Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Лебедева А.В. Особенности и сложности медицинского сопровождения пациентов при постановке клинического диагноза наследственных болезней обмена, входящих в группу расширенного неонатального скрининга (на примере клинического случая изовалериановой ацидемии).	133
Пузырева Л.В., Шкабарня Л.Л., Полякова Т.Д., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф. Листериоз как причина антенатальной гибели плода	145

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Bobrov I.P., Kalnitsky A.S., Nurzai S.N., Zharikova G.V., Nazarova E.O., Rudenko K.S. Effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys on the gastric mucosa in an experiment	7
Kondrakhin A.P., Silina E.G., Chernyaeva M.S., Maksimov M.L., Sychev I.V. Assessment of the risk of complications associated with the use of direct oral anticoagulants in elderly patients with polypharmacy	15
Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Agletdinov E.F., Ufilina D.A. Acute coronary syndrome in young and middle-aged patients depending on the grade of coronary artery lesion	24
Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V., Terentyeva S.V., Kandalintseva N.V., Bukhtiyorov M.P. Pharmacokinetic studies of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio) propionate (TF-7)	36
Wadhawa S.S., Tiwari S., Agrawal S. Analysis of demographic and clinical profiles of patients with hidradenitis suppurativa	46
Ulyanova Ya.S., Urusova P.D., Agletdinov E.F., Provorova V.V., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Pozdnyakova L.L. Clinical and laboratory characteristics of tick-borne encephalitis in the Novosibirsk region in 2024 with identification of severity predictors	61
Arkhipov I.E., Prokaeva A.I., Korobko D.S., Malkova N.A. Clinical picture and prognosis of multiple sclerosis in the era of disease-modifying therapies in the city of Novosibirsk	80
Madonov P.G., Mishenina S.V., Bondareva E.A., Eustropov A.N., Yaroslavtsev D.V., Soldatova M.S., Klyuev D.V., Lyubushkina E.M., Korolev M.A. Electron beam crosslinking of polyethylene glycol for the developing an hydrogel- and peptidomimetic-based antimicrobial drug	91
Abaribote F.A., Nwagor F.C., Onyeke G.O., Oyinbo C.A. Tetracycline attenuates hippocampal and cerebellar damage in a weight-drop model of mild traumatic brain injury in adolescent rats: A candidate for drug repurposing?	105

REVIEWS

Babichev V.K., Piven L.A., Kucherenko S.G., Kiseleva T.V., Khayatova Z.B., Marinkin I.O. The role of obesity in the pathogenesis of uterine leiomyoma	121
Panova M.S., Belousova T.V., Andryushina I.V., Lebedeva A.V. Features and difficulties of medical supportive care for patients in making a clinical diagnosis of hereditary metabolic diseases from the group of extended neonatal screening (exemplified by a clinical case of isovaleric acidemia)	133
Puzyreva L.V., Shkabarnya L.L., Polyakova T.D., Gashina E.A., Lobova E.F. Listeriosis as a cause of antenatal fetal death	145

Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на слизистую оболочку желудка в эксперименте

А.Ю. Жариков, О.Н. Мазко, И.П. Бобров, А.С. Кальницкий, С.Н. Нурзай, Г.В. Жарикова, Е.О. Назарова, К.С. Руденко

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Высокая распространенность язвенной болезни желудка, а также ее полиэтиологичность обосновывает актуальность разработки новых средств, эффективных при данной патологии. Ранее было выявлено противоязвенное действие трипептида Leu-Ile-Lys (LK-3) в экспериментальных условиях при гастропатиях различного генеза. Для уточнения механизма действия указанного соединения необходимо провести углубленное экспериментальное исследование его влияния на слизистую оболочку желудка (СОЖ).

Цель. Изучить влияние трипептида LK-3 на СОЖ в экспериментальных условиях.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 16 крысах Wistar. Выделяли интактную группу и группу введения трипептида LK-3 (внутрижелудочно, 7 дней, 11,5 мг/кг). Проводили патоморфологическое исследование желудков экспериментальных крыс. Изучали общую гистологическую картину СОЖ, измеряли ее толщину. Кроме того, проводили исследование плотности и состава воспалительного инфильтрата и определяли индекс накопления ДНК в ядрах клеток шеечных отделов СОЖ.

Результаты. Макро- и микроскопических патологических изменений СОЖ не было выявлено в обеих экспериментальных группах. Введение трипептида LK-3 вызвало статистически значимое увеличение толщины слизистой оболочки желудка в 1,4 раза относительно интактной группы. Кроме того, индекс накопления ДНК в клетках шеечных отделов СОЖ у крыс, подвергнутых введению трипептида LK-3, был в 1,2 раза выше, чем у интактных животных. При этом в S-фазе клеточного цикла на фоне введения трипептида LK-3 находилось 100 % исследуемых клеток против 75 % в интактной группе.

Заключение. Внутрижелудочное 7-дневное введение трипептида LK-3 (11,5 мг/кг) крысам вызвало увеличение толщины СОЖ и повышение доли клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла.

Ключевые слова: трипептид Leu-Ile-Lys, слизистая оболочка желудка, крысы Wistar.

Образец цитирования: Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Бобров И.П., Кальницкий А.С., Нурзай С.Н., Жарикова Г.В., Назарова Е.О., Руденко К.С. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на слизистую оболочку желудка в эксперименте // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):7-14. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-7-14

Effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys on the gastric mucosa in an experiment

A.Yu. Zharikov, O.N. Mazko, I.P. Bobrov, A.S. Kalnitsky, S.N. Nurzai, G.V. Zharikova, E.O. Nazarova, K.S. Rudenko

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

Introduction. The high prevalence of gastric ulcer, as well as its multiple etiologies substantiate the urgency of developing new drugs effective in this condition. Previously, the antiulcer effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys (LK-3) was

Поступила в редакцию 22.08.2025
Прошла рецензирование 08.10.2025
Принята к публикации 21.10.2025

Автор, ответственный за переписку
Кальницкий Артем Сергеевич: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.
E-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Received 22.08.2025
Revised 08.10.2025
Accepted 21.10.2025

Corresponding author
Artem S. Kalnitsky: Altai State Medical University, 40, prospr. Lenina, Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

revealed under experimental conditions in gastropathies of various origins. To clarify the mechanism of action of this compound, an in-depth experimental study of its effects on the gastric mucosa (GM) is necessary.

Aim. To study the effect of the tripeptide LK-3 on GM under experimental conditions.

Materials and methods. The experiment was performed on 16 Wistar rats. All animals were divided into two groups: the intact group and the group with intragastric administration of the tripeptide LK-3 (for 7 days, 11,5 mg/kg). Pathomorphological examination of the stomachs of experimental rats was performed. A histological picture of the GM was examined, and its thickness was measured. In addition, the density and composition of the inflammatory infiltrate, as well as the DNA replication index in the nuclei of cervical GM cells were determined.

Results. During gross and microscopic examination, no pathological changes in the GM were revealed in either experimental group. The tripeptide LK-3 administration caused a statistically significant increase in GM thickness, by 1,4 times, compared to the intact group. In addition, the DNA replication ratio in cervical GM cells in rats treated with LK-3 was 1,2 times higher than in intact animals. At the same time, 100% of the cells studied were in the S-phase of the cell cycle after administration of LK-3, compared to 75% in the intact group.

Conclusion. A 7-day intragastric administration of the tripeptide LK-3 (11,5 mg/kg) to rats caused an increase in GM thickness and in the proportion of cells in the S-phase of the cell cycle.

Keywords: Leu-Ile-Lys tripeptide, gastric mucosa, Wistar rats.

Citation example: Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Bobrov I.P., Kalnitsky A.S., Nurzai S.N., Zharikova G.V., Nazarova E.O., Rudenko K.S. Effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys on the gastric mucosa in an experiment. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):7-14. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь желудка является одной из наиболее распространенных патологий среди внутренних болезней человека [1]. Учитывая многофакторность формирования указанной патологии [2], поиск новых противоязвенных средств является одним из актуальных направлений современной фармакологической науки.

В проведенных нами ранее исследованиях продемонстрировано противоязвенное действие трипептида Leu-Ile-Lys (LK-3) на фоне экспериментальных гастропатий различной этиологии [3–6]. В то же время точный механизм развития указанного эффекта при введении исследуемого вещества на данный момент не ясен.

В связи с вышесказанным представляет интерес углубленное изучение влияния LK-3 на слизистую оболочку желудка (СОЖ).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния трипептида LK-3 на СОЖ в экспериментальных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 16 крысах-самцах стока Wistar, полученных в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животных разделили поровну на интактную группу и группу введения LK-3 и содержали в общих клетках при постоянном доступе к воде и питанию, соответствующему стандартному лабораторному раци-

INTRODUCTION

Gastric ulcer disease is one of the most common pathologies in internal medicine [1]. Given the multifactorial nature of the development of this condition [2], the search for new anti-ulcer agents is one of the most relevant areas of modern pharmacology.

Our previous studies demonstrated the anti-ulcer effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys (LK-3) in experimental gastropathy of various etiologies [3–6]. However, the precise mechanism underlying this effect following the administration of that substance remains unclear.

In the context of the mentioned above, an in-depth study of the effect of LK-3 on the gastric mucosa (GM) is of interest.

AIM OF THE RESEARCH

Study of the effect of the tripeptide LK-3 on GM under experimental conditions.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed on 16 male Wistar rats obtained from the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk). The animals were divided equally into an intact group and an LK-3-administered group and were kept in communal cages with continuous access to water and food corresponding to standard laboratory diet. Animals of the LK-3 group were administered with the

ону. Животным группы введения LK-3 ежедневно проводили внутрижелудочную инъекцию 11,5 мг/кг исследуемого вещества посредством зонда [3]. Через 7 дней после начала эксперимента животных подвергали эвтаназии и взяли желудков для проведения макро- и микроскопического патоморфологического исследования.

Препараты желудков экспериментальных животных подготавливали по традиционной методике на оборудовании фирмы Sakura (Япония) [7]. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Также осуществляли гистохимическую окраску на нейтральные гликозаминогликаны Шифф-реактивом по Мак-Манусу и на кислые гликозаминогликаны 1% раствором альцианового синего на 3% уксусной кислоте (рН 2,5) по Стидмену.

Пролиферативную активность клеток шеечных отделов СОЖ определяли с применением морфометрической программы «ВидеоТест-Морфология 5.2». Условия освещения и пороги яркости измеряемых объектов (0–250 ед.) были одинаковыми для всех измерений. В каждом случае определяли содержание ДНК в ядрах 25–30 интерфазных клеток, а также в ядрах 25 малых тканевых лимфоцитов в этом же срезе. Среднее содержание ДНК в ядре малого лимфоцита принимали за диплоидное значение (2c). Далее строили гистограммы распределения шеечных энтероцитов по индексу накопления ДНК (ИНДНК) в ядре.

Оценивали плотность воспалительного инфильтрата в 5 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. Тучные клетки определяли с помощью набора BioVitrum (Санкт-Петербург). Рассчитывали процентное содержание компактных и дегранулирующих форм тучных клеток. Цифровые микрофотографии микропрепаратов получали с помощью микроскопа Nikon Eclipse E200 (Япония) и системы визуализации MC-LCD 4K (Россия). Морфометрические измерения осуществляли при помощи морфометрической программы «ВидеоТест-Морфология 5.2».

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 10.0. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Статистическую значимость различий выявляли с использованием критерия Стьюдента. Различия признавали в качестве статистически значимых при $p < 0,05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопически СОЖ в интактной группе выглядела блестящей, гладкой, складки были

test substance at a dose of 11,5 mg/kg intragastrically via a gavage [3]. Seven days after the start of the experiment, the animals were euthanized, and their stomachs were removed for gross and microscopic examination.

Stomach samples from experimental animals were processed using conventional methods and equipment from Sakura (Japan) [7]. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin. Histochemical staining for neutral glycosaminoglycans was also performed using McManus' periodic acid-Schiff technique and for acidic glycosaminoglycans using a 1% solution of alcian blue in 3% acetic acid (pH 2,5) according to Steedman.

The proliferative activity of cervical GM cells was determined using the VideoTest-Morphology 5.2 program. Lighting conditions and brightness thresholds for the measured objects (0–250 units) were the same for all measurements. In each case, the DNA amount in the nuclei of 25–30 interphase cells, as well as in the nuclei of 25 small tissue lymphocytes in the same section was determined. The average DNA amount in the nucleus of a small lymphocyte was taken as the diploid value (2c). Then, histograms of the cervical enterocyte distribution were plotted based on the DNA replication ratio (DNARR) in the nucleus.

The inflammatory infiltrate density was assessed per 5 high-powered fields at 400 magnification. Mast cells were identified using a BioVitrum kit (St. Petersburg). The percentage of compact and degranulated mast cells was calculated. Digital micrographs of the slides were obtained using a Nikon Eclipse E200 microscope (Japan) and an MC-LCD 4K imaging system (Russia). Morphometric measurements were performed using the VideoTest-Morphology 5.2 morphometric software.

Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. The mean and standard mean error ($M \pm m$) were calculated. Statistical significance of differences was determined using the Student's *t*-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$ [8].

RESULTS

During gross examination, the GM of the intact rats appeared shiny and smooth, with moderate folds. Histological examination of the GM of intact animals revealed no pathological changes. The folds were low, the valleys were narrow, covered with the columnar epithelium having light eosinophilic cytoplasm. The deep sections of the GM were represented by the tubular glands with a cuboidal cell lining. The glands were closely adja-

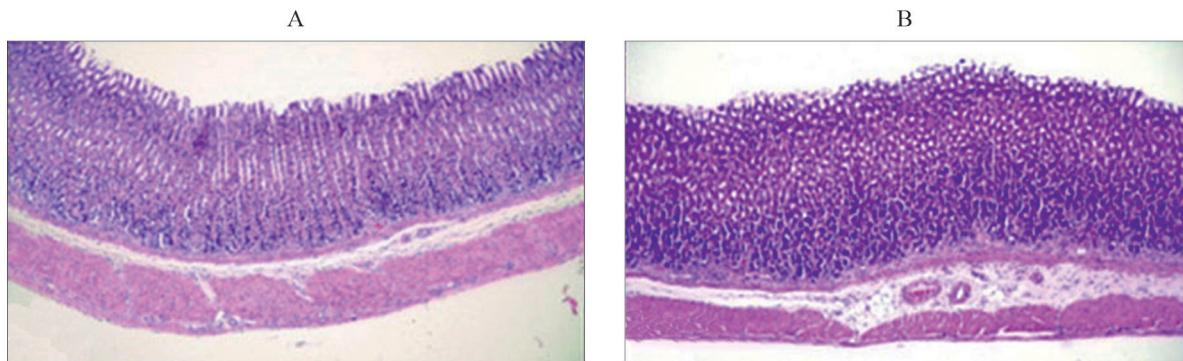


Рис. 1. Слизистая оболочка тела желудка экспериментальных крыс (А – интактная группа; В – группа введения трипептида Leu-Ile-Lys). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Fig. 1. Gastric mucosa of experimental rats

(A – intact group; B – Leu-Ile-Lys-administration group). Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$

выражены умеренно. При гистологическом исследовании в СОЖ интактных животных патологические изменения отсутствовали. Валики были невысокими, ямки узкими, покрытыми призматическим эпителием со светлой эозинофильной цитоплазмой. Глубокие отделы СОЖ представлены трубчатыми железами с выстилкой из кубических клеток, железы тесно прилежали друг к другу, межжелезистая стroma скудная. Подслизистый слой представлен рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством умеренно полно-кровных тонкостенных сосудов (рис. 1, А). На этом фоне в группе введения LK-3 макроскопически СОЖ выглядела блестящей, гладкой, складки были выражены умеренно, патологические изменения слизистой оболочки не обнаруживались: язвы, эрозии отсутствовали (рис. 1, В).

При морфометрическом исследовании толщина СОЖ интактных животных составила $435,7 \pm 5,8$ мкм. На этом фоне в группе введения LK-3 величина указанного показателя возрастала в 1,4 раза ($p = 0,0000001$) и составила $592,8 \pm 20,5$ мкм.

При гистохимических окрасках на кислые и нейтральные мукополисахариды в СОЖ как интактных животных, так и подвергнутых 7-дневному введению LK-3 определялась интенсивная реакция.

Плотность воспалительного инфильтрата в подслизистом слое СОЖ интактных крыс составила $22,6 \pm 1,6$ клетки (кл.), на фоне введения LK-3 – $18,0 \pm 2,1$ кл. в 5 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 1000$. При этом эозинофилы в интактной группе составили $37,0 \pm 3,43$ %, нейтрофилы – $3,6 \pm 1,6$ %, лимфоциты – $13,4 \pm 1,3$ %,

cent to each other, the stroma between the glands was sparse. The submucosa was composed of loose connective tissue with a small number of moderately plethoric thin-walled vessels (Fig. 1, A). During gross examination of stomachs from the LK-3 group rats, GM appeared shiny and smooth, with moderate folding; no pathological changes in the mucosa were detected – without ulcers and erosions (Fig. 1, B).

Morphometric examination showed that the GM thickness in intact animals was $435,7 \pm 5,8$ μm . In the LK-3 group, this indicator increased by 1,4 times ($p = 0,0000001$) and amounted to $592,8 \pm 20,5$ μm .

Histochemical staining for acidic and neutral mucopolysaccharides in the GM of both intact animals and those exposed to a 7-day administration of LK-3 revealed an intense reaction.

The inflammatory infiltrate density in the intestinal submucosa of intact rats was $22,6 \pm 1,6$ cells, while after LK-3 administration it was $18,0 \pm 2,1$ cells per 5 high-powered fields at 1000 magnification. At the same time, eosinophils in the intact group accounted for $37,0 \pm 3,43\%$, neutrophils – $3,6 \pm 1,6\%$, lymphocytes – $13,4 \pm 1,3\%$, plasma cells – $5,3 \pm 0,5\%$, fibroblasts – $34,2 \pm 2,8\%$, and mast cells – $6,5 \pm 1,45\%$. The count of dense mast cells was $75,5 \pm 6,3\%$, and degranulating mast cells – $24,5 \pm 6,3\%$. In the LK-3 administration group, the count of eosinophils was $28,3 \pm 2,0\%$, neutrophils – $3,3 \pm 1,4\%$, lymphocytes – $16,6 \pm 0,9\%$, plasma cells – $6,8 \pm 0,9\%$, fibroblasts – $32,3 \pm 3,6\%$, mast cells – $12,7 \pm 1,4\%$. The count of compact mast cells was $79,7 \pm 6,3\%$, and degranulating mast cells – $20,3 \pm 3,7\%$.

DNA ploidy analysis of cervical GM cells in intact rats revealed the DNARR was $3,75c \pm 0,1$. At the same time, 25% had the DNARR of $3c$, and 75% of

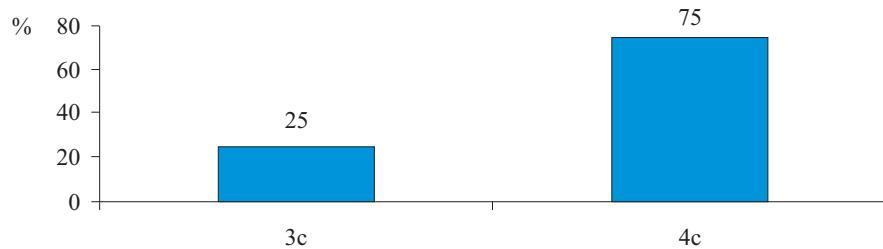


Рис. 2. Гистограмма, характеризующая наличие пролиферативных клонов клеток в слизистой оболочке желудка у интактных животных

Fig. 2. The histogram characterizing the presence of proliferative cell clones in the gastric mucosa of intact animals

плазматические клетки – $5,3 \pm 0,5$ %, фибробласты – $34,2 \pm 2,8$ % и тучные клетки – $6,5 \pm 1,45$ %. Тучных клеток компактного типа было $75,5 \pm 6,3$ %, а клеток дегранулярного типа – $24,5 \pm 6,3$ %. В группе введения LK-3 число эозинофилов составило $28,3 \pm 2,0$ %, нейтрофилов – $3,3 \pm 1,4$ %, лимфоцитов – $16,6 \pm 0,9$ %, плазматических клеток – $6,8 \pm 0,9$ %, фибробластов – $32,3 \pm 3,6$ %, тучных клеток – $12,7 \pm 1,4$ %. Число тучных клеток компактного типа составило $79,7 \pm 6,3$ %, а клеток дегранулярного типа – $20,3 \pm 3,7$ %.

При плоидметрическом исследовании клеток шеечных участков СОЖ интактных крыс ИНДНК составил $3,75c \pm 0,1$. При этом 25 % имели ИНДНК 3c, а 75 % клеток – ИНДНК 4c (рис. 2). Таким образом, 75 % клеток находились в S-фазе клеточного цикла.

На этом фоне ИНДНК после 7-дневного введения LK-3 по сравнению с интактными животными вырос в 1,2 раза ($p = 0,0001$) и составил $4,6c \pm 0,2$; 50 % клеток в шеечных отделах СОЖ имели ИНДНК 4c, 45 % – 5c и 5 % – 7c (рис. 3). Таким образом, в S-фазе клеточного цикла находились 100 % клеток. При этом 50 % клеток имели высокую пролиферативную активность, так как имели ИНДНК от 5c до 7c.

the cells had the DNARR of 4c (Fig. 2). Thus, 75% of the cells were in the S-phase of the cell cycle.

The DNARR ratio after 7 days of LK-3 administration increased by 1,2 times ($p = 0,0001$) compared to intact animals and amounted to $4,6c \pm 0,2$; 50% of the cervical GM cells had the DNARR of 4c, 45% – 5c, and 5% – 7c (Fig. 3). Thus, 100% of the cells were in the S-phase of the cell cycle. Moreover, 50% of the cells had high proliferative activity, since they had the DNARR from 5c to 7c.

DISCUSSION

A 7-day administration of LK-3 to experimental rats led to a statistically significant increase in GM thickness compared to intact rats. Furthermore, an increase in the proliferative activity of GM cells, manifested by a statistically significant increase in DNARR, is noteworthy.

The data obtained are generally consistent with the results of our previous studies, in which the anti-ulcer effect of LK-3 was expressed quantitatively as a decrease in the depth of GM ulcerative lesions both in comparison with the control and the groups receiving the comparator drug, omeprazole [4, 5].

It is worth noting that the dipeptide Leu-Ile in experiments promoted an increased cell prolifera-

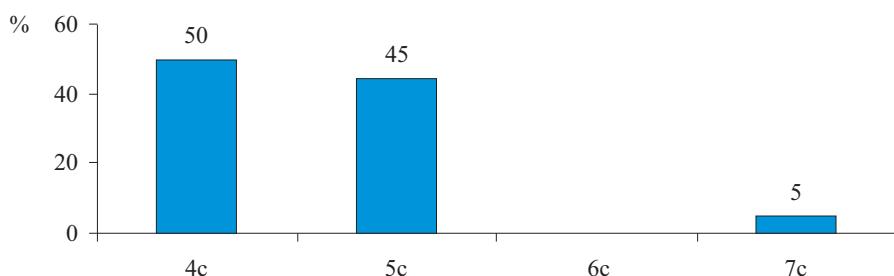


Рис. 3. Гистограмма, характеризующая наличие пролиферативных клонов клеток в слизистой оболочке желудка в группе введения трипептида Leu-Ile-Lys

Fig. 3. The histogram characterizing the presence of proliferative cell clones in the gastric mucosa in the group receiving the tripeptide Leu-Ile-Lys

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что 7-дневное введение LK-3 лабораторным крысам способствовало статистически значимому увеличению толщины СОЖ относительно интактных крыс. Кроме того, обращает на себя внимание увеличение пролиферативной активности клеток СОЖ, проявившееся статистически значимым увеличением ИНДНК.

Полученные данные в целом согласуются с результатами наших предыдущих исследований, в которых противоязвенное действие LK-3 количественно выражалось в уменьшении глубины язвенных дефектов СОЖ как по сравнению с соответствующим контролем, так и относительно групп, получавших препарат сравнения омепразол [4, 5].

Стоит отметить, что дипептид Leu-Ile в экспериментальных условиях способствовал усилению пролиферации клеток, ассоциированному с сигнальным путем нейротрофического фактора мозга [9].

Вероятно, исследуемый трипептид LK-3 прямо или косвенно проявляет свойства фактора роста, что подтверждается увеличением ИНДНК и доли клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла. Данный эффект, в свою очередь, способствовал статистически значимому увеличению толщины СОЖ, зафиксированному в рамках настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трипептид Leu-Ile-Lys при внутрижелудочном введении лабораторным крысам в течение 7 дней способствует увеличению толщины СОЖ и повышению доли клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2022;16(6):100-108. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108.
2. Кравчук Э.С., Червинац Ю.В., Митропольская А.В. и др. Причины развития язвенной болезни желудка. Исторический ракурс // Тверской медицинский журнал. 2021;3:1-4.
3. Zharikov A.Yu., Lorentz S.E., Bobrov I.P. et al. Pharmacologically active tripeptide Leu-Ile-Lys in indomethacin-induced gastric ulcer // International Journal of Biomedicine. 2018;8(4):351-354. DOI: 10.21103/Article8(4)_OA17.

tion associated with the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway [9].

Probably, the LK-3 tripeptide studied directly or indirectly exhibits growth factor properties, as evidenced by the increase in the DNARR and the proportion of cells in the S-phase of the cell cycle. This effect, in turn, contributed to the statistically significant increase in GM thickness observed in this study.

CONCLUSION

The tripeptide Leu-Ile-Lys, when administered intragastrically to laboratory rats for 7 days, is beneficial in an increase in both the GM thickness and the proportion of cells in the S-phase of the cell cycle.

Research funding. The study was performed as part of a state assignment from the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 056-03-2025-051, topic: Anti-ulcer activity of the peptide LK-3. Efficiency of use in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce their ulcerogenic effect).

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 056-03-2025-051, тема: Противоязвенная активность пептидного средства LK-3. Эффективность применения в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для ослабления их ульцерогенного действия).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Cheryomushkina A.S. Peptic ulcer: the current state of the problem. *Medical Council.* 2022;16(6):100-108. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108. (In Russ.)
2. Kravchuk E.S., Chervinets Yu.V., Mitropolskaya A.V. et al. Reasons of development of gastric ulcer. Historical angle. *Tver Medical Journal.* 2021;3:1-4. (In Russ.)
3. Zharikov A.Yu., Lorentz S.E., Bobrov I.P. et al. Pharmacologically active tripeptide Leu-Ile-Lys in indomethacin-induced gastric ulcer. *International Journal of Biomedicine.* 2018;8(4):351-354. DOI: 10.21103/Article8(4)_OA17.

4. Жариков А.Ю., Жариков А.Н., Мазко О.Н. и др. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение экспериментальной гастропатии, полученной лигированием привратника // Сибирское медицинское обозрение. 2025;1(151):85-90. DOI: 10.20333/25000136-2025-1-85-90.
5. Мазко О.Н., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Кальницкий А.С. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение «этаноловой» и «предназолоновой» гастропатии в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024;87(9):20-24. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-9-20-24.
6. Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Бобров И.П. и др. Экспериментальная апробация трипептида Leu-Ile-Lys в условиях хронической «ацетатной» гастропатии // Бюллетень медицинской науки. 2025;1(37):52-59. DOI: 10.31684/25418475-2025-1-52.
7. Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Бобров И.П. и др. Сравнительная морфофункциональная оценка гастро-протекторной активности пептидного комплекса из тканей свиных почек, омепразола, ранитидина и мизопростола при «индометациновой» язве желудка у крыс // Бюллетень медицинской науки. 2018;4(12):24-29.
8. Хафазиянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.
9. Furukawa-Hibi Y., Nitta A., Ikeda T. et al. The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF // Behav. Brain Res. 2011;220(2):271-280. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.02.003.
4. Zharikov A.Yu., Zharikov A.N., Mazko O.N. et al. Effect of the Leu-Ile-Lys tripeptide on the course of experimental gastropathy obtained by ligation of the pylorus. *Siberian Medical Review*. 2025;1(151):85-90. DOI: 10.20333/25000136-2025-1-85-90. (In Russ.)
5. Mazko O.N., Zharikov A.Yu., Bobrov I.P., Kalnitskiy A.S. The effect of the Leu-Ile-Lys on the course of gastropathy induced by ethanol and prednisolone in an experiment. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2024;87(9):20-24. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-9-20-24. (In Russ.)
6. Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Bobrov I.P. et al. Evaluation of the efficacy of Leu-Ile-Lys tripeptide in the context of chronic acetate-induced gastropathy. *Bulleten Medicinskoy Nauki*. 2025;1(37):52-59. DOI: 10.31684/25418475-2025-1-52. (In Russ.)
7. Lorents S.E., Zharikov A.Yu., Bobrov I.P. et al. Comparative morphofunctional assessment of the gastro-protective activity of the peptide complex of pig kidney tissues, omeprazole, ranitidine and misoprostol by “indometacin” gastric ulcer in rats. *Bulleten Medicinskoy Nauki*. 2018;4(12):24-29. (In Russ.)
8. Khafaziyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. (2006). Mathematical Statistics in Experimental and Clinical Pharmacology. Kazan: Medicine. 374 p. (In Russ.)
9. Furukawa-Hibi Y., Nitta A., Ikeda T. et al. The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF. *Behav. Brain Res.* 2011;220(2):271-280. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.02.003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жариков Александр Юрьевич – д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии им. профессора В.М. Брюханова, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: oooo-ooo3-4884-220X.

Мазко Олеся Николаевна – канд. биологических наук, доцент, директор Института фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: oooo-ooo1-7299-4516.

Бобров Игорь Петрович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры судебной медицины им. профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: oooo-ooo1-9097-6733.

Кальницкий Артем Сергеевич – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии им. профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: oooo-ooo3-3500-3052.

Нурзай София Нуруллаховна – аспирант кафедры фармакологии им. профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander Yu. Zharikov – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacology named after Prof. V.M. Bryukhanov, Head, Vice-Rector for Research, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: oooo-ooo3-4884-220X.

Olesya N. Mazko – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Institute of Pharmacy, Director, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: oooo-ooo1-7299-4516.

Igor P. Bobrov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Forensic Medicine named after Prof. V.N. Kryukov and Pathological Anatomy with an Advanced Training Course, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: oooo-ooo1-9097-6733.

Artem S. Kalnitsky – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacology named after Prof. V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: oooo-ooo3-3500-3052.

Sofia N. Nurzai – Post-Graduate Student, Department of Pharmacology named after Prof. V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Ganna V. Zharikova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: oooo-ooo2-3227-2348.

Жарикова Ганна Викторовна – канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: оооо-ооо2-3227-2348.

Назарова Екатерина Олеговна – студентка III курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.

Руденко Ксения Сергеевна – студентка IV курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.

Ekaterina O. Nazarova – 3rd-year Student, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Ksenia S. Rudenko – 4th-year Student, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Оценка рисков развития осложнений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста

А.П. Кондрахин^{1,2}, Е.Г. Силина³, М.С. Черняева^{4,5}, М.Л. Максимов⁶⁻⁸, И.В. Сычев⁷

¹Департамент здравоохранения г. Москвы, Юго-Восточный административный округ, Москва, Россия

²Институт фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

⁶ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

⁷ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁸ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам пожилого возраста ассоциировано с повышенным риском развития осложнений в сравнении с общей популяцией. Прежде всего, это связано с наличием факторов риска – модифицируемых и немодифицируемых. Главными модифицируемыми факторами риска ПОАК-зависимых геморрагических осложнений являются полипрагмазия и нежелательные лекарственные взаимодействия. Учет почечной функции также важен. Изучение данных вопросов крайне актуально для поиска равновесия в соотношении польза/вред при лечении пациентов пожилого возраста.

Цель. Оценка факторов риска развития ПОАК-зависимых осложнений в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы. В ретроспективном одноцентровом исследовании приняло участие 503 пациента, наблюдение за которыми проводилось с апреля по сентябрь 2024 г. Пациенты принимали ПОАК по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий, при этом у них не было тяжелых геморрагических осложнений (критерий исключения). Мы применяли метод анкетирования, в ходе которого собирались сведения о принимаемых препаратах, стаже приема антикоагулянта и статусе почечной функции.

Результаты. Независимыми факторами ПОАК-зависимых осложнений в исследуемой группе были одновременный прием препаратов (более 6), низкая скорость клубочковой фильтрации – менее 45 мл/мин/1,73 м². Кроме того, выявлена взаимосвязь между повышенным риском геморрагических осложнений и одновременным приемом ПОАК с определенными лекарственными препаратами, влияющими на фармакокинетику антикоагулянта.

Заключение. При назначении ПОАК лицам пожилого возраста с вышеописанными факторами риска следует тщательно оценивать соотношение польза/вред назначаемого антикоагулянта, прогнозировать риск кровотечений и избегать нежелательных лекарственных взаимодействий в условиях полипрагмазии.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, факторы риска геморрагических осложнений, полипрагмазия, хроническая болезнь почек.

Образец цитирования: Кондрахин А.П., Силина Е.Г., Черняева М.С., Максимов М.Л., Сычев И.В.

Оценка рисков развития осложнений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов в условиях полипрагмазии у пациентов пожилого возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):15-23. DOI:

10.31549/2542-1174-2025-9-4-15-23

Поступила в редакцию 18.07.2025
Прошла рецензирование 27.08.2025
Принята к публикации 22.09.2025

Автор, ответственный за переписку
Кондрахин Андрей Петрович: Институт фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
E-mail: a.kondrachin@yandex.ru

Received 18.07.2025
Revised 27.08.2025
Accepted 22.09.2025

Corresponding author
Andrey P. Kondrakhin: Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, bld. 6, 1, Ostrovyanova str., Moscow, 117513, Russia.
E-mail: a.kondrachin@yandex.ru

Assessment of the risk of complications associated with the use of direct oral anticoagulants in elderly patients with polypharmacy

A.P. Kondrakhin^{1,2}, E.G. Silina³, M.S. Chernyaeva^{4,5}, M.L. Maksimov⁶⁻⁸, I.V. Sychev⁷

¹Department of Health, South-Eastern Administrative District, Moscow, Russia

²Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy, Presidential Executive Office, Moscow, Russia

⁵Hospital for War Veterans No. 2, Department of Health, Moscow, Russia

⁶Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

I ntroduction. The use of direct oral anticoagulants (DOACs) in elderly patients is associated with an increased risk of complications compared to the general population. First of all, this is due to the presence of risk factors – modifiable and nonmodifiable. The main modifiable risk factors for DOAC-related hemorrhagic complications are polypharmacy and adverse drug interactions. Consideration of renal function is also important. The study of these issues is extremely important for finding a balance in the benefit-harm ratio in the treatment of elderly patients.

Aim. Assessment of risk factors for the development of DOAC-related complications in elderly patients with polypharmacy.

M aterials and m ethods. A retrospective single-center study involved 503 patients who were followed-up for April–September 2024. Patients were treated with DOACs for persistent atrial fibrillation, while they did not have severe hemorrhagic complications (exclusion criterion). A questionnaire survey was used, during which data on medications taken, the duration of anticoagulant treatment, and renal function were collected.

R esults. The independent factors associated with DOAC-related complications in the study cohort were polypharmacy (concomitant use of over 6 medications) and a reduced glomerular filtration rate of less than 45 ml/min/1,73 m². Furthermore, a correlation between an increased risk of hemorrhagic complications and the concomitant intake of DOACs with specific drugs that affect the anticoagulant's pharmacokinetics was identified.

C onclusion. When prescribing DOACs to elderly patients with the risk factors described above, the benefit-harm ratio for the prescribed anticoagulant should be carefully evaluated, the risk of bleeding should be predicted, and adverse drug interactions should be avoided in patients with polypharmacy.

Keywords: direct oral anticoagulants, risk factors for hemorrhagic complications, polypharmacy, chronic kidney disease.

Citation example: Kondrakhin A.P., Silina E.G., Chernyaeva M.S., Maksimov M.L., Sychev I.V. Assessment of the risk of complications associated with the use of direct oral anticoagulants in elderly patients with polypharmacy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):15-23. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-15-23

ВВЕДЕНИЕ

Лица пожилого возраста – особая группа пациентов, характеризующаяся высокой распространенностью полиморбидности, в связи с которой пациентам часто приходится принимать большое количество препаратов [1]. Вследствие этого увеличивается риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Также важной проблемой является наличие инволютивных возраст-ассоциированных осо-

INTRODUCTION

Older adults are a special group of patients characterized by a high level of polymorbidity, due to which patients often have to take a large number of medications [1]. As a result, the risk of adverse drug interactions increases. Another important problem is the presence of age-related involutional changes, among which a decrease in liver enzyme activity and in renal filtration function, and other indicators are of great importance [2].

бенностей, среди которых большое значение имеют снижение активности ферментов печени, фильтрационной функции почек и другие показатели [2].

По данным современной литературы особенности функционирования организма пожилого человека значимо влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, что чаще всего снижает их терапевтический индекс. Учитывать данные особенности необходимо при принятии решения о назначении препаратов, потенциально увеличивающих свободу от фатальных осложнений [3].

К подобным препаратам относятся прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Их назначение при фибрилляции предсердий способствует «защите» от эмбологенных сосудистых катастроф, хотя и повышает риск геморрагических осложнений.

Тщательный анализ факторов риска позволяет назначить оптимальную фармакотерапию, ассоцииированную с наибольшей свободой как от тромботических, так и от геморрагических осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить риски развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих препараты из группы ПОАК в условиях полипрагмазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является ретроспективным (наблюдение за пациентами, принимающими ПОАК), одноцентровым (собирались клинические данные из архивов одного учреждения), нерандомизированным (в силу достаточно строгих критерии включения и исключения не удалось собрать достаточно большую выборку для проведения рандомизации). В исследовании участвовали 503 пациента, госпитализированных в стационар госпиталя для ветеранов войн № 2 (Москва) с апреля по сентябрь 2024 г. Пациенты принимали ривароксабан, дабигатран, апиксабан в связи с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Применили опросник-анкету, анализировали анамнез и клинические данные. Собирали сведения о принимаемых препаратах, стаже приема антикоагулянта, данные о почечной функции.

Критерии включения:

1. Амбулаторный прием ПОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий.

According to modern literature, the functional characteristics of the organisms of the frail elderly people significantly impact the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, which most often decreases their therapeutic potential. These should be considered when deciding on the prescription of drugs that potentially increase freedom from fatal complications [3].

Such drugs include direct oral anticoagulants (DOACs). Their use in atrial fibrillation helps to protect against thromboembolic vascular catastrophes, although it increases the risk of hemorrhagic complications.

A thorough analysis of risk factors makes it possible to prescribe optimal pharmacotherapy, which is associated with the greatest freedom from both thrombotic and hemorrhagic complications.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the risk of hemorrhagic complications in patients taking DOACs under polypharmacy conditions.

MATERIALS AND METHODS

This study is retrospective (patients taking DOACs were followed-up), single-center (clinical data were collected from the archives of a single facility), and non-randomized (due to the relatively strict inclusion and exclusion criteria, it was not possible to obtain a sufficiently large cohort for randomization). The study involved 503 patients hospitalized in Hospital of War Veterans No. 2 (Moscow) for April–September 2024. Patient took rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for non-valvular atrial fibrillation.

A questionnaire survey was used, medical history and clinical data were analyzed. Data on the medications taken, duration of anticoagulant therapy, and renal function were collected.

Inclusion criteria are following:

1. Outpatient DOAC therapy (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) for persistent atrial fibrillation.
2. Absence of major bleeding, hemorrhagic and spinal strokes that led to hospitalization.
3. The presence of polypharmacy. In this study, in accordance with the international definition of the concept, by polypharmacy we meant the concomitant intake of over 5 drugs (including DOACs).
4. The presence of chronic kidney disease (CKD), stages 2–4. By CKD, we meant a persistent decrease in the glomerular filtration rate (GFR), determined by the Cockcroft-Gault formula.
5. Elderly and senile patients: the study included patients over 65 years of age, which is a cut-off for the old age onset.

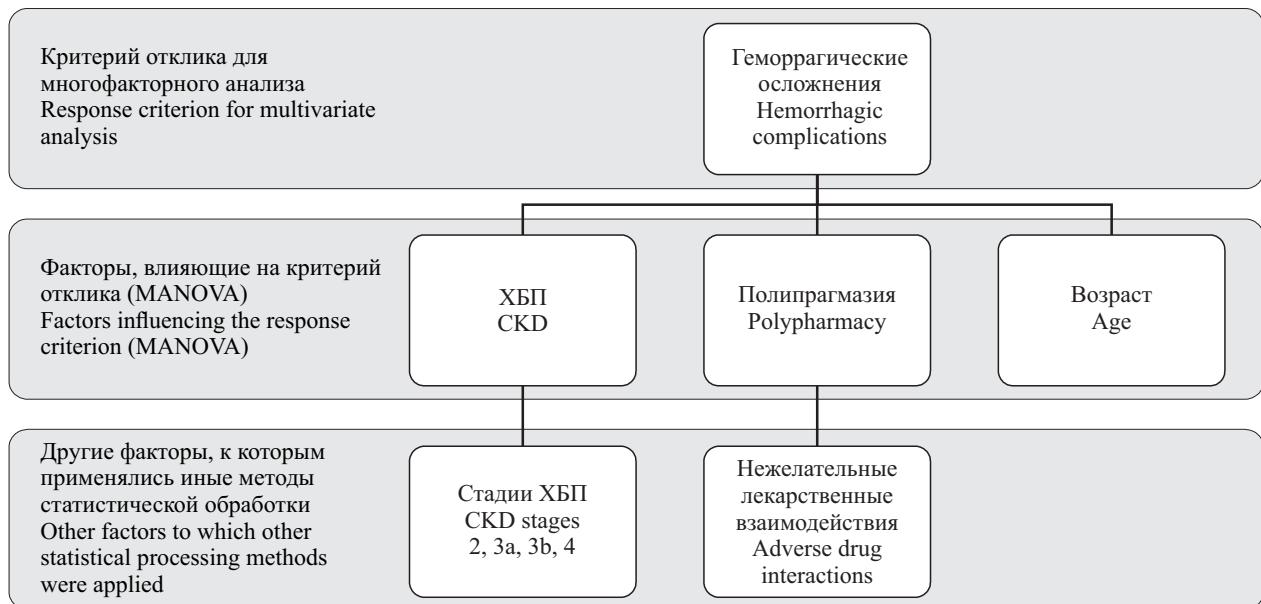


Рис. 1. Дизайн исследования (ХБП – хроническая болезнь почек)
Fig. 1. Study design (CKD – chronic kidney disease)

2. Отсутствие «больших» кровотечений, геморрагических и спинальных инсультов, повлекших за собой госпитализацию.

3. Наличие полипрагмазии. В данном исследовании, в соответствии с международным определением понятия, под полипрагмазией мы понимали одновременный прием более 5 препаратов (включая ПОАК).

4. Наличие хронической болезни почек (ХБП) стадии 2–4. Под ХБП мы подразумевали стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле Кокрофта – Голта.

5. Пожилой и старческий возраст пациентов: в исследование вошли пациенты старше 65 лет – пороговое значение начала пожилого возраста.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от предоставления клинических данных для участия в исследовании.

2. Смерть в течение периода наблюдения.

3. Прогрессирующее изменение почечной функции – значительное снижение СКФ на 15–30 мл/мин/1,73 м² за 3 мес и менее.

4. Декомпенсация соматического статуса, наличие хотя бы одной госпитализации за период наблюдения.

5. Наличие «больших» кровотечений в анамнезе.

Дизайн исследования. Так как нашей целью была оценка рисков развития геморрагических осложнений при приеме ПОАК, мы использовали статистическую обработку данных для построения прогностической модели. В дан-

Exclusion criteria are following:

1. The patient's refusal to provide clinical data for participation in the study.

2. Death during the follow-up.

3. Progression in renal dysfunction: a significant decrease in GFR by 15–30 ml/min/1,73 m² within 3 months or less.

4. Decompensation of somatic status, presence of at least one hospitalization during the follow-up.

5. History of major bleeding.

Research design. Since our aim was to assess the risks of DOAC-induced hemorrhagic complications, we used statistical data processing to create a predictive model. Under these conditions, the most appropriate statistical processing method was multivariate analysis of variance (MANOVA) (Fig. 1).

We also used methods of descriptive statistics. Nonparametric tests were used to compare the samples, since the data samples compared had most often non-normal distribution (in particular, the Kolmogorov-Smirnov test). All statistical calculations were performed using the Statistica software package.

RESULTS

Differences in the safety of the DOACs investigated. Of the minor bleeding, nasal and gingival ones were most often noted (Fig. 2). More than 84% of complications occurred in the first year of DOAC use. In 78% of cases of minor bleeding, it was decided to discontinue the DOAC.

When comparing the incidence of rivaroxaban- and dabigatran-induced complications using the

ных условиях наиболее подходящим методом статистической обработки был многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA) (рис. 1).

Также мы использовали методы описательной статистики. Для сравнения выборок применяли непараметрические критерии, так как сравниваемые совокупности чаще всего не соответствовали закону нормального распределения (в частности, критерий Колмогорова – Смирнова). Все статистические расчеты проводились с использованием пакета программ Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия в безопасности исследуемых ПОАК. Из выявленных «малых» кровотечений чаще всего отмечались носовые и десневые (рис. 2). Более 84 % осложнений происходили в первый год приема ПОАК. В 78 % случаев «малых» кровотечений было принято решение отменить ПОАК.

При сравнении встречаемости осложнений, возникавших после приема ривароксабана и дабигатрана, с помощью апостериорного критерия Шеффе различия были статистически не значимы ($p = 0,167$). При сравнении встречаемости осложнений после приема апиксабана были выявлены статистически значимые отличия от показателей первой и второй группы ($p = 0,021$ и $p = 0,037$ соответственно).

Регрессионный анализ факторов риска «малых» геморрагических осложнений при приеме ПОАК в исследуемой когорте. При проведении многофакторного регрессионного анализа было выявлено несколько независимых фак-

Scheffe's test, differences were not statistically significant ($p = 0,67$). When comparing the incidence of apixaban-induced complications, statistically significant differences were found from the values of the first and second groups ($p = 0,021$ and $p = 0,037$, respectively).

Regression analysis of risk factors for minor DOAC-induced hemorrhagic complications in the study cohort. Multivariate regression analysis revealed several independent risk factors for hemorrhagic complications: GFR less than 45 ml/min/1,73 m² (odds ratio 6,6, confidence interval (CI) 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$); concomitant intake of over 6 drugs (odds ratio 3,5, CI 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$). Age was also a risk factor for hemorrhagic complications, but there was no direct association with developing minor bleeding while taking DOACs ($p = 0,131$).

Adverse drug interactions. An increased risk of hemorrhagic complications was observed when taking certain medications in combination.

CKD-independent adverse drug interactions. Upon detailed analysis, it turned out that, regardless of creatinine clearance, moderate correlations ($p < 0,05$) were found between the presence of hemorrhagic complications and taking rivaroxaban with metoprolol or diltiazem, tamsulosin and beclomethasone ($0,3 < r < 0,5$). The combination of dabigatran with rosuvastatin correlated with occurring complications ($r = 0,57$). The combination of dabigatran with furagin or haloperidol showed a moderate correlation ($0,3 < r < 0,5$). There was a moderate correlation when apixaban was co-administered with novobismol ($r = 0,31$).

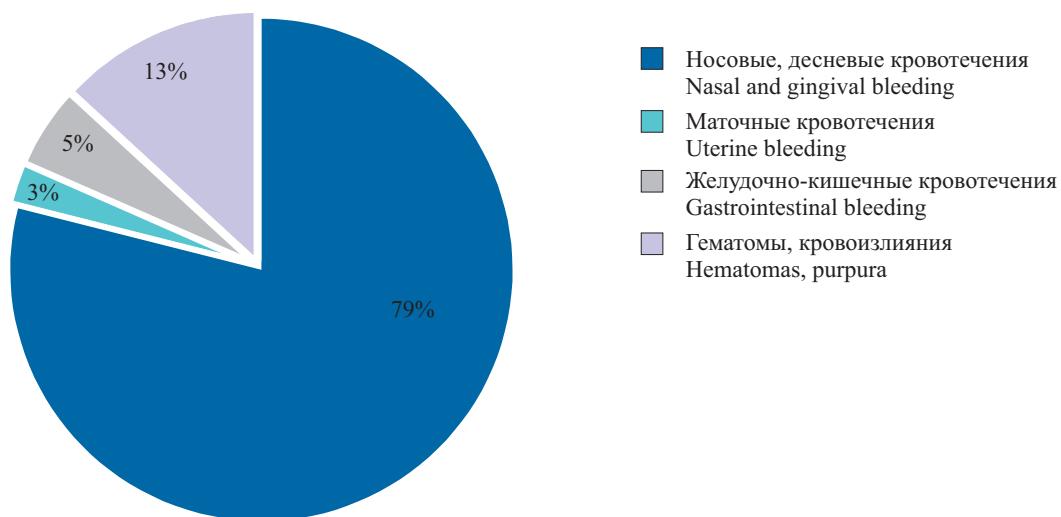


Рис. 2. Основные осложнения, связанные с приемом прямых оральных антикоагулянтов
Fig. 2. The main complications associated with direct oral anticoagulant intake

торов риска геморрагических осложнений: СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² (отношение рисков 6,6, доверительный интервал (ДИ) 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$); одновременный прием более 6 препаратов (отношение рисков 3,5, ДИ 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$). Возраст также был фактором риска развития геморрагических осложнений, однако не было прямой связи с развитием «малых» кровотечений на фоне приема ПОАК ($p = 0,131$).

Нежелательные лекарственные взаимодействия. Повышенный риск развития геморрагических осложнений отмечался при комбинированном приеме отдельных препаратов.

Нежелательные лекарственные взаимодействия, не зависимые от ХБП. При детальном анализе оказалось, что вне зависимости от клиренса креатинина были выявлены умеренные корреляционные связи ($p < 0,05$) между наличием геморрагических осложнений и приемом ривароксабана с метопрололом или дилтиаземом, тамсулозином и беклометазоном ($0,3 < r < 0,5$). Сочетание дабигатрана с розувастатином коррелировало с появлением осложнений ($r = 0,57$). Сочетание же дабигатрана с фурагином или галоперидолом показало умеренную корреляционную связь ($0,3 < r < 0,5$). Отмечалась умеренная корреляционная связь при одновременном приеме апиксабана с новобисмоловом ($r = 0,31$).

Нежелательные лекарственные взаимодействия, зависящие от ХБП. С увеличением стадии ХБП зарегистрированных нежелательных лекарственных взаимодействий (выражавшихся в развитии геморрагических осложнений) было больше.

Ниже представляем общие тенденции нежелательных лекарственных взаимодействий в зависимости от стадии ХБП:

- Стадия 2 ($n = 164$): повышенный риск геморрагических осложнений встречался у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы ($r = 0,123284$, $p = 0,02$). Также отмечались слабые корреляции между геморрагическими осложнениями и приемом ингибиторов протонной помпы, нейролептиков и антигистаминных препаратов ($p < 0,05$ во всех случаях).
- Стадия 3а ($n = 185$): выявлена корреляция между возникновением геморрагических осложнений и приемом ПОАК и вазодилататоров ($r = 0,15$, $p = 0,002$).
- Стадия 3б ($n = 33$): выявлены умеренные корреляции между возникновением геморрагических осложнений и приемом препаратов ПОАК и бета-адреноблокаторов (коэффициент корреляции 0,284414,

CKD-dependent adverse drug interactions. With an increase in the stage of CKD, there were more reported adverse drug interactions (hemorrhagic complications).

Below we present the general trends of adverse drug interactions depending on the stage of CKD:

- Stage 2 ($n = 164$): an increased risk of hemorrhagic complications occurred in patients taking beta-blockers ($r = 0,123284$, $p = 0,02$). There were also loose correlations between hemorrhagic complications and use of proton pump inhibitors, antipsychotics, and antihistamines ($p < 0,05$ in all cases).
- Stage 3а ($n = 185$): a correlation between hemorrhagic complications and the intake of DOACs and vasodilators was found ($r = 0,15$, $p = 0,002$).
- Stage 3b ($n = 33$): moderate correlations between hemorrhagic complications and the intake of DOACs and beta-blockers were found ($r = 0,284414$, $p = 0,019976$), as well as the intake of DOAC and anti-glaucoma drugs ($r = 0,419573$, $p = 0,000598$).
- Stage 4 ($n = 117$): a correlation between hemorrhagic complications and the intake of DOACs and antiparkinsonian drugs was found ($r = 0,173702$, $p = 0,005491$).

DISCUSSION

DOACs are a group of drugs that are widely used due to their good safety profile, no need for constant coagulation monitoring, and a convenient dosage form [4]. However, prescribing DOACs to elderly and senile patients is associated with an increased risk of hemorrhagic complications compared with middle-aged and young patients. The reason for the increased risk of such complications lies in a change in the drug pharmacokinetics due to a decrease in hepatic enzyme activity and renal clearance in the elderly [5].

Another important feature of geriatric patients is polypharmacy. To date, there are a number of patients taking over 5 medications concomitantly, and the START/STOPP criteria for drug discontinuation are still limited in their application. Hence, the problem of need for identifying risk factors for hemorrhagic complications amid DOAC intake in this cohort of patients is relevant [6]. Thus, according to [7, 8], GFR <30 ml/min/1,73 m² is the indication for dabigatran withdrawal, and GFR <15 ml/min/1,73 m² is the indication for apixaban and rivaroxaban withdrawal. Our study showed that these figures are underestimated: in GFR <45 ml/min/1,73 m², in the elderly patients with polypharmacy, there is already a fairly high

- $p = 0,019976$), а также приемом ПОАК и противоглаукомных препаратов ($r = 0,419573, p = 0,000598$).
- Стадия 4 ($n = 117$): отмечена корреляция между развитием геморрагических осложнений и приемом ПОАК и противопаркинсонических препаратов (коэффициент корреляции $0,173702, p = 0,005491$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПОАК – группа препаратов, получивших широкое применение в связи с хорошим профилем безопасности, отсутствием необходимости в постоянном мониторинге коагуляционного звена гемостаза, удобной формой лекарственного средства [4]. Вместе с тем назначение препаратов из данной группы пациентам пожилого и старческого возраста ассоциировано с повышенным риском развития геморрагических осложнений в сравнении с пациентами среднего и молодого возраста. Причина повышенного риска таких осложнений кроется в изменении фармакокинетики препарата в связи со снижением активности ферментов и почечного клиренса препарата в организме пожилого человека [5].

Также важной особенностью гериатрической когорты пациентов является полипрагмазия. На сегодняшний день имеется достаточно большое количество пациентов, принимающих более 5 препаратов одновременно, а START/STOPP критерии для отмены препаратов пока применяются достаточно ограниченно. Отсюда актуальность проблемы – необходимость определения факторов риска геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК в данной когорте пациентов [6]. Так, согласно [7, 8], СКФ <30 мл/мин/1,73 м² является критерием для отмены дабигатрана, а СКФ <15 мл/мин/1,73 м² – критерием для отмены апиксабана и ривароксабана. Наше исследование показало, что эти цифры занижены: при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² в когорте пациентов пожилого возраста с полипрагмазией уже есть достаточно высокий риск кровотечений, в связи с чем требуется тщательно подходить к назначению антикоагулянтов и исключать модифицируемые факторы риска – полипрагмазию и нежелательные лекарственные взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. ПОАК-зависимые геморрагические осложнения ассоциированы с полипрагмазией (отно-

risk of bleeding, and therefore, it is necessary to carefully prescribe the anticoagulants and exclude modifiable risk factors – polypharmacy and adverse drug interactions.

CONCLUSION

The study performed allows us to draw the following conclusions:

1. DOAC-related hemorrhagic complications are associated with polypharmacy (odds ratio 3,5, CI 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$) – taking over 6 drugs concomitant, and GFR less than 45 ml/min/1,73 m² (odds ratio 6,6, CI 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$).
2. An increased risk of hemorrhagic complications was observed amid concomitant intake of certain medications:
 - CKD-independent adverse drug interactions: taking rivaroxaban with metoprolol or diltiazem, tamsulosin and beclomethasone ($0,3 < r < 0,5$); taking dabigatran with rosuvastatin ($r = 0,57$); taking dabigatran with furagin or haloperidol ($0,3 < r < 0,5$); taking apixaban with novobismol ($r = 0,31$).
 - CKD-dependent adverse drug interactions: with decreasing clearance, the risk of minor bleeding increases when DOACs are co-administered with beta-blockers in CKD stage 3b ($r = 0,284414, p = 0,019976$), with antiglaucoma drugs in CKD stage 3b ($r = 0,419573, p = 0,000598$), with antiparkinsonian drugs in CKD stage 4 ($r = 0,173702, p = 0,005491$).

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

шение рисков 3,5, ДИ 0,95 [0,03–5,0], $p = 0,01$) – прием более 6 препаратов одновременно и СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² (отношение рисков 6,6, ДИ 0,95 [1–30,1], $p = 0,05$).

2. Повышенный риск геморрагических осложнений отмечался при одновременном приеме определенных лекарственных препаратов:

- нежелательные лекарственные взаимодействия, не зависящие от ХБП: прием ривароксабана с метопрололом или дилтиаземом, тамсулозином и беклометазоном ($0,3 < r < 0,5$); прием дабигатрана с розувастатином ($r = 0,57$); прием дабигатрана с фурагином или галоперидолом ($0,3 < r < 0,5$); прием апиксабана с новобисмоловом ($r = 0,31$).

- нежелательные лекарственные взаимодействия, зависимые от ХБП: с уменьшением клиренса повышается риск «малых» кровотечений при комбинированном приеме ПОАК с бета-адреноблокаторами при ХБП стадии 3b ($r = 0,284414$, $p = 0,019976$), с противоглаукомными препаратами при

ХБП стадии 3b ($r = 0,419573$, $p = 0,000598$), с противопаркинсоническими препаратами при ХБП стадии 4 ($r = 0,173702$, $p = 0,005491$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lubbe A.L., van Rijn M., Groen W.G. et al. The quality of geriatric rehabilitation from the patients' perspective: a scoping review // Age Ageing. 2023;52(3):afado32. DOI: 10.1093/ageing/afado32.
2. Ellis G., Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric medicine // Age Ageing. 2019;48(4):498-505. DOI: 10.1093/ageing/afzo21.
3. Joosten L.P.T., van Doorn S., van de Ven P.M. et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial // Circulation. 2024;149(4):279-289. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
4. Saczynski J.S., Sanghaji S.R., Kiefe C.I. et al. Geriatric elements and oral anticoagulant prescribing in older atrial fibrillation patients: SAGE-AF // J. Am. Geriatr. Soc. 2020;68(1):147-154. DOI: 10.1111/jgs.16178.
5. Okumura K., Akao M., Yoshida T. et al.; ELDER-CARE-AF Committees and Investigators. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2020;383(18):1735-1745. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883.
6. Debette S., Mazighi M., Bijlenga P. et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection // Eur. Stroke J. 2021;6(3):XXXIX-LXXXVIII. DOI: 10.1177/23969873211046475.
7. Polidori M.C., Alves M., Bahat G. et al.; Special Interest Group "Cardiovascular Diseases" of the EuGMS. Atrial fibrillation: a geriatric perspective on the 2020 ESC guidelines // Eur. Geriatr. Med. 2022;13(1):5-18. DOI: 10.1007/s41999-021-00537-w.
8. Demelo-Rodriguez P., Galeano-Valle F., Proietti M. Use of oral anticoagulant drugs in patients with pulmonary hypertension // Heart Fail Clin. 2023;19(1):97-106. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.08.018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кондрахин Андрей Петрович – канд. мед. наук, главный внештатный специалист департамента здравоохранения г. Москвы по клинической фармакологии, Юго-Восточный административный округ; клинический фармаколог, старший преподаватель кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: oooo-ooo2-3439-8059.

Силина Елена Геннадиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, клинической фармако-

REFERENCES

1. Lubbe A.L., van Rijn M., Groen W.G. et al. The quality of geriatric rehabilitation from the patients' perspective: a scoping review. *Age Ageing.* 2023;52(3):afado32. DOI: 10.1093/ageing/afado32.
2. Ellis G., Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric medicine. *Age Ageing.* 2019;48(4):498-505. DOI: 10.1093/ageing/afzo21.
3. Joosten L.P.T., van Doorn S., van de Ven P.M. et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation.* 2024;149(4):279-289. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
4. Saczynski J.S., Sanghaji S.R., Kiefe C.I. et al. Geriatric elements and oral anticoagulant prescribing in older atrial fibrillation patients: SAGE-AF. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68(1):147-154. DOI: 10.1111/jgs.16178.
5. Okumura K., Akao M., Yoshida T. et al.; ELDER-CARE-AF Committees and Investigators. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(18):1735-1745. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883.
6. Debette S., Mazighi M., Bijlenga P. et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur. Stroke J.* 2021;6(3):XXXIX-LXXXVIII. DOI: 10.1177/23969873211046475.
7. Polidori M.C., Alves M., Bahat G. et al.; Special Interest Group "Cardiovascular Diseases" of the EuGMS. Atrial fibrillation: a geriatric perspective on the 2020 ESC guidelines. *Eur. Geriatr. Med.* 2022;13(1):5-18. DOI: 10.1007/s41999-021-00537-w.
8. Demelo-Rodriguez P., Galeano-Valle F., Proietti M. Use of oral anticoagulant drugs in patients with pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin.* 2023;19(1):97-106. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.08.018.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey P. Kondrakhin – Cand. Sci. (Med.), Chief Consultant for Clinical Pharmacology, Department of Healthcare, South-Eastern Administrative District, Moscow; Clinical Pharmacologist, Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3439-8059.

Elena G. Silina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Urgent Medical Care, Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

логии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Черняева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; заведующий гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: оооо-0002-8979-8084.

Сычев Иван Витальевич – младший научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: оооо-0003-0227-2651.

Marina S. Chernyaeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases and Preventive Medicine, Central State Medical Academy, Presidential Executive Office; Head, Geriatric Department, Hospital for War Veterans No. 2, Department of Health, Moscow, Russia.

Maksim L. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia; Dean, Faculty of Preventive Medicine and Healthcare Management, Head, Department of Pharmacy, General Pharmacology and Pharmaceutical Consulting, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; Professor, Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: оооо-0002-8979-8084.

Ivan V. Sychev – Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID: оооо-0003-0227-2651.

Острый коронарный синдром у лиц молодого и среднего возраста в зависимости от характера поражения коронарных артерий

Д.А. Яхонтов¹, Ю.О. Останина¹, Э.Ф. Аглединов², Д.А. Уфилина¹

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

²АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., р.п. Кольцово, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), и в частности острый коронарный синдром (ОКС), продолжает оставаться ведущей причиной смертности в России, обусловливая значительные социально-экономические потери. Помимо традиционных факторов риска, в патогенезе неблагоприятных исходов ключевую роль играют системное воспаление, опосредованное провоспалительными цитокинами, и повышение сосудистой жесткости. В связи с этим изучение взаимосвязи между активностью этих процессов, тяжестью поражения коронарного русла и характером течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста представляет собой актуальную и недостаточно изученную научную проблему.

Цель. Оценить особенности клинической картины, характер системного воспаления и показатели сосудистой жесткости при ОКС у больных молодого и среднего возраста в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

Материалы и методы. В исследование включены 84 пациента (64 мужчины, 20 женщин) в возрасте 37–60 лет, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда (22,6 %) или нестабильной стенокардии (77,4 %). На основании данных коронароангиографии пациентов разделили на две группы: с гемодинамически значимыми (>70 %) – 1-я группа и пограничными (50–70 %) либо необструктивными (<50 %) стенозами коронарных артерий (КА) – 2-я группа. У всех участников исследования определяли уровень интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови и оценивали артериальную жесткость путем измерения скорости пульсовой волны (СПВ), сосудистого возраста и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ).

Результаты. Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами КА (1-я группа) характеризовались более тяжелым течением ИБС: достоверно чаще отмечались ИМ, многососудистое поражение КА и чрескожные коронарные вмешательства. В этой группе также чаще встречались ожирение и хроническая болезнь почек. У пациентов 2-й группы оказалась выше концентрация ИЛ-8, тогда как у пациентов 1-й группы была выше концентрация ИЛ-6. Показатели сосудистой жесткости СПВ и СЛСИ значимо не отличались между группами, однако во 2-й группе выявлена тенденция к более низкому сосудистому возрасту в сравнении с паспортным.

Заключение. У пациентов молодого и среднего возраста с ОКС выявлены специфические маркеры, ассоциированные с тяжестью поражения КА. Больные с гемодинамически значимыми стенозами характеризовались относительным повышением уровня ИЛ-6, в то время как при пограничных и необструктивных стенозах значимо повышался уровень ИЛ-8.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, молодой и средний возраст, атеросклероз, коронароангиография, сосудистая жесткость, воспалительные маркеры, интерлейкины.

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Аглединов Э.Ф., Уфилина Д.А. Острый коронарный синдром у лиц молодого и среднего возраста в зависимости от характера поражения коронарных артерий // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):24-35. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-24-35

Поступила в редакцию 07.09.2025
Прошла рецензирование 05.11.2025
Принята к публикации 12.11.2025

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

Received 07.09.2025
Revised 05.11.2025
Accepted 12.11.2025

Corresponding author
Daria A. Ufilina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: ufilina.dasha@mail.ru

Acute coronary syndrome in young and middle-aged patients depending on the grade of coronary artery lesion

D.A. Yakhontov¹, Yu.O. Ostanina¹, E.F. Agletdinov², D.A. Ufilina¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Vector-Best, Novosibirsk region, Koltsovo work settlement, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Coronary artery disease (CAD), and acute coronary syndrome (ACS) in particular, remains the leading cause of mortality in Russia, resulting in significant socioeconomic losses. Beyond traditional risk factors, proinflammatory cytokine-related systemic inflammation and increased vascular stiffness play a key role in the pathogenesis of adverse outcomes. Therefore, investigating the relationship between the activity of these processes, the severity of CAD, and the course of ACS in young and middle-aged patients represents a relevant and pressing, and understudied problem.

A i m . To assess the features of clinical presentation, the nature of systemic inflammation and vascular stiffness indices in young and middle-aged ACS patients depending on the grade of coronary artery lesion.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 84 patients (64 men, 20 women) aged 37–60 years, hospitalized for myocardial infarction (MI) (22,6%) or unstable angina (77,4%). Based on the results of coronary angiography, patients were divided into two groups: with hemodynamically significant (>70%) – group 1 and intermediate (50–70%) or non-obstructive (<50%) coronary artery (CA) stenosis – group 2. All participants underwent testing for plasma interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, and IL-10); besides, arterial stiffness was assessed by measuring pulse wave velocity (PWV), vascular age, and cardio-ankle vascular index (CAVI).

R e s u l t s . Patients with hemodynamically significant CA stenoses (group 1) had a more severe CAD course: myocardial infarction, multivessel CAD, and percutaneous coronary interventions were significantly more common. Obesity and chronic kidney disease were also more common in this group. Patients in group 2 had higher IL-8 concentrations, while those in group 1 had higher IL-6 concentrations. Vascular stiffness indices (PWV and CAVI) did not differ significantly between the groups; however, a trend toward a lower vascular age compared to the chronological age was revealed in group 2.

C o n c l u s i o n . Specific markers associated with the severity of CA lesion were identified in young and middle-aged patients with ACS. Patients with hemodynamically significant stenoses had a relative increase in IL-6 levels, while those with intermediate and non-obstructive stenoses had significantly elevated IL-8 levels.

Keywords: acute coronary syndrome, young and middle age, atherosclerosis, coronary angiography, vascular stiffness, inflammatory markers, interleukins.

Citation example: Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Agletdinov E.F., Ufilina D.A. Acute coronary syndrome in young and middle-aged patients depending on the grade of coronary artery lesion. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):24-35. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-24-35

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, в России в 2023 г. на долю ИБС пришлось 53,5 % летальности, связанной с болезнями системы кровообращения, и почти четверть (24,7 %) всех случаев смерти [3]. Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из прогностически неблагоприятных форм ИБС и ассоциирован с высоким риском развития повторных сердечно-сосудистых

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death and disability among the working-age population worldwide, including the Russian Federation [1, 2]. Despite significant advances in diagnosis and treatment, in Russia in 2023, CAD accounted for 53,5% of mortality associated with circulatory system diseases and almost a quarter (24,7%) of all deaths [3]. Acute coronary syndrome (ACS) is one of the prognostically unfavorable forms of CAD and is associated with a high risk of recurrent cardiovascular complications [4]. In 2022, according to the monitoring data from the Russian Ministry of Health, almost 450 000 cases of ACS were regis-

осложнений [4]. В 2022 г. по данным мониторинга Минздрава России было зарегистрировано почти 450 тыс. случаев ОКС, при этом 150 тыс. пациентов были госпитализированы с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST и 287 тыс. – с ОКС без подъема сегмента ST. Госпитальная летальность у лиц с инфарктом миокарда составила 10,9 %, а общий показатель летальности при ОКС достиг 5,6 % [4]. Вместе с тем доля пациентов моложе 45 лет среди всех перенесших ИМ составляет 11–18 %, что ассоциировано со значительными социально-экономическими потерями [5]. Несмотря на кажущуюся низкую распространенность в этой возрастной группе, ОКС у пациентов молодого и среднего возраста вносит значительный вклад в структуру заболеваемости и смертности. Возникновение ОКС в молодом возрасте приводит к длительной утрате трудоспособности, необходимости дорогостоящего лечения и реабилитации, что подчеркивает необходимость углубленного изучения данной патологии у этой категории больных для совершенствования терапии и профилактических мероприятий.

Помимо традиционных факторов риска, таких как дислипидемия, курение, ожирение и артериальная гипертензия, рассматриваются и другие потенциальные предикторы неблагоприятных исходов ИБС, в том числе у лиц молодого возраста [6].

В настоящее время в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза общепризнанной является роль системного и локального воспаления [7]. Доказано, что иммуноопосредованные воспалительные заболевания в отсутствие традиционных факторов риска способствуют развитию сердечно-сосудистых событий, а активность воспаления, по некоторым данным, оказывается важнее его продолжительности [7]. Существенную роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины, в частности, интерлейкины (ИЛ). Наиболее изучена роль цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые усиливают провоспалительный и протромботический каскад при ОКС. ИЛ-1 β индуцирует экспрессию ИЛ-6, адгезивных молекул и прокоагулянтных факторов. В свою очередь, ИЛ-6 напрямую стимулирует выработку макрофагами тканевого фактора и матриксных металлопротеиназ, что может приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки и тромбозу [8]. Другими немаловажными маркерами, роль которых остается неоднозначной, являются ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10. ИЛ-8, который также содержится в атеросклеротической бляшке, усиливает

tered, of which 150 000 patients were hospitalized with a diagnosis of ST-segment elevation ACS and 287 000 with non-ST-segment elevation ACS. In-hospital mortality in patients with myocardial infarction was 10,9%, and the overall mortality rate due to ACS reached 5,6% [4]. However, the proportion of patients under 45 years of age among all patients with myocardial infarction is 11–18%, which is associated with significant socioeconomic losses [5]. Despite the apparent low prevalence in this age group, ACS in young and middle-aged patients contributes a lot to the structure of morbidity and mortality. The occurrence of ACS at a young age leads to persistent disability, expensive treatment and rehabilitation, which emphasizes the need for an in-depth study of the pathology in this category of patients to improve therapy and preventive measures.

In addition to traditional risk factors such as dyslipidemia, smoking, obesity and arterial hypertension, other potential predictors of adverse outcomes of CAD are also considered, including in young individuals [6].

In recent years, the role of systemic and local inflammation in atherosclerosis and atherothrombosis is well-recognized. It is proven that immune-mediated inflammatory diseases in the absence of the conventional risk factors contribute to the development of cardiovascular events, and activity of inflammation, according to some data, is more important than its duration [7]. Proinflammatory cytokines, in particular interleukins (IL), play a significant role in this process. The role of IL-1 β and IL-6, which enhance the proinflammatory and prothrombotic cascade in ACS, has been best studied. IL-1 β induces the expression of IL-6, adhesion molecules and pro-coagulant factors. In turn, IL-6 directly stimulates the production of tissue factor and matrix metalloproteinases by macrophages, which can lead to atherosclerotic plaque destabilization and thrombosis [8]. Other important markers, the role of which remains controversial, are IL-8, IL-4 and IL-10. IL-8, which is also contained in the atherosclerotic plaque, enhances the adhesion of leukocytes to the endothelium and promotes their infiltration, aggravating local inflammation and increasing the risk of plaque rupture [9]. IL-4 and IL-10, being anti-inflammatory markers, block the activity of IL-1 β , IL-6, TNF- α and provide a protective effect by strengthening the fibrous cap of the plaque and ventricular remodeling after myocardial infarction [10]. The level and ratio of these biomarkers may not only reflect the activity of inflammation, but also correlate with the severity of CAD [9].

адгезию лейкоцитов к эндотелию и способствует их инфильтрации, усугубляя местное воспаление и повышая риск разрыва бляшки [9]. ИЛ-4 и ИЛ-10, являясь противовоспалительными маркерами, блокируют активность ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и оказывают протективное действие путем укрепления фиброзной покрышки бляшки, ремоделирования желудочков после инфаркта миокарда [10]. Уровень и соотношение этих биомаркеров может не только отражать активность воспалительного процесса, но и коррелировать с тяжестью поражения коронарного русла [9].

Параллельно с активацией воспалительных маркеров, большое внимание уделяется роли сосудистой жесткости как интегрального показателя кардиоваскулярного риска. Повышение жесткости артериальной стенки, основной метод измерения которой – оценка скорости пульсовой волны (СПВ), является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11]. Увеличение сосудистой жесткости может свидетельствовать о преждевременном старении сосудов и ассоциироваться с более распространенным и тяжелым поражением коронарных артерий [12]. Помимо золотого стандарта – СПВ – существуют и другие показатели оценки сосудистой жесткости, которые могут быть использованы в качестве прогностического маркера: индекс аугментации (ИА), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ). Последний был разработан с целью устранения основного недостатка СПВ – зависимости от АД в момент измерения. Прогностическая ценность этих параметров неоднократно продемонстрирована, однако лишь СПВ и ЛПИ внесены в алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска [13].

Таким образом, формируется гипотеза о существовании взаимосвязи между характером течения ОКС, степенью поражения коронарного русла, активностью системного воспаления и повышением сосудистой жесткости. Изучение этих взаимосвязей у пациентов молодого и среднего возраста остается актуальной и недостаточно изученной проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности клинической картины, характер системного воспаления и показатели сосудистой жесткости при ОКС у больных молодого и среднего возраста в зависимости от степени поражения коронарных артерий (КА).

In parallel with the activation of inflammatory markers, much attention is paid to the role of vascular stiffness as an integral index of cardiovascular risk. Increased arterial stiffness, the main measurement method of which is detection of pulse wave velocity (PWV), is an independent predictor of adverse cardiovascular events [11]. Increased vascular stiffness may indicate premature vascular aging and be associated with more widespread and severe coronary artery (CA) lesion [12]. In addition to the gold standard, PWV, there are other indices of vascular stiffness that can be used as a prognostic marker: augmentation index (AI), ankle-brachial index (ABI), and cardio-ankle vascular index (CAVI). The latter was developed to eliminate the main drawback of PWV – its dependence on blood pressure at measurement. The prognostic value of these parameters has been repeatedly demonstrated; however, only PWV and ABI have been included in the algorithms of cardiovascular risk assessment [13].

Thus, a hypothesis is generated regarding the existence of a relationship between the course of ACS, grade of CA lesion, activity of systemic inflammation, and increased vascular stiffness. Investigating these relationships in young and middle-aged patients remains a relevant and understudied issue.

AIM OF THE RESEARCH

To study the features of clinical presentation, the nature of systemic inflammation and vascular stiffness indices in young and middle-aged ACS patients depending on the grade of CA lesion.

MATERIALS AND METHODS

The study included 84 patients (64 men, 20 women) aged 37–60 years, average age of 58 years, hospitalized in the Regional Vascular Center of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary for myocardial infarction (MI) (19 patients, 22,6%) or unstable angina (65 patients, 77,4%). All study participants provided informed voluntary written consent. Exclusion criteria were severe ACS (acute heart failure Killip III–IV), severe anemia, permanent or persistent atrial fibrillation, chronic kidney disease (CKD) above stage 3b, chronic heart failure NYHA III–IV, cancer in the active phase, acute infectious diseases, autoimmune diseases, mental illness, familial hypercholesterolemia, chronic diseases in the acute phase, diabetes mellitus type 1 and insulin-dependent diabetes mellitus type 2.

Based on the results of coronary angiography, patients were divided into two groups: group 1 ($n = 60$) included patients with hemodynamically significant ($>70\%$) CA stenosis, group 2 ($n = 24$) –

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 84 пациента (64 мужчины, 20 женщины) в возрасте 37–60 лет, средний возраст – 58 лет, госпитализированные в региональный сосудистый центр при Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере по поводу инфаркта миокарда (ИМ) – 19 (22,6 %) либо нестабильной стенокардии – 65 (77,4 %). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Критериями исключения являлись тяжелое течение ОКС (острая сердечная недостаточность III–IV по Killip), анемия тяжелой степени, постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек (ХБП) выше стадии 3б, хроническая сердечная недостаточность функционального класса III–IV по NYHA, онкологические заболевания в активной фазе, острые инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия, хронические заболевания в стадии обострения, сахарный диабет 1 типа и инсулинозависимый сахарный диабет 2 типа.

По результатам коронароангиографии пациенты были распределены на две группы: 1-я ($n = 60$) – с гемодинамически значимыми (>70 %) стенозами КА, 2-я ($n = 24$) – с пограничными (50–70 %) стенозами и с необструктивным (<50 %) поражением КА.

Всем участникам исследования было проведено стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза и физикальный осмотр, общий и биохимический анализ крови, запись 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, эхокардиографическое исследование. Для оценки маркеров системного воспаления измерялась концентрация интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-8 в плазме крови с помощью стандартного иммуноферментного анализа.

Жесткость артерий оценивали путем измерения СЛСИ, СПВ и ЛПИ на сphygmomanometрическом приборе VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Измерения выполнялись в первой половине дня в положении лежа на спине после не менее чем 10-минутного отдыха.

СЛСИ рассчитывается программным обеспечением прибора автоматически на основе модифицированного уравнения Брамвелла – Хилла, описывающего связь между скоростью пульсовой волны и модулем упругости сосудистой стенки:

$$\text{CAVI} = a\{(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd)PWV^2\} + b,$$

patients with intermediate (50–70%) and with non-obstructive (<50%) CA stenoses.

All study participants underwent a standard clinical examination, including a medical history collection and physical examination, complete blood count and biochemistry, 12-lead electrocardiography at rest, and echocardiography. To assess the markers of systemic inflammation, plasma concentrations of interleukins IL-6, IL-10, IL-4, and IL-8 were measured using a standard enzyme-linked immunosorbent assay.

Arterial stiffness was assessed by measuring CAVI, PWV, and ABI using a VaSera VS-1500 sphygmomanometer (Fukuda Denshi, Japan). Measurements were done in the morning in the supine position after at least a 10-min rest.

CAVI is calculated automatically by the device software based on the modified Bramwell-Hill equation, which describes the relationship between the pulse wave velocity and the vascular wall elastic modulus:

$$\text{CAVI} = a\{(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd)PWV^2\} + b,$$

where CAVI is cardio-ankle vascular index;

a and b are constants;

ρ is blood density;

Ps is systolic blood pressure (BP);

Pd is diastolic BP;

PWV is pulse wave velocity;

ΔP is $Ps - Pd$.

A complete measurement procedure was performed for each patient; then, the CAVI values were obtained for the right and left sides. The arithmetic mean value of the right and left CAVI was used for subsequent statistical analysis.

Single-step PWV measurement was performed, without any additional interventions, based on synchronously recorded pulse waves from brachial and malleolar arteries, electrocardiogram, and phonocardiogram. The distance for calculation was determined automatically by the sphygmomanometer based on the patient's height. Vascular age was also determined automatically based on the patient's CAVI compared to reference values preset on the device.

Statistical data processing was performed using the Python programming language. Descriptive statistics for continuous variables are presented as the median (Me) and interquartile range (Q1; Q3), since the distribution of values in the study groups was non normal. Testing for normality of distribution was carried out using the Shapiro-Wilk test. Comparison of quantitative variables between two independent groups was performed using the nonparametric Mann-Whitney U-test. The choice of the non-

где CAVI – СЛСИ;

а и b – константы;

ρ – плотность крови;

Ps – систолическое артериальное давление (АД);

Pd – диастолическое АД;

PWV – скорость пульсовой волны;

ΔР – это Ps – Pd.

Для каждого пациента проводилась полная процедура измерения, по завершении которой получали значения СЛСИ для правой и левой сторон. Для последующего статистического анализа использовалось среднее арифметическое значение правого и левого СЛСИ.

Измерение СПВ проводилось одномоментно, без дополнительных вмешательств на основе синхронно зарегистрированных пульсовых волн на плечевых и лодыжечных артериях, ЭКГ и фонокардиограмме. Расстояние для расчета определялось сфигмоманометром автоматически на основе роста пациента. Сосудистый возраст также был определен автоматически на основе СЛСИ пациента в сравнении с референсными значениями, предустановленными на приборе.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием языка программирования Python. Описательная статистика для непрерывных переменных представлена в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1; Q3), поскольку распределение значений в исследуемых группах не соответствовало нормальному закону. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Выбор непараметрического метода был обусловлен следующими причинами: статистически значимым отклонением распределений от нормального ($p < 0,05$ по критерию Шапиро – Уилка), наличием выбросов в данных, выявленных при визуальном анализе распределений, неравномерным размером сравниваемых групп, наличием нулевых значений в показателях. Интерпретация результатов основывалась на величине достигнутого уровня статистической значимости (p). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Больные 1-й группы ($n = 60$) отличались большей частотой ИМ (28,3 (группа 1)/8,3 (группа 2) %, $p < 0,05$), в том числе повторного, многососудистого поражения коро-

параметрического метода был обусловлен следующими причинами: статистически значимым отклонением распределений от нормального ($p < 0,05$ по критерию Шапиро – Уилка), наличием выбросов в данных, выявленных при визуальном анализе распределений, неравномерным размером сравниваемых групп, наличием нулевых значений в показателях. Интерпретация результатов основывалась на величине достигнутого уровня статистической значимости (p). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

RESULTS

The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. Patients in group 1 ($n = 60$) had a higher incidence of MI (28,3% (group 1)/8,3% (group 2), $p < 0,05$), including recurrent multivessel CAD (66,7/20,8%, $p < 0,01$) and previous percutaneous coronary interventions (PCI) (33,3/4,2%, $p < 0,01$), while the incidence of coronary artery bypass grafting (CABG) differed insignificantly (8,3/4,2%, $p = 0,7$), probably due to the small size of group 2 ($n = 24$). Arterial hypertension dominated among comorbidities, with its prevalence being more than 90%. Obesity was more common in group 1 (55,0/33,3%, $p < 0,04$). In the same group, CKD stages 2 and 3a were more often diagnosed (24,6/4,1%, $p < 0,01$). At the same time, patients with intermediate and non-obstructive CA stenoses in their history more often had acute cerebrovascular accident (ACVA) (3,3/16,7%, $p < 0,05$). The number of patients with type 2 diabetes mellitus (21,7/12,5%, $p < 0,5$) and abnormal fasting glycemia (18,3/4,2%, $p < 0,2$) did not differ significantly between the groups. Pharmacological therapy on the outpatient basis during a year before hospitalization differed insignificantly in patients of both groups, with the exception of less frequent use of statins (38,3/50,0%, $p < 0,05$) in group 1.

Lipid profile indices, values of inflammatory markers and NT-proBNP are presented in Table 2. Lipid profile analysis revealed an increase in the mean low-density lipoprotein (LDL) values and a predominance of patients who did not achieve their targets in both groups. Thus, upon hospitalization in the Regional Vascular Center, LDL values exceeding the targets (1,4 mmol/l) were in 59 (98,3%) patients with hemodynamically significant CA lesion and in all patients with non-obstructive lesion, while triglyceride (TG) values above 1,7 mmol/l were found in 26 (43,3%) and 7 (29,9%) patients, respectively. The median of LDL values was 2,90 (2,45; 3,26) in group 1 and 2,64 (2,01; 3,31) in group 2 without statistical differences ($p > 0,05$). Patients in both groups had more often

Таблица 1. Клиническая характеристика и пациентов, *n* (%)
Table 1. Clinical characteristics of the patients, *n* (%)

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 (<i>n</i> = 60)	Группа 2 Group 2 (<i>n</i> = 24)	<i>p</i>
ИМ Myocardial infarction	17 (28,3)	2 (8,3)	< 0,05
Многососудистое поражение коронарной артерии Multivessel coronary artery disease	40 (66,7)	5 (20,8)	< 0,01
Чреспокожное коронарное вмешательство Percutaneous coronary intervention	20 (33,3)	1 (4,2)	< 0,01
Аортокоронарное шунтирование Coronary artery bypass grafting	5 (8,3)	1 (4,2)	0,7
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular accident	2 (4,0)	4 (16,7)	< 0,05
Частота достижения целевого уровня артериального давления (<130/80 мм рт. ст.) Frequency of achieving target blood pressure (<130/80 mmHg)	30 (50)	10 (41,7)	0,08
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	56 (93,3)	22 (91,7)	0,8
Ожирение Obesity	33 (55,0)	8 (33,3)	0,04
Хроническая болезнь почек стадии 2 и 3а Chronic kidney disease stages 2 and 3a	14,8 (24,6)	1 (4,1)	< 0,01
Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes mellitus	13 (21,7)	3 (12,5)	0,5
Нарушение гликемии натощак Abnormal fasting glucose	11 (18,3)	1 (4,2)	0,2

нарных артерий (66,7/20,8 %, *p* < 0,01) и проведенных ранее чреспокожных коронарных вмешательств (ЧКВ) (33,3/4,2 %, *p* < 0,01), в то время как частота аортокоронарного шунтирования (АКШ) в анамнезе отличалась незначительно (8,3/4,2 %, *p* = 0,7), вероятно вследствие малочисленности 2-й группы больных (*n* = 24). Среди коморбидных заболеваний доминировала артериальная гипертензия, распространенность которой превышала 90 %. Ожирение чаще встречалось в 1-й группе пациентов (55,0/33,3 %, *p* < 0,04). В этой же группе больных чаще диагностированы ХБП стадии 2 и 3а (24,6/4,1%, *p* < 0,01). В то же время у больных с пограничным и необструктивным поражением КА в анамнезе чаще имело место острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (3,3/16,7 %, *p* < 0,05). Количество больных с сахарным диабетом 2 типа (21,7/12,5 %, *p* < 0,5) и нарушением гликемии натощак (18,3/4,2 %, *p* < 0,2) значимо не отличалось между группами. Медикаментозная терапия на амбулаторном этапе в течение года, предшествовавшего госпитализации, мало отличалась у больных обеих групп за исключением более редкого приема статинов (38,3/50,0%, *p* < 0,05) в 1-й группе пациентов.

normal values of lipoprotein a (Lp(a)) (32,77 (18,3; 100,29) / 33,18 (15,66; 133,62) nmol/l, *p* < 0,4) with reference values <75 nmol / l), as well as TG (1,51 (1,35; 1,79) / 1,28 (0,94; 1,54) mmol/l), although TG values in group 1 were higher (*p* < 0,05). An imbalance of systemic inflammation markers was revealed in both groups. The level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) averaged 10,0 (6,29; 12,74)/8,18 (3,52; 12,85) IU/l (reference values: up to 5 IU/l) in groups 1 and 2, respectively, without significant differences (*p* < 0,4). Patients with elevated hsCRP were 53,3% and 37,5%, respectively. In patients of group 2, the concentration of the proinflammatory cytokine IL-8 was higher (9,96 (8,88; 12,70)/24,15 (10,40; 38,68) pg/ml, *p* < 0,01 with reference values <10 pg/ml); while the level of the proinflammatory cytokine IL-6 was higher in the 1st group, but within the reference range (5,59 (3,08; 8,50)/3,11 (1,44; 6,93) nmol/l with reference values <10 nmol/l, *p* < 0,01). The levels of the cytokine IL-4 in both groups were comparatively low and approached zero. IL-10 levels did not differ in both groups: 1,64 (0,92; 2,30) and 1,43 (0,67; 2,42) pg/ml, *p* > 0,5. An increase in the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) was diagnosed in 78,0% of

Таблица 2. Показатели липидного спектра, маркеры воспаления и NT-proBNP
Table 2. Values of lipid profile indices, inflammation markers and NT-proBNP

Параметр Parameter	Референсные значения Reference values	Группа 1 Group 1 (n = 60)	Группа 2 Group 2 (n = 24)	p
Липопротеины низкой плотности (ЛНП), ммоль/л, Me (Q1; Q3) Low-density lipoproteins (LDL), mmol/l, Me (Q1; Q3)	<1,4	2,90 (2,45; 3,26)	2,64 (2,01; 3,31)	>0,05
Количество больных с ЛНП >1,4 ммоль/л, n (%) – Number of patients with LDL >1,4 mmol/l, n (%)		59 (98,3%)	24 (100%)	>0,05
Триглицериды (ТГ), ммоль/л, Me (Q1; Q3) Triglycerides (TG), mmol/l, Me (Q1; Q3)	<1,7	1,51 (1,35; 1,79)	1,28 (0,94; 1,54)	<0,05
Количество больных с ТГ >1,7 ммоль/л, n (%) – Number of patients with TG >1,7 mmol/l, n (%)	–	26 (43,3 %)	7 (29,2 %)	>0,05
Липопротеин а, нмоль/л, Me (Q1; Q3) Lipoprotein a, nmol/l, Me (Q1; Q3)	<75	32,77 (18,3; 100,29)	33,18 (15,66; 133,62)	0,4
Высокочувствительный С-реактивный белок, МЕ/л, Me (Q1; Q3) High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), IU/l, Me (Q1; Q3)	<5	10,0 (6,29; 12,74)	8,18 (3,52; 12,85)	0,4
Количество больных с повышенным вчСРБ, – n (%) Number of patients with elevated hsCRP, n (%)	–	32 (53,3 %)	9 (37,5 %)	>0,05
ИЛ-6, нмоль/л, Me (Q1; Q3) IL-6, nmol/l, Me (Q1; Q3)	<10	5,59 (3,08; 8,50)	3,11 (1,44; 6,93)	<0,01
ИЛ-8, пг/мл, Me (Q1; Q3) IL-8, pg/ml, Me (Q1; Q3)	<10	9,96 (8,88; 12,70)	24,15 (10,40; 38,68)	<0,01
ИЛ-10, пг/мл, Me (Q1; Q3) IL-10, pg/ml, Me (Q1; Q3)	<31	1,64 (0,92; 2,30)	1,43 (0,67; 2,42)	>0,5
ИЛ-4 IL-4	<4	Уровни сопоставимо низкие, близки к нулю The levels are compa- ratively low, close to zero	Уровни сопоставимо низкие, близки к нулю The levels are compa- ratively low, close to zero	>0,05
N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), пг/мл, Me (Q1; Q3) N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), pg/ml, Me (Q1; Q3)	<125	154,44 (110,9; 187,45)	121,3 (53,0; 190,0)	>0,05
Количество больных с повышенным NT-proBNP, n (%) Number of patients with increased NT-proBNP, n (%)	–	46 (78,0 %)	10 (41,7 %)	>0,05

Показатели липидного спектра, значения маркеров воспаления и NT-proBNP представлены в табл. 2. Анализ липидного спектра обнаружил повышение средних значений липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и преобладание пациентов, не достигших их целевых значений, в обеих группах. Так, при госпитализации в сосудистый центр значения ЛНП, превышающие целевые (1,4 ммоль/л), были выявлены у 59 (98,3 %) больных с гемодинамически значимым

patients with hemodynamically significant stenoses and in 41,7% of patients with non-obstructive CA lesions without statistically significant differences in mean values (154,44 (110,9; 187,45)/121,3 (53,0; 190,0) pg/ml, $p > 0,05$).

Comparative analysis of PWV and CAVI between patients with obstructive and non-obstructive CAD revealed no statistically significant differences ($p > 0,05$). Median PWV values in group 1 were 8,55 (8,09; 8,68) m/s, and in group 2 – 8,02 (7,17; 8,87) m/s.

поражением КА и у всех больных с необструктивным поражением, а значения триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л – у 26 (43,3 %) и 7 (29,9 %) пациентов соответственно. Медиана показателя ЛНП составила 2,90 (2,45; 3,26) в 1-й группе и 2,64 (2,01; 3,31) во 2-й группе без статистических различий ($p > 0,05$). Пациенты обеих групп чаще характеризовались нормальными значениями липопротеина а (ЛП(а)) (32,77 (18,3; 100,29)/33,18 (15,66; 133,62) нмоль/л, $p < 0,4$) при референсных значениях <75 нмоль/л, а также ТГ (1,51 (1,35; 1,79) / 1,28 (0,94; 1,54) ммоль/л), хотя значения ТГ в 1-й группе были выше ($p < 0,05$). В обеих группах определялся дисбаланс маркеров системного воспаления. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) составил в среднем 10,0 (6,29; 12,74)/8,18 (3,52; 12,85) МЕ/л (норма – до 5 МЕ/л) в 1-й и 2-й группах соответственно без значимых различий ($p < 0,4$); больных с повышенными значениями вЧСРБ было 53,3 и 37,5 % соответственно. У пациентов 2-й группы оказалась выше концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-8 (9,96 (8,88; 12,70)/24,15 (10,40; 38,68) пг/мл, $p < 0,01$ при референсных значениях <10 пг/мл), в то время как уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 оказался выше в 1-й группе, но в пределах референсных значений (5,59 (3,08; 8,50)/3,11 (1,44; 6,93) нмоль/л при норме <10 нмоль/л, $p < 0,01$). Уровни цитокина ИЛ-4 в обеих группах были сопоставимо низкими и приближались к нулевым значениям. Уровни ИЛ-10 не отличались в обеих группах: 1,64 (0,92; 2,30) и 1,43 (0,67; 2,42) пг/мл, $p > 0,5$. Повышение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) диагностировано у 78,0 % больных с гемодинамически значимыми стенозами и у 41,7 % больных с необструктивными поражением КА без статистически значимых различий средних показателей (154,44 (110,9; 187,45)/121,3 (53,0; 190,0) пг/мл, $p > 0,05$).

При сравнительном анализе показателей СПВ и СЛСИ между пациентами с обструктивным и необструктивным поражением КА статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Медианные значения СПВ в 1-й группе составили 8,55 (8,09; 8,68) м/с, во 2-й группе – 8,02 (7,17; 8,87) м/с. Аналогичная картина наблюдалась для СЛСИ: 8,35 (7,84; 8,72) и 8,05 (7,60; 8,48) м/с соответственно.

У пациентов обеих групп не выявлено различий медианы паспортного и сосудистого возраста: в 1-й группе она составила 58 (55; 59)/59(54; 64) лет соответственно, $p > 0,05$; во 2-й группе – 59 (55; 60)/56 (54; 64) лет, $p > 0,05$.

A similar pattern was observed for CAVI: 8,35 (7,84; 8,72) and 8,05 (7,60; 8,48) m/s, respectively.

In patients of both groups, no differences were found in the medians of chronological and vascular age: in group 1 it was 58 (55; 59)/59 (54; 64) years, $p > 0,05$; in group 2 – 59 (55; 60)/56 (54; 64) years, $p > 0,05$, respectively.

DISCUSSION

The obtained results demonstrated significant differences in the clinical and laboratory phenotypes in young and middle-aged patients with hemodynamically significant and non-obstructive CAD, which provides new insights into the pathophysiological mechanisms underlying ACS.

The most significant differences between the groups were observed in CA pathology. The presence of MI, multivessel CAD, and PCI in patient's history was higher in group 1, indicating a more aggressive atherosclerotic process. The more significant progression of atherosclerosis in this cohort may be related to such unfavorable factor as comorbidity, namely, a higher incidence of obesity and CKD. However, the trend toward an increased incidence of ACVA in group 2 requires further study, as it may indicate mechanisms of cardiovascular events not associated with CA obstruction, including a predisposition to thrombosis.

Abnormalities in laboratory findings most often were presented by dyslipidemia in both groups manifested by non-achievement of LDL targets. At the same time, the absence of between group differences in key indices of lipid profile, with the exception of TG, suggests that hyperlipidemia alone is not responsible for the development of hemodynamically significant CA lesions. This is consistent with the results of published studies and the concept of atherosclerosis as a disease with multifactorial etiology, necessitating a comprehensive assessment of risk factors.

In this regard, data on inflammatory markers and vascular stiffness are of particular interest. The cytokine profile imbalance identified, namely, an increase in IL-6 in group 1 and IL-8 in group 2, may reflect various immune-inflammatory pathways involved in the atherosclerotic process. IL-6 is known to be a central mediator of systemic inflammation and is associated with the course of CAD through various mechanisms, while IL-8 primarily stimulates leukocyte migration, infiltration, and atherosclerotic plaque destabilization.

The study revealed no statistically significant differences in vascular stiffness indices (PWV and CAVI) between the groups with obstructive and non-obstructive CAD. A possible explanation for these

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты продемонстрировали существенные различия в клинико-лабораторных фенотипах пациентов с гемодинамически значимым и необструктивным поражением КА у пациентов молодого и среднего возраста, что углубляет понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе течения ОКС.

Наиболее значимые различия между группами наблюдались в отношении коронарной патологии. Частота инфаркта миокарда в анамнезе, многососудистого поражения коронарных артерий и проведенных ранее ЧКВ была выше в 1-й группе пациентов, что свидетельствует о более агрессивном течении атеросклеротического процесса. Возможно, более выраженное прогрессирование атеросклероза в данной когорте связано с неблагоприятным коморбидным фоном, а именно большей частотой ожирения и ХБП. В то же время выявленная у больных 2-й группы тенденция к повышенной частоте ОНМК требует дальнейшего изучения, поскольку может указывать на иные, не связанные с обструкцией коронарных артерий механизмы сердечно-сосудистых событий, включая склонность к тромбообразованию.

Лабораторные сдвиги чаще всего проявлялись дислипидемией в обеих группах больных, выражавшейся недостижением целевых уровней ЛНП. При этом отсутствие межгрупповых различий по основным липидным показателям, за исключением ТГ, позволяет предположить, что не только гиперлипидемия объясняет формирование гемодинамически значимого поражения КА. Это согласуется с результатами публикуемых исследований и концепцией многофакторности атеросклероза, обусловливая необходимость оценки факторов риска в совокупности.

В этой связи особый интерес представляют данные о маркерах воспаления и сосудистой жесткости. Выявленный дисбаланс в цитокиновом профиле, а именно повышение ИЛ-6 в 1-й группе и ИЛ-8 во 2-й группе, может отражать различные иммуновоспалительные пути, вовлеченные в атеросклеротический процесс. Известно, что ИЛ-6 является центральным медиатором системного воспаления и связан с течением ИБС различными механизмами, тогда как роль ИЛ-8 состоит преимущественно в стимуляции миграции лейкоцитов, инфильтрации и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

В исследовании не выявлено статистически значимых различий в показателях сосудистой жесткости (СПВ и СЛСИ) между группами с

results may be the comparable frequency of non-achievement of BP targets in both groups. This is consistent with the literature data showing that arterial stiffness is primarily associated with BP level and duration of arterial hypertension. At the same time, patients in group 2 demonstrated a tendency for biological age to be run behind the chronological age, which indirectly indicates greater arterial elasticity, slower biological aging, and a more favorable risk factor profile.

Differences in the frequency of statin intake in the prehospital phase, namely, their less frequent use in group 1, indicate a possible influence of treatment adherence on disease progression, but prospective studies are required to confirm this hypothesis.

CONCLUSION

The known difficulties in risk stratification in young and middle-aged ACS patients necessitate the search for new markers and reassessment of the diagnostic value of existing ones. Patients with hemodynamically significant CA lesion have both more severe structural CA lesion, more pronounced comorbidity and higher values of specific laboratory markers that distinguish them from patients with non-obstructive CAD, such as relatively elevated IL-6 levels. Meanwhile, in the group with intermediate and hemodynamically insignificant CA stenoses, a significantly elevated IL-8 level was found.

Comparable values of vascular age markers in both groups suggest that vascular stiffness indices are more closely associated with the frequency of BP monitoring than with the severity of CAD. Despite this, patients in group 2 showed a tendency for biological age runs behind the chronological age, which likely reflects the influence of other factors not neutralized by BP. A comprehensive assessment of these indices may facilitate improved risk stratification and the development of strategies for the prevention and treatment of CAD along with aggressive lipid-lowering and antihypertensive therapy, as more than a half of young and middle-aged patients with ACS, regardless of the severity of CA disease, failed to achieve LDL and BP targets.

Limitations: design of the study (descriptive study), which does not allow to find the causal relationships, as well as the small size of group 2, which probably led to the absence of statistical significance for some variables (frequency of CABG, type 2 diabetes mellitus).

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

обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий. Возможным объяснением полученных результатов может служить сравнимая частота недостижения целевого уровня АД в обеих группах. Это согласуется с данными литературы, показывающими, что артериальная жесткость в первую очередь ассоциирована с уровнем АД и длительностью артериальной гипертензии. В то же время у пациентов 2-й группы выявлена тенденция к отставанию биологического возраста от паспортного, что косвенно указывает на большую эластичность артерий, более медленное биологическое старение и более благоприятный профиль факторов риска.

Различия в частоте приема статинов на догоспитальном этапе, а именно их более редкое применение в 1-й группе, указывает на возможное влияние приверженности лечению на прогрессирование заболевания, однако для подтверждения этой гипотезы требуются проспективные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известные затруднения в стратификации риска при ОКС у лиц молодого и среднего возраста диктуют необходимость поиска новых маркеров и переоценки диагностической значимости имеющихся. У пациентов с гемодинамически значимым поражением КА обнаружена не только более тяжелая структурная патология коронарного русла, более выраженный коморбидный фон, но и специфические лабораторно-инструментальные маркеры, отличающие их от пациентов с необструктивным поражением КА, такие

как относительно повышенный уровень ИЛ-6. В то же время в группе с пограничными и гемодинамически незначимыми стенозами КА выявлено значимое повышение уровня ИЛ-8.

Сопоставимые значения маркеров сосудистого возраста в обеих группах позволяют предположить, что показатели сосудистой жесткости в большей степени ассоциированы с частотой контроля АД, чем с характером коронарного поражения. Несмотря на это, у пациентов 2-й группы выявлена тенденция к отставанию биологического возраста от паспортного, что, вероятно, отражает влияние иных факторов, которые не были нивелированы влиянием АД. Комплексная оценка этих параметров может способствовать совершенствованию стратификации риска и разработке мер профилактики и лечения ИБС наряду с агрессивной гиполипидемической и антигипертензивной терапией, поскольку более чем половина пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, независимо от степени поражения КА, не достигали целевых значений ЛНП и АД.

Ограничениями исследования являлись его дизайн (описательное исследование), который не позволяет установить причинно-следственные связи, а также малая численность пациентов 2-й группы, что, вероятно, обусловило отсутствие статистической значимости по некоторым параметрам (частота АКШ, сахарный диабет 2 типа).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review // *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021;11(2):169-177. DOI: 10.2991/jegh.k.201217.001.
2. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний // Гигиена и санитария. 2021;100(2):159-165. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165.
3. Щербакова Е.М. Демографические итоги I полугодия 2024 года в России (часть II) // Демоскоп Weekly. 2024. № 1045-1046. URL: <https://demoscope.ru/weekly/2024/01045/baromo1.php> (дата обращения: 10.09.2025).
4. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6319. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6319.

REFERENCES

1. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021;11(2):169-177. DOI: 10.2991/jegh.k.201217.001.
2. Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular disease. *Hygiene and Sanitation.* 2021;100(2):159-165. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165. (In Russ.)
3. Shcherbakova E.M. Demographic results of the first half of 2024 in Russia (part II). *Demoscop Weekly.* 2024;1045-1046. URL: <https://demoscope.ru/weekly/2024/01045/baromo1.php> (accessed 10.09.2025).
4. Averkov O.V., Harutyunyan G.K., Duplyakov D.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(5):6319. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6319. (In Russ.)

5. Мартынов А.Ю., Иркабаева М.М., Политидис Р.Р. ИМ в молодом возрасте // Профилактическая медицина. 2024;27(11):77-84. DOI: 10.17116/profmed20242711177.
6. Картникова В.Н., Неешпапа А.Г., Пеганова Х.А. Традиционные и нетрадиционные факторы риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте // РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(1):26-30. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-4.
7. Wang H., Liu Z., Shao J. et al. Immune and inflammation in acute coronary syndrome: molecular mechanisms and therapeutic implications // J. Immun. Res. 2020;2020:4904217. DOI: 10.1155/2020/4904217.
8. Шальнев В.И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? // Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3720. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3720.
9. Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий // Педиатр. 2021;12(2):5-12. DOI: 10.17816/PED1225-12.
10. Casarotti A.C.A., Teixeira D., Longo-Maugeri I.M. et al. Role of B lymphocytes in the infarcted mass in patients with acute myocardial infarction // Biosci. Rep. 2021;41(2):BSR20203413. DOI: 10.1042/BSR20203413.
11. Гапон Л.И. Артериальная гипертония и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы // Российский кардиологический журнал. 2024;29(5):5924. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5924.
12. Gao L., Lu D., Xia G., Zhang H. The relationship between arterial stiffness index and coronary heart disease and its severity // BMC Cardiovasc. Disord. 2021;21(1):527. DOI: 10.1186/s12872-021-02350-6.
13. Носов А.Е., Горбушина О.Ю., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Прогностическая значимость параметров артериальной жесткости в выявлении пациентов очень высокого риска // Кардиология. 2020;60(10):27-32.
5. Martynov A.Yu., Irkabaeva M.M., Politidis R.R. Myocardial infarction in young age. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(11):77-84. DOI: 10.17116/profmed20242711177. (In Russ.)
6. Karetnikova V.N., Neeshpapa A.G., Peganova Kh.A. Traditional and non-traditional risk factors for myocardial infarction in young adults. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(1):26-30. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-4. (In Russ.)
7. Wang H., Liu Z., Shao J. et al. Immune and inflammation in acute coronary syndrome: molecular mechanisms and therapeutic implications. *J. Immun. Res.* 2020;2020:4904217. DOI: 10.1155/2020/4904217.
8. Shalnev V.I. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3720. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3720. (In Russ.)
9. Gostimskiy V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. et al. Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):5-12. DOI: 10.17816/PED1225-12.
10. Casarotti A.C.A., Teixeira D., Longo-Maugeri I.M. et al. Role of B lymphocytes in the infarcted mass in patients with acute myocardial infarction. *Biosci. Rep.* 2021;41(2):BSR20203413. DOI: 10.1042/BSR20203413.
11. Gapon L.I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5924. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5924. (In Russ.)
12. Gao L., Lu D., Xia G., Zhang H. The relationship between arterial stiffness index and coronary heart disease and its severity. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):527. DOI: 10.1186/s12872-021-02350-6.
13. Nosov A.E., Gorbushina O.Yu., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Prognostic significance of arterial stiffness parameters in the identification of very high-risk patients. *Kardiologiya*. 2020;60(10):27-32. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Останина Юлия Олеговна – д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

Агледдинов Эдуард Феликсович – д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., п.п. Кольцово, Россия. ORCID: 0000-0002-6256-2020.

Уфилина Дарья Алексеевна – аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Davyd A. Yakhontov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Yulia O. Ostanina – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

Eduard F. Agletdinov – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director Generale for Research, Vector-Best, Novosibirsk region, Koltovo work settlement, Russia. ORCID: 0000-0002-6256-2020.

Daria A. Ufilina – Post-Graduate Student, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Фармакокинетические исследования новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7)

В.Т. Мукунди¹, Е.А. Ивановская¹, А.В. Лигостаев¹, С.В. Терентьева^{1,2}, Н.В. Кандалинцева², М.П. Бухтояров²

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

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

АНОТАЦИЯ

Введение. Проведение фармакокинетических (скрининговых) исследований является крайне актуальным для разработки новых субстанций и лекарственных препаратов (ЛП). В ходе этих исследований изучаются такие базовые процессы, как всасывание, распределение, метаболизм и выведение (ADME) лекарственного вещества. Показатели фармакокинетики имеют ключевое значение для клиницистов, поскольку представляют необходимые данные для определения оптимальных дозировок ЛП.

Цель. Изучить фармакокинетические характеристики новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7).

Материалы и методы. ТФ-7 вводили крысам внутривенно в дозе 500 мг/кг в виде раствора. Образцы крови животных забирали через 1,5, 3, 5, 8 и 12 ч после введения субстанции. Измерение концентрации ТФ-7 проводили с использованием метода инверсионной вольтамперометрии. Расчеты фармакокинетических параметров проводили, используя однокамерную модель фармакокинетики – классическим методом по Холодову и с помощью программы Borgia 1.03.

Результаты. Были рассчитаны основные фармакокинетические параметры новой субстанции ТФ-7: период полувыведения ($t_{1/2}$), константа элиминации (k_{el}), общий клиренс (Cl_r), эффективная концентрация (C_{эфф}), объем распределения (V_d).

Заключение. Исследование продемонстрировало быстрое выведение ($t_{1/2}$) и эффективное распределение (C_{эфф}, V_d) ТФ-7 в организме, что обеспечивает его доступность для всех клеточных и тканевых структур. Период полувыведения ТФ-7 составляет от 1 до 1,5 ч, что свидетельствует как о быстром начале фармакологического эффекта, так и о достаточно активном общем клиренсе.

Ключевые слова: 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионат калия (ТФ-7), фармакокинетика, фармакокинетическая модель, вольтамперометрия, антиоксидант, серосодержащие антиоксиданты.

Образец цитирования: Мукунди В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В., Терентьева С.В., Кандалинцева Н.В., Бухтояров М.П. Фармакокинетические исследования новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):36-45. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-36-45

Поступила в редакцию 30.05.2025
Прошла рецензирование 17.06.2025
Принята к публикации 23.06.2025

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

Received 30.05.2025
Revised 17.06.2025
Accepted 23.06.2025

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

Pharmacokinetic studies of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7)

W.T. Mukundwi¹, E.A. Ivanovskaya¹, A.V. Ligostaev¹, S.V. Terentyeva^{1,2}, N.V. Kandalintseva², M.P. Bukhtoyarov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Pharmacokinetic (screening) studies are particularly relevant for the development of new substances and drugs. These studies investigate the basic processes such as absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) of a pharmaceutical substance. Pharmacokinetic parameters are of key importance to clinicians, as they provide data necessary for determining optimal dosages.

A i m . To study the pharmacokinetic characteristics of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7).

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A TF-7 solution was administered to rats intragastrically at a dose of 500 mg/kg. Blood samples were collected 1,5, 3, 5, 8, and 12 h after administration of the substance. The TF-7 concentration was measured using stripping voltammetry. Calculations of pharmacokinetic parameters were performed using the single-compartment pharmacokinetic model – by the classical method according to Kholodov and using the Borgia 1.03 program.

R e s u l t s . The main pharmacokinetic parameters of the new TF-7 substance were calculated including half-life ($t_{1/2}$), elimination rate constant (k_{el}), total clearance (Cl), effective concentration (C_{eff}), and volume of distribution (V_d).

C o n c l u s i o n . The study showed rapid ($t_{1/2}$) and effective distribution (C_{eff} , V_d) of TF-7 in the body, which ensures its ability to interact with all cellular and tissue structures. The half-life of TF-7 ranges from 1 to 1,5 h, indicating both a rapid onset of pharmacological effect and quite rapid elimination from the body.

Keywords: potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7), pharmacokinetics, pharmacokinetic model, voltammetry, antioxidant, sulfur-containing antioxidants.

Citation example: Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V., Terentyeva S.V., Kandalintseva N.V., Bukhtoyarov M.P. Pharmacokinetic studies of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio) propionate (TF-7). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):36-45. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-36-45

ВВЕДЕНИЕ

В сложном взаимодействии жизни и смерти внутри клеточных структур окислительный стресс выступает в роли скрытого противника, способствуя развитию широкого спектра патологий, от нейродегенерации до рака [1]. Среди антиоксидантов особое значение имеют водорастворимые серосодержащие антиоксиданты благодаря уникальным химическим свойствам серы, которые позволяют им инициировать мощные окислительно-восстановительные реакции. Такие молекулы, как глутатион, основной антиоксидант организма, и его синтетические аналоги, такие как N-ацетилцистеин, используют реактивную способность тиоловых групп, уничтожая опасные радикалы и восстанавливая другие антиоксиданты [2]. Их растворимость в воде

INTRODUCTION

In the complex interaction of life and death within cellular structures, oxidative stress acts as a hidden enemy, contributing to a wide range of pathologies, from neurodegeneration to cancer [1]. Among antioxidants, water-soluble sulfur-containing antioxidants are of importance because of the unique chemical reactivity of sulfur which allows them to be a trigger for powerful redox reactions. Molecules such as glutathione, the main antioxidant of the human body, and its synthetic analogues, such as N-acetylcysteine, use the reactivity of thiol groups, destroying dangerous radicals and restoring other antioxidants [2]. Their water solubility provides an extremely wide access, facilitating movement through the blood and cytoplasm and penetration into tissues where fat-soluble agents

обеспечивает беспрецедентный доступ, облегчая перемещение через кровь и цитоплазму и проникновение в ткани, куда не могут проникнуть жирорастворимые агенты. В фармакологии эти два свойства представляют собой огромный потенциал, являющийся основой терапевтических вмешательств, направленных на снижение токсичности лекарств и расширение стратегии лечения заболеваний, в основе которых лежит окислительное повреждение [3]. По мере продолжения исследований, посвященных роли серосодержащих антиоксидантов в модуляции клеточных сигналов и воспаления, открываются новые горизонты, давая надежду на лечение заболеваний, которые раньше считались не поддающимися лечению. Появление водорастворимых сернистых антиоксидантов – это не просто научное достижение, а смена парадигмы в области лечения [4, 5].

Проведение фармакокинетических (скрининговых) исследований является актуальным для разработки новых субстанций и лекарственных препаратов. Показатели фармакокинетики имеют ключевое значение для клиницистов, поскольку представляют необходимые данные для определения оптимальных дозировок лекарственных средств [6]. Чтобы упростить достаточно сложный процесс фармакокинетического исследования, используются математические модели, среди которых наиболее простой является однокамерная модель. Эта модель дает базовые представления о всасывании, распределении, метаболизме и выведении (ADME) лекарственных веществ в организме, что делает ее крайне востребованной в фармакологии [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фармакокинетические характеристики новой субстанции водорастворимого серосодержащего антиоксиданта 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании использовали субстанцию 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионата калия (ТФ-7) (серия 160418), синтезированную на базе кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета (НГПУ) совместно с НИИ химии антиоксидантов (структурное подразделение НГПУ), и лабораторных животных (крысы-самки), предоставленных виварием Новосибирского государственного медицинского университета.

cannot penetrate. In pharmacology, these two properties represent enormous potential underlying therapeutic interventions for reducing drug toxicity and expanding treatment strategies for diseases associated with oxidative damage [3]. As studies on the role of the sulfur-containing antioxidants in modulating cellular signals and inflammation continue, new horizons are opening, holding promise of the treatment of diseases that were previously considered untreatable. The appearance of water-soluble sulfur antioxidants is not just a scientific achievement, but a shift of the paradigm in the field of therapy [4, 5].

Pharmacokinetic (screening) studies are relevant for the development of new substances and drugs. Pharmacokinetic parameters are of key importance to clinicians, as they provide the necessary data to determine optimal dosages [6]. To simplify the rather complex process of pharmacokinetic research, mathematical models are used, among which the simplest is a single-compartment model. This model provides basic insights into absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) of drugs in the body, which makes it highly sought-after in pharmacology [7].

AIM OF THE RESEARCH

To study the pharmacokinetic characteristics of a new substance of the water-soluble sulfur-containing antioxidant potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7).

MATERIALS AND METHODS

We used potassium 3-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzylthio)propionate (TF-7) (batch 160418), synthesized at the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University (NSPU) in collaboration with the Research Institute of Antioxidant Chemistry (a structural subdivision of NSPU), and laboratory animals (female rats) provided by the vivarium of Novosibirsk State Medical University.

A TF-7 solution was administered intragastrically to rats at a dose of 500 mg/kg [8, 9]. The dosage for each animal was calculated per body weight. Blood samples were collected 1,5, 3, 5, 8, and 12 h after administration of the substance.

The TF-7 concentration was measured using stripping voltammetry (SVA) method. To record voltammograms, a semi-automatic TA-4 analyzer was used (Tom-analit LLC, Tomsk) with VALabTx software included. The analysis was performed by recording polarization curves with the preliminary electrochemical accumulation of TF-7 on the elec-

Крысам внутрижелудочно вводили субстанцию ТФ-7 в дозе 500 мг/кг в виде раствора [8, 9]. Дозировка для каждого животного рассчитывалась исходя из массы тела. Образцы крови животных забирали через 1,5, 3, 5, 8 и 12 ч после введения субстанции.

Измерение концентрации ТФ-7 проводили с использованием метода инверсионной вольтамперометрии (ИВА). Для получения вольтамперограмм применяли полуавтоматический анализатор ТА-4 (ООО «НПП «Томьянанлит», г. Томск) с программным обеспечением VALabTx в комплекте. Анализ осуществляли путем регистрации поляризационных кривых с предварительным электрохимическим накоплением ТФ-7 на поверхности электрода в стандартных условиях в двухэлектродной ячейке. За основу взяли ранее разработанную методику вольтамперометрического определения ТФ-7 в модельных растворах [10]. Все применяемые реагенты имели квалификацию «химически чистые» или «чистые для анализа».

Применение метода ИВА позволило с высокой точностью определить концентрации ТФ-7 в биологических образцах, а также провести фармакокинетические исследования. Для расчета фармакокинетических параметров анализа использовалась однокамерная модель фармакокинетики. В ходе исследования была проведена проверка метода на сыворотке крови, что позволило определить условия, при которых возможно обнаружение исследуемого соединения. В процессе исследования были выявлены другие вещества, которые могут искажать результаты анализа, поэтому необходимо было предварительно очистить сыворотку крови от этих веществ при определении ТФ-7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе пробоподготовки сыворотки крови мы использовали метод осаждения белков. Это важная процедура, влияющая на точность проводимого анализа. Существует риск, что значительное количество вещества может адсорбироваться на коагулированном белке или взаимодействовать с агентами, используемыми для осаждения белка (например, разрушение под действием кислот, комплексообразование с солями металлов и т.д.).

Наиболее эффективными реагентами для осаждения белков были 0,375 М серная кислота и 10% раствор вольфрамата натрия. Осаждение производили по методике: 4 мл воды очищенной + 0,5 мл сыворотки крови + 0,02 мл концен-

троде поверхности под стандартными условиями в двухэлектродной ячейке. Метод вольтамперометрии определения ТФ-7 в модельных растворах был использован в качестве базы [10]. Все реагенты были сертифицированы как «химически чистые» или «чистые для анализа».

Использование ИВА позволило точно определить концентрации ТФ-7 в биологических образцах, а также провести фармакокинетические исследования. Для расчета фармакокинетических параметров анализа использовалась однокамерная модель фармакокинетики. В ходе исследования была проверена методика на сыворотке крови, что позволило определить условия, при которых возможно обнаружение исследуемого соединения. В процессе исследования были выявлены другие вещества, которые могут искажать результаты анализа, поэтому необходимо было предварительно очистить сыворотку крови от этих веществ при определении ТФ-7.

RESULTS AND DISCUSSION

During sample processing, we used the protein precipitation method. This is an important procedure that affects the accuracy of analysis. There is a risk that a significant amount of a substance may be adsorbed on the coagulated protein or interact with agents for protein precipitation (for example, degradation by acids, complexation with metal salts, etc.).

The most effective reagents for protein precipitation were 0,375 M sulfuric acid and a 10% solution of sodium tungstate. Precipitation was performed according to the following technique: 4 ml of purified water + 0,5 ml of blood serum + 0,02 ml of concentrated sulfuric acid + 0,5 ml of a 10% sodium tungstate solution. The mixture obtained was placed in a centrifuge for 5 min. The supernatant was used to determine the blood concentration of the drug [11]. To confirm the correctness of the precipitation model chosen, a comparative study was conducted with an assessment by high-performance liquid chromatography, i.e. the spike-recovery test (Table 1), was carried out. It was found that the values obtained correlate with each other.

Fig. 1 shows the voltammogram obtained during the analysis of TF-7 in biological samples 1,5 h after the substance administration.

To evaluate the pharmacokinetic parameters obtained, a single-compartment mathematical model for determination of adsorption was used. Calculations were performed using Borgia version 1.03 software, designed for automated and semi-automated analysis (Fig. 2, Table 2).

The advantage of the Borgia program is that it allows to quickly perform computation, but cal-

Таблица 1. Результаты определения содержания ТФ-7 методом «введено – найдено» в модельных растворах и биологических образцах, мг/л**Table 1.** The results of the spike-recovery test for the TF-7 concentration in model solutions and biological samples, mg/l

Объект Object	Инверсионная вольтамперометрия Stripping voltammetry		Высокоэффективная жидкостная хроматография High performance liquid chromatography	
	введено spike	найдено recovery	введено spike	найдено recovery
Модельный раствор Model solution	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
Биологический образец Biological sample	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$4,3 \cdot 10^{-3}$	$4,82 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$

трированной серной кислоты + 0,5 мл 10% раствора вольфрамата натрия. Полученную смесь помещали в центрифугу на 5 мин. Надосадочную жидкость использовали для определения концентрации препарата в крови [11]. Для подтверждения правильности выбранной модели осаждения провели сравнительное исследование с оценкой методом высокоеффективной жидкостной хроматографии на основе теста «введено – найдено» (табл. 1). Выявлено, что полученные значения коррелируют между собой.

На рис. 1 представлена вольтамперограмма, полученная в ходе анализа ТФ-7 в биологических образцах лабораторных крыс через 1,5 ч после введения субстанции.

Для оценки полученных фармакокинетических параметров использовали однокамерную математическую модель с определением адсорбции. Расчеты проводили с использованием программы Borgia версии 1.03, предназначеннной для автоматизированного и полуавтоматизированного анализа (рис. 2, табл. 2).

Преимущество программы Borgia состоит в том, что она позволяет быстро проводить расчеты, но определяет всего пять основных параметров фармакокинетики.

Для получения большего числа параметров нами была использована классическая модель расчета по Холодову [7]. Для описания динамики изменения концентрации в плазме крови также применялась однокамерная модель фармакокинетики при внесосудистом введении лекарственного препарата с учетом адсорбции.

При изучении кривой «концентрация – время» (рис. 3) используют полулогарифмическую зависимость « $\lg C - t$ » (рис. 4). С ее помощью можно рассчитать β -фазу по формуле. Для этого нужно знать угол наклона прямой к оси абсцисс. Эта прямая показывает величину $\lg C - C_0$, которая является начальной концен-

tates only five basic parameters of pharmacokinetics.

To obtain a larger number of parameters, we used the classical calculation model according to Kholodov [7]. To describe the dynamics of changes in plasma concentrations, the single-compartment pharmacokinetic model for extravascular drug administration, taking into account adsorption, was also used.

When analyzing the “concentration – time” curve (Fig. 3), the semi-logarithmic “ $\lg C - t$ ” dependence is used (Fig. 4). With its help, the β -phase can be calculated using the formula. To do this, you need to know the slope angle of a line to the x -axis. This line shows the value of $\lg C - C_0$, which is the initial concentration. In the single-compartment model, C_0 depends on drug dosage.

The use of the above mentioned findings made it possible to apply a mathematical model to determine the parameters that are important in drug development. The volume of distribution V_d (l) is calculated using the following formula:

$$V_d = D / C_0,$$

where D is drug dosage (mg); C_0 is the initial plasma concentration of the drug, determined based on the “ $\lg C_0 - t$ ” dependence.

The process of elimination involves biological transformation and excretion of a drug from the body. The elimination rate constant k_{el} is a parameter that characterizes the elimination rate of a drug in the single-compartment model with a linear process of elimination. The half-life $t_{1/2}$ refers to the time required for the plasma concentration of a drug to decrease by 50% due to elimination. In linear models, the half-life is calculated using the following formula:

$$k_{el} = 0,693 / t_{1/2}.$$

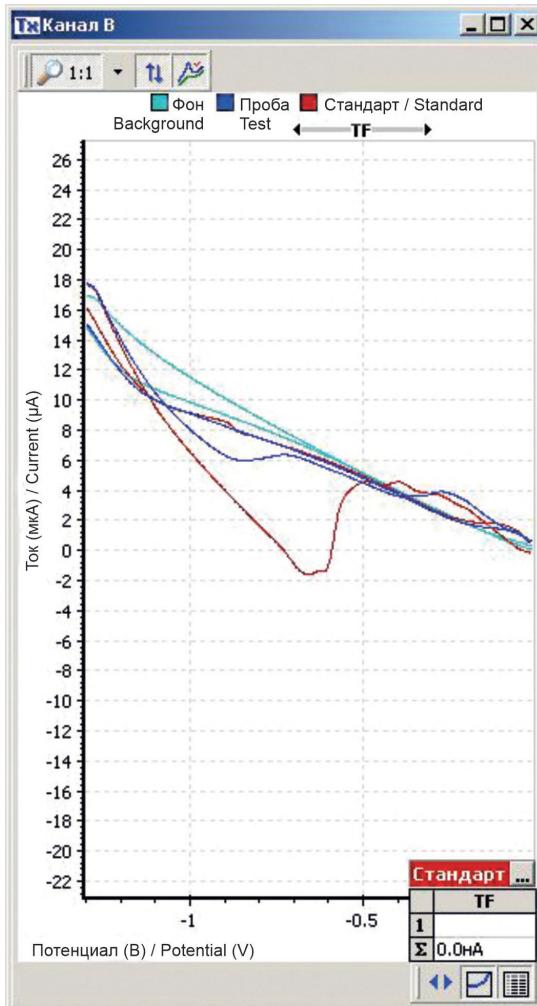


Рис. 1. Вольтамперограмма ТФ-7 в биологических образцах лабораторных животных через 1,5 ч после введения
Fig. 1. The voltammogram of TF-7 in biological samples 1,5 hours after its administration

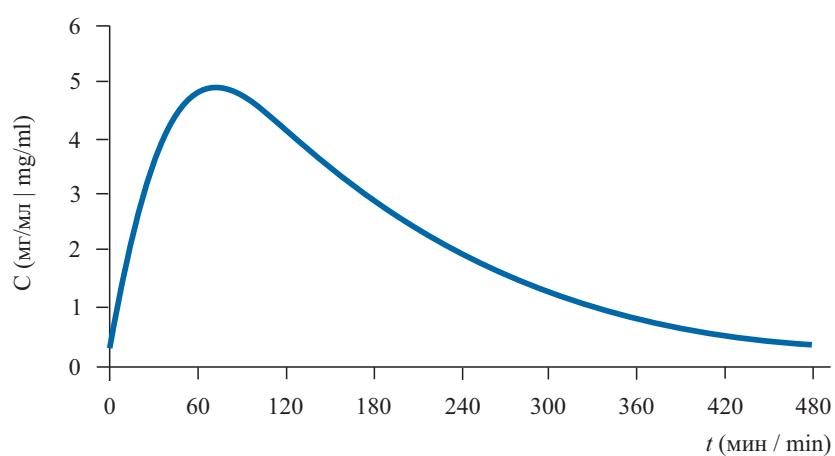


Рис. 2. Вид фармакокинетической кривой ТФ-7, построенной в программе Borgia 1.03
Fig. 2. View of the pharmacokinetic curve of TF-7 plotted through the Borgia 1.03 program

Таблица 2. Фармакокинетические параметры ТФ-7, рассчитанные с использованием программы Borgia 1.03
Table 2. Pharmacokinetic parameters of TF-7 calculated using the Borgia 1.03 program

Номер животного Number of the animal	$m_{жив} (г)$ $m_{anim} (g)$	$t_{1/2} (\text{ч})$ $t_{1/2} (h)$	$k_{el} (\text{ч}^{-1})$ $k_{el} (\text{h}^{-1})$	V_d $V_d (\text{l})$	AUC	$Cl_t (\text{л}/\text{ч})$ $Cl_t (\text{l}/\text{h})$
1	179,03	1,49	0,4651	20,56	2305	4,91
2	154,07	0,75	0,4164	27,98	1812	7,48
3	171,72	0,58	0,3193	25,58	1614	4,973
4	161,83	1,21	0,5706	29,61	1775	16,89
5	179,65	1,68	0,4112	24,67	4958	6,03
6	159,51	1,46	0,4764	29,38	2482	12,09

П р и м е ч а н и е . $m_{жив}$ – масса тела животного; $t_{1/2}$ – период полувыведения; k_{el} – константа скорости элиминации; V_d – объем распределения; AUC – площадь под кривой; Cl_t – общий клиренс.

Н о т е . m_{anim} – body weight of the animal; $t_{1/2}$ – half-life; k_{el} – elimination constant; V_d – distribution volume; AUC – area under curve; Cl_t – total clearance.

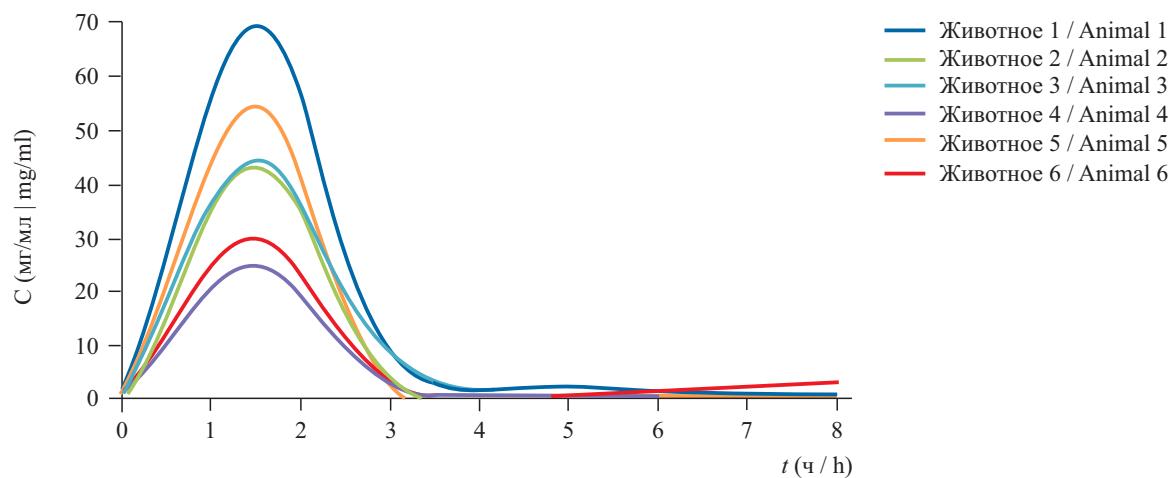


Рис. 3. Полученные кривые «концентрация – время»
Fig. 3. The “concentration – time” curves obtained

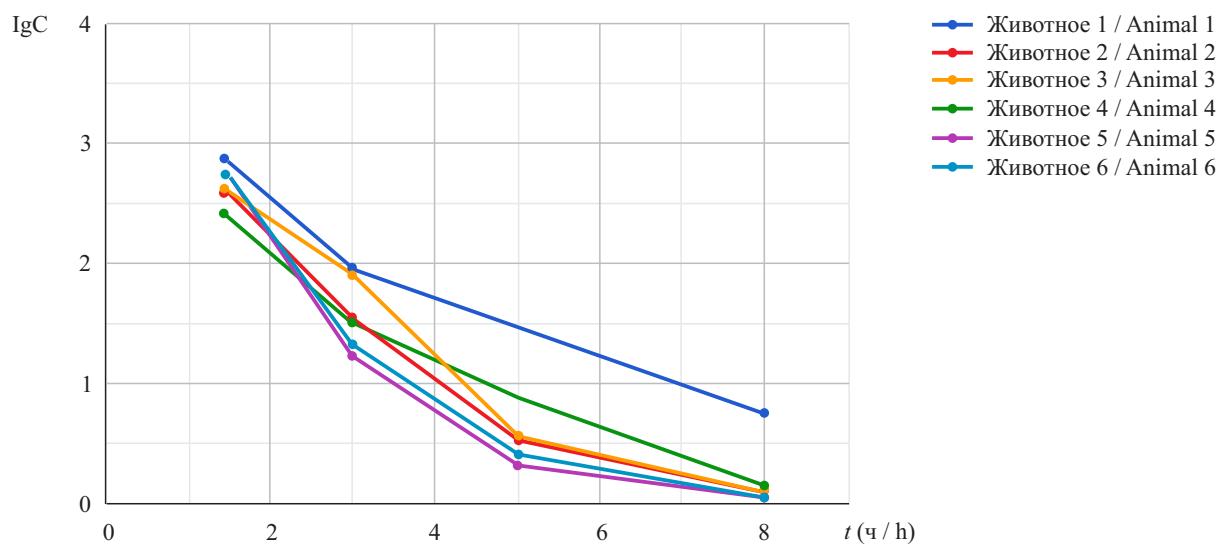


Рис. 4. Зависимость « $lgC - t$ »
Fig. 4. The “ $lgC - t$ ” dependence

Таблица 3. Фармакокинетические параметры ТФ-7, рассчитанные по методу Холодова
Table 3. Pharmacokinetic parameters of TF-7 calculated by the Kholodov method

Номер животного Number of the animal	$m_{жив}$ (г) m_{anim} (g)	D (мг) D (mg)	C_0	$t_{1/2}$ (ч) $t_{1/2}$ (h)	$C_{эфф}$ (мг/л) C_{eff} (mg/l)	V_d (л) V_d (l)	k_{el} (ч ⁻¹) k_{el} (h ⁻¹)	Cl_t (л/ч) Cl_t (l/h)	D_n (мг) D_{in} (mg)	D_n (мг) D_m (mg)
1	179,03	90	2,72	1,53	10,0	33,088	0,4529	14,98	520,45	190
2	154,07	77	2,30	1,50	6,3	33,478	0,4620	15,47	332,11	123
3	171,72	85	2,30	1,33	8,8	36,957	0,5211	19,26	544,48	221
4	161,83	81	2,50	1,58	7,5	32,400	0,4386	14,21	376,78	134
5	179,65	90	2,78	1,33	10,0	32,374	0,5211	16,87	545,12	221
6	159,51	80	2,31	1,63	5,0	34,632	0,4252	14,72	264,91	92

П р и м е ч а н и е . $m_{жив}$ – масса тела животного; D – доза препарата; C_0 – начальная концентрация; $t_{1/2}$ – период полувыведения; $C_{эфф}$ – эффективная концентрация; V_d – объем распределения; k_{el} – константа скорости элиминации; Cl_t – общий клиренс; D_n – начальная доза; D_m – поддерживающая доза.

Н о т е : m_{anim} – body weight of the animal; D – dose of the drug; C_0 – initial concentration; $t_{1/2}$ – half-life; C_{eff} – effective concentration; V_d – volume of distribution; k_{el} – elimination rate constant; Cl_t – total clearance; D_{in} – initial dose; D_m – maintenance dose.

трацией. В однокамерной модели C_0 зависит от дозы препарата.

Использование вышеуказанных данных позволило применить математическую модель для определения параметров, имеющих значение при разработке лекарственных средств. Объем распределения V_d (л) рассчитывается по следующей формуле:

$$V_d = D / C_0,$$

где D – доза препарата (мг); C_0 – начальная концентрация препарата в плазме крови, определяемая на основании графика зависимости lgC_0 от времени t.

Процесс элиминации включает в себя биологические трансформации и выведение препарата из организма. Константа скорости элиминации k_{el} представляет собой показатель, характеризующий скорость выведения препарата в рамках однокамерной модели с линейным процессом элиминации. Период полувыведения $t_{1/2}$ определяется как время, за которое концентрация препарата в крови снижается на 50 % вследствие выведения. В рамках линейной модели период полувыведения рассчитывается по следующей формуле:

$$k_{el} = 0,693 / t_{1/2}.$$

На основании применения соответствующих формул были определены необходимые фармакокинетические параметры (табл. 3).

Используя классический метод, по формулам

$$D_n = C_{эфф} \cdot V_d / f \cdot e^{k_{el}} \text{ и } D_m = C_{эфф} \cdot V_d / f \cdot (e^{k_{el}} - 1)$$

были рассчитаны такие параметры, как эффективная концентрация ($C_{эфф}$), начальная (D_n) и

Based on the application of the corresponding formulas, the necessary pharmacokinetic parameters were determined (Table 3).

Using the classical method, according to the formulas

$$D_{in} = C_{eff} \cdot V_d / f \cdot e^{k_{el}} \text{ and } D_m = C_{eff} \cdot V_d / f \cdot (e^{k_{el}} - 1),$$

such parameters as effective concentration (C_{eff}), initial (D_{in}) and maintenance (D_m) doses were calculated, which allowed to determine the therapeutic range for monitoring the concentrations of the future TF-7-based drug.

CONCLUSION

During the study, the conditions for the substance sample processing by co-precipitation were selected for the subsequent determination of concentration using electrochemical method.

Pharmacokinetic studies of the substance TF-7 were conducted. The data obtained were calculated in two ways: using the Borgia 1.03 program and according to Kholodov, which indicates the possibility of using the technique in both screening, as well as preclinical and clinical studies. The results of the study demonstrate rapid elimination ($t_{1/2}$) and effective (C_{eff} , V_d) distribution of TF-7 in the body, which ensures its availability to interact with all cellular and tissue structures. The half-life of TF-7 ranges from 1 to 1,5 h, which indicates both a rapid onset of pharmacological effect and a fairly active total clearance.

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

поддерживающая ($D_{\text{пп}}$) дозы, что позволило определить терапевтический коридор для мониторинга концентраций будущего препарата на основе исследуемой субстанции ТФ-7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования подобраны условия пробоподготовки субстанции способом соосаждения для дальнейшего определения концентрации электрохимическим методом.

Проведены фармакокинетические исследования субстанции ТФ-7. Полученные данные рассчитаны двумя способами: с помощью программы Borgia 1.03 и по Холодову, что свидетель-

ствует о возможности использования методики как в скрининговых, так и в доклинических и клинических исследованиях. Результаты исследования демонстрируют быстрое выведение ($t_{1/2}$) и эффективное ($C_{\text{эфф}}, V_d$) распределение ТФ-7 в организме, что обеспечивает его доступность для всех клеточных и тканевых структур. Период полуыведения ТФ-7 составляет от 1 до 1,5 ч, что свидетельствует как о быстром начале фармакологического эффекта, так и о достаточно активном общем клиренсе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bhatt S., Puli L., Patil C.R. Role of reactive oxygen species in the progression of Alzheimer's disease // *Drug Discov. Today.* 2021;26(3):794-803. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.004.
- Xu X., Liu A., Hu S. et al. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action // *Food Chemistry.* 2021;353:129488. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129488.
- Barteková M., Adameová A., Görbe A. et al. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases // *Free Radic. Biol. Med.* 2021;169:446-477. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045.
- Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиологических наук. 2012;43(1):75-94.
- Neha K., Haider M., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review // *Eur. J. Med. Chem.* 2019;178:687-704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
- Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М., 2005. 288 с.
- Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М., 1985. 464 с.
- Siraj K., Rehman M.U., Khan M.Z.I. et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant therapeutic evaluation of phytochemicals from different parts of *Dodonaea viscosa* Jacq // *Front. Chem.* 2023;1:1268949. DOI: 10.3389/fchem.2023.1268949.
- Чернышева Г.А., Гурто Р.В., Хазанов В.А. и др. Фармакокинетика тиофана при внутрижелудочном введении // Химико-фармацевтический журнал. 2010;44(4):7-10. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-4-7-10.
- Мукундыи В.Т., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В. Разработка методики количественного определения субстанции гидрофильного антиоксиданта ТФ-7 методом инверсионной вольтамперометрии // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89.
- Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс; пер. с англ. В.Л. Друць, О.Н. Королевой. М.: Мир, 1991. С. 481.
- Брегерова И.А., Косолапова В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: текущее состояние и перспективы. *Progress of Physiological Science.* 2012;43(1):75-94. (In Russ.)
- Neha K., Haider M., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;178:687-704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
- Belousov Yu.B., Gurevich K.G. (2005). Clinical Pharmacokinetics. The Practice of Drug Dosing. Moscow. 288 p. (In Russ.)
- Kholodov L.E., Yakovlev V.P. (1985). Clinical Pharmacokinetics. Moscow. 464 p. (In Russ.)
- Siraj K., Rehman M.U., Khan M.Z.I. et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant therapeutic evaluation of phytochemicals from different parts of *Dodonaea viscosa* Jacq. *Front. Chem.* 2023;1:1268949. DOI: 10.3389/fchem.2023.1268949.
- Chernysheva G.A., Gurto R.V., Khazanov V.A. et al. Pharmacokinetics of thiophane upon intragastric administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2010;44(4):7-10. DOI: 10.1007/s11094-010-0424-7.
- Mukundwi W.T., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V. Development of a method for quantitative determination of the hydrophilic antioxidant TF-7 substance by stripping voltammetry. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2024;8(2):80-89. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-80-89.
- Dawson R., Elliott D., Elliott W., Jones K. (1991). Handbook of Biochemistry (Trans. from Engl. V.L. Drutsy, O.N. Koroleva). Moscow: Mir. P. 481. (In Russ.)

REFERENCES

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Лигостаев Александр Валерьевич – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-0317-6944.

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

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

Бухтояров Михаил Павлович – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-0345-4406.

ABOUT THE AUTHORS

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

Elena A. Ivanovskaya – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9338-5792.

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

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

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

Mikhail P. Bukhtoyarov – 5th-year Student, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0002-0345-4406.

Анализ клинико-демографического профиля пациентов с гнойным гидраденитом

С.С. Вадхава¹, С. Тивари², С. Агравал³

¹Медицинский институт Раипура, Раипур, Чхаттисгарх, Индия

²Многопрофильная больница Ривы, Рива, Мадхья-Прадеш, Индия

³Институт медицинских наук им. Б.П. Койрала, Дхаран, Непал

АННОТАЦИЯ

Введение. Гнойный гидраденит (ГГ) – хроническое воспалительное заболевание, вызванное нарушением функционирования потовых желез, с ремиттирующим типом течения. Это очень тяжелое кожное заболевание, которое крайне негативно влияет на повседневную жизнь больного.

Цель. Проанализировать клинико-демографический профиль пациентов с ГГ.

Материалы и методы. Изучались клинико-демографические показатели, потенциальные факторы риска и терапевтические стратегии (медикаментозные, хирургические и комбинированные) у 200 пациентов с ГГ. Используя количественный метод исследования и пакет программ SPSS версии 27, провели корреляционный, частотный, регрессионный и дисперсионный (ANOVA) анализы данных, полученных в ходе опроса, проведенного в изучаемой когорте больных ГГ.

Результаты. Выявлена выраженная связь между тяжестью ГГ и клиническими характеристиками (длительность заболевания, госпитализации и сопутствующая патология), а также менее выраженные ассоциации между тяжестью ГГ и потенциальными факторами риска (психологическими, генетическими и образом жизни). Показано, что терапевтические стратегии оказывают значительное влияние на облегчение симптомов заболевания.

Заключение. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о необходимости понимания важности клинико-демографических характеристик пациентов с ГГ и применения индивидуализированного подхода при их лечении.

Ключевые слова: гнойный гидраденит, клинико-демографический профиль, генетическая предрасположенность, тяжесть.

Образец цитирования: Вадхава С.С., Тивари С., Агравал С. Анализ клинико-демографического профиля пациентов с гнойным гидраденитом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):46-60. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-46-60

Analysis of demographic and clinical profiles of patients with hidradenitis suppurativa

S.S. Wadhawa¹, S. Tiwari², S. Agrawal³

¹Raipur Institute of Medical Sciences, Raipur, Chhattisgarh, India

²Reewa Multispecialty Clinic, Reewa, Madhya Pradesh, India

³B.P. Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepal

ABSTRACT

Introduction. Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disorder of sweat glands marked by alternating periods of improvement and flare-ups. It is a serious skin condition that profoundly affects well-being of individuals with HS.

Поступила в редакцию 25.06.2025
Прошла рецензирование 29.07.2025
Принята к публикации 22.08.2025

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

Received 25.06.2025
Revised 29.07.2025
Accepted 22.08.2025

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

Aim. To analyze demographic and clinical profiles of patients with HS.

Materials and methods. The demographic and clinical profiles of 200 HS patients were analyzed, potential key risk factors were identified, and treatment patterns, including medical, surgical, and combination therapies, were examined. Using a quantitative approach and SPSS version 27, statistical analyses (correlation, frequency, regression, and ANOVA) of data obtained during a standard survey were conducted.

Results. A strong association between the HS severity and clinical characteristics (HS duration, hospitalization and comorbidities), as well as potential risk factors (psychological, genetic and lifestyle influences) were determined. Also, it was shown that patterns of treatment significantly affect the symptom management and quality of life.

Conclusion. The findings underscore the need for a comprehensive understanding of demographics and clinical profiles in HS and using tailored treatment approaches to improve outcomes and quality of life of HS patients.

Keywords: hidradenitis suppurativa, demographic, clinical characteristics, genetic predispositions, severity.

Citation example: Wadhawa S.S., Tiwari S., Agrawal S. Analysis of demographic and clinical profiles of patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):46-60. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-46-60

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Общие сведения

Гнойный гидраденит (ГГ) – хроническое, рецидивирующее и инвалидизирующее воспалительное заболевание, причиняющее значительные страдания больному [1]. Это очень тяжелое кожное заболевание, которое крайне негативно влияет на благополучие человека [2–4]. Клинически ГГ проявляется развитием поражений кожи в подмышечных ямках, паховой и анальной областях, приводящим к образованию болезненных узлов, абсцессов, свищевых ходов и рубцов [5]. В настоящее время ГГ считается воспалительным кожным заболеванием, вызванным воспалением волосистых фолликулов с выраженной болезненной симптоматикой [6]. ГГ ассоциирован с наличием метаболического синдрома, сердечно-сосудистой и ревматической патологии, которые в совокупности также могут оказывать влияние на повседневную жизнь пациента и риск смерти. ГГ характеризуется развитием крайне болезненных поражений, таких как абсцессы [7], гноящиеся свищевые ходы [8] и узелки, расположенные в глубоко в коже. Поражения обычно возникают в интертригинозных областях – перианальной, паховой и подмышечной.

Симптомы, вызванные ГГ, нередко хорошо заметны окружающим, что вызывает дискомфорт у больного, приводит к социальной изоляции и развитию стрессового расстройства. Для пациента ГГ часто ассоциирован с образованием и выделением гноя, неприятным запахом и болью, что негативно влияет на его повседневную активность и психоэмоциональное состояние. Рубцы и воспалительные поражения также

1. INTRODUCTION

1.1. Background of the Study

Hidradenitis suppurativa (HS) is a persistent, recurring and incapacitating inflammatory condition associated with significant suffering [1]. It is a serious inflammatory skin disorder that profoundly affects well-being of individuals with HS [2–4]. Clinically, the sores often develop in the armpits, around the anus, and in the groin area, leading to painful lumps, abscesses, tunnels, or scars [5]. Also, it is commonly known as inflammatory skin disease categorized by the inflammation of hair follicles manifesting painful effects [6]. HS has been linked to metabolic syndrome, heart conditions, and rheumatic disorders, all of which can impact a person's well-being and risk of mortality. This condition is categorized by painful lesion, which comprises abscesses [7], draining sinus tracts [8] and deep-seated nodules. These lesions mainly appear in intertriginous areas such as perianal regions, groins and axillae.

HS causes visible symptoms that lead to discomfort, social isolation, and emotional distress. Patients often experience drainage, odor, and pain, which impact daily life and mental health. Scarring and inflammation also limit mobility and clothing choices [9].

The pathogenesis of HS is multifactorial and complex [10]. It includes follicular occlusion which triggers secondary infections after inflammation. Several factors contribute to this process, such as hormonal influences, obesity and smoking, genetic predispositions [11], and environmental triggers.

Psychological aspects such as depression and anxiety also have play an important role in exacer-

ограничивают двигательную активность и выбор одежды у больных ГГ [9].

Патогенез ГГ достаточно сложен и до конца не ясен [10]. Одно из ключевых его звеньев – окклюзия фолликула, приводящая к развитию вторичной инфекции и воспаления. Этому способствуют различные факторы, в числе которых гормональные нарушения, ожирение, курение, генетическая предрасположенность [11] и неблагоприятные влияния окружающей среды.

Нарушения психоэмоциональной сферы, такие как депрессия и тревожность, также играют значительную роль в бремени ГГ для пациентов [12]. Сложность и вариабельность ГГ требует от лечащего врача применения индивидуализированного подхода к пациенту по причине широкой вариативности симптомов этой патологии – от слабо выраженных до очень грозных, приводящих к инвалидизации пациента. Нездоровы образ жизни, например курение, осложняет лечение пациентов с ГГ и снижает качество их жизни [13].

В настоящее время отмечается достаточно широкий спектр стратегий терапии ГГ. Это и системные препараты, и хирургическое лечение, и местные лекарственные средства, цель которых – устранение гноящихся абсцессов и удаление пораженных тканей [14]. Следует отметить, что эффективность лечения ГГ также значительно варьирует, что определяется наличием сопутствующей патологии, тяжестью заболевания и ответом конкретного пациента на терапию. Эти различия подчеркивают важность понимания роли клинико-демографических характеристик пациентов с ГГ для повышения эффективности терапии данной патологии.

Сложности, сопутствующие терапии ГГ – неправильно выбранная стратегия лечения, низкая осведомленность врачей о данной патологии, поздняя диагностика и т.д. – способствуют более тяжелому течению заболевания [15]. Стигматизация, сопровождающая кожные заболевания, приводит к расстройствам эмоциональной сферы, развитию депрессии, тревожности, что еще более осложняет состояние больных ГГ. Знание неблагоприятных факторов – триггеров ГГ (рис. 1) (курение, употребление алкоголя и нездоровое питание) чрезвычайно важно для выбора эффективного плана лечения.

Таким образом, цель настоящего исследования заключается в изучении клинико-демографического профиля пациентов с ГГ, что, в свою очередь, будет способствовать повышению эффективности терапии людей, страдающих

bating the state of HS and the patient [12]. The complexity and variability of HS require healthcare providers to adopt a holistic approach, as symptoms can range from mild to severely debilitating. The unfavorable life style factors such as smoking complicate the HS management and contribute to a decrease in the quality of life [13].

Current treatment choices for HS are different and involve a range of therapies. These available options include systemic medications, surgical intervention and topical treatment intended to remove the draining abscesses and affected tissues [14]. Moreover, the effectiveness of these treatments can vary significantly among patients because of these differences in comorbid conditions, disease severity, and responses to therapy. These differences emphasize the significance of understanding the role of demographic and clinical profiles of HS patients to inform effective management practices.

Challenges like inadequate treatment, low awareness of doctors, and delayed diagnosis contribute to ongoing complications for people with HS [15]. Stigma surrounding skin diseases tends to cause emotional distress, as depression and anxiety further compound the issues of individuals with HS. Knowing what factors (Fig.1) cause or trigger HS such as smoking, alcohol consumption, and an unhealthy diet is critical in developing effective, personalized treatment plans.

Hence, the present study aims to investigate demographic and clinical profiles in HS patients and, thereby, ultimately enhance care for those affected by this challenging condition. This overview highlights both clinical characteristics of HS and its wider implications for patient well-being and reinforcing the necessity for targeted study efforts in this area.

1.2. Significance of the Study

The study's examination of demographic and clinical profiles in HS patients is crucial for understanding this chronic inflammatory skin disorder. HS causes painful, recurrent abscesses that lead to significant distress. Despite its prevalence, HS is often underdiagnosed, resulting in inadequate treatment. Identifying demographic factors helps target at-risk populations and guide public health interventions. This study can improve patient outcomes by informing better resource allocation and treatment strategies.

1.3. Problem Identification

Previous studies have described the clinical features and epidemiology of HS, but detailed

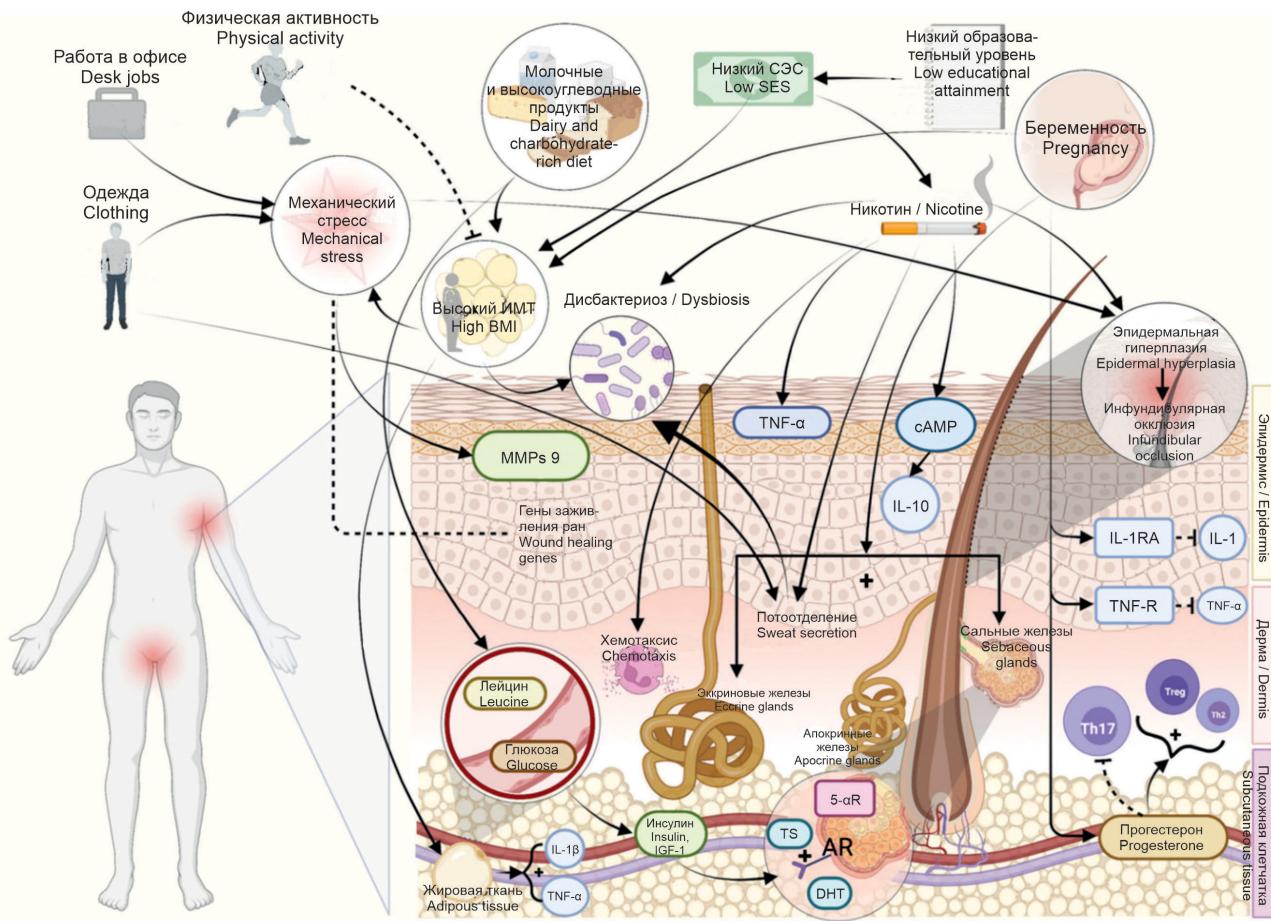


Рис. 1. Факторы, способствующие развитию гнойного гидраденита [16]

(СЭС – социально-экономический статус; ИМТ – индекс массы тела; MMPs – матриксные металлопротеазы; TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа; TNF-R – рецептор фактора некроза опухоли; cAMP – циклический аденоzin монофосфат; IL – интерлейкин; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; AR – андрогеновый receptor; TS – тестостерон; DHT – дигидротестостерон; 5- α R – 5- α редуктаза; IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина-1)

Fig. 1. Trigger factors of hidradenitis supparativa [16]

(SES – socioeconomic status; BMI – body mass index; MMPs – matrix metalloproteinases; TNF- α – tumor necrosis factor alpha; TNF-R – tumor necrosis factor receptor; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; IL – interleukin; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; AR – androgen receptor; TS – testosterone; DHT – dihydrotestosterone; 5- α R – 5- α reductase; IL-1RA – interleukin 1 receptor antagonist)

этим тяжелым заболеванием. Наше исследование посвящено анализу как клинико-демографических характеристик больных ГГ, так и их связи с качеством жизни пациентов данной группы. Полагаем, что значимость темы потребует проведения новых исследований.

1.2. Значимость исследования

Изучение клинико-демографического профиля пациентов с ГГ является крайне важным для понимания этиопатогенеза этого хронического воспалительного заболевания кожи. Оно сопровождается болезненными, рецидивирующими абсцессами, что неминуемо ведет к расстройствам

demographic data reflecting population diversity are lacking. Limited research exists on risk factors for the disease onset and severity such as high body mass index (BMI), smoking, psychological influences, and genetics. This study aims to fill these gaps by examining demographics, clinical features, treatment patterns, and risk factors, ultimately improving understanding and management of HS.

1.4. Research Objective

The current study emphasizes to analyse demographic and clinical profiles of patients with HS. The study objectives are listed below:

психоэмоциональной сферы. Несмотря на достаточную распространенность в популяции, ГГ нередко остается нераспознанным, что приводит к неэффективности назначаемой терапии. Выявление демографических характеристик может помочь определить группы риска по этому заболеванию в популяции, что будет способствовать улучшению диагностики и лечения данной патологии. Таким образом, настоящее исследование позволит улучшить исходы больных ГГ и понимание того, куда должны быть направлены ресурсы системы здравоохранения и какие терапевтические стратегии наиболее эффективны.

1.3. Проблема идентификации

Проведенные ранее исследования освещали клинические особенности пациентов с ГГ и эпидемиологию самого заболевания, но данные о демографических характеристиках, отражающие разнородность популяции, пораженной этим недугом, в литературе отсутствуют. Есть довольно ограниченные сведения о влиянии ряда факторов – индекса массы тела (ИМТ), курения, психоэмоционального состояния и генетической предрасположенности – на симптоматику дебюта ГГ и его тяжесть. В связи с этим целью нашего исследования было заполнить имеющиеся пробелы путем изучения клинико-демографических характеристик, стратегий лечения и факторов риска у пациентов с ГГ, чтобы лучше понимать природу заболевания и, следовательно, более эффективно лечить больных с этой патологией.

1.4. Цели исследования

Настоящее исследование имело следующие цели:

- изучить демографический профиль пациентов с ГГ;
- изучить клинический профиль пациентов с ГГ;
- оценить влияние факторов риска (генетической предрасположенности, образа жизни и психоэмоционального фона) на тяжесть ГГ;
- оценить используемые стратегии лечения ГГ и их эффективность в повышении качества жизни больных и облегчении симптомов болезни.

1.5. Гипотезы исследования

Гипотеза 1

Г1: Есть значительные различия в демографическом профиле пациентов с ГГ.

- To examine the demographic characteristics of patients with HS.
- To evaluate the clinical characteristics of patients with HS.
- To investigate potential risk factors such as genetic predispositions, lifestyle and psychological factors in association with severity of HS.
- To assess treatment patterns among HS patients utilized and their effectiveness in improving quality of life and managing symptoms.

1.5. Research Hypotheses

The research hypotheses are given below:

Hypothesis 1

H1: There are significant differences in the demographic characteristics among patients with HS.

H1_o: There are no significant differences in the demographic characteristics among patients with HS.

Hypothesis 2

H2: There are significant associations between clinical characteristics and severity of HS.

H2_o: There are no significant associations between clinical characteristics and severity of HS.

Hypothesis 3

H3: There are significant relationships between potential risk factors and severity of HS.

H3_o: There are no significant relationships between potential risk factors and severity of HS.

Hypothesis 4

H4: There is a significant effect of HS treatment patterns and their effectiveness on managing symptoms and quality of life.

H4_o: There is no significant effect of HS treatment patterns and their effectiveness on managing symptoms and quality of life.

1.6. Paper Organisation

The study is organized in the subsequent structure in which section 1 offers particularized introduction concerning HS among patients. Also, it clarifies the importance of research. Section 2 illustrates the methodology pursued in the present research. In Section 3, the results executed in the current research are indicated. In Section 4, the results of the analysis held among patients suffering from HS condition are discussed, as well as the present study's result remains deliberated with existing studies. Finally, Section 5 presents brief inferences concerning the current study reflected in future recommendations.

Г1_о: Нет значительных различий в демографическом профиле пациентов с ГГ.

Гипотеза 2

Г2: Есть тесная связь между клиническими характеристиками пациентов с ГГ и тяжестью заболевания.

Г2_о: Нет тесной связи между клиническими характеристиками пациентов с ГГ и тяжестью заболевания.

Гипотеза 3

Г3: Есть тесная связь между потенциальными факторами риска и тяжестью ГГ.

Г3_о: Нет тесной связи между потенциальными факторами риска и тяжестью ГГ.

Гипотеза 4

Г4: Стратегии лечения ГГ и их эффективность оказывают значительное влияние на облегчение симптомов заболевания и улучшение качества жизни больных.

Г4_о: Стратегии лечения ГГ и их эффективность не оказывают значительного влияния на облегчение симптомов заболевания и улучшение качества жизни больных

1.6. Структура статьи

Раздел 1 представляет собой введение и включает общие сведения о самой патологии и характеризует в целом страдающих ею больных, а также рассматривает, в силу каких причин настоящее исследование является важным. Раздел 2 посвящен методологии исследования. Результаты представлены в разделе 3. В разделе 4 обсуждаются полученные результаты и соотносятся с данными, полученными в ходе других исследований. Раздел 5 – выводы, сделанные на основании результатов проведенного исследования, и рекомендации по ведению больных ГГ.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования дает общее представление о процедурах и инструментах, которые использовались для сбора данных, необходимых для проведения исследования. Применение системного подхода обеспечивает получение надежных и достоверных результатов благодаря выбору именно тех методов, которые позволяют ответить на поставленные в исследовании вопросы [17]. Для анализа мы использовали количественный подход, предполагающий статистическую оценку собранных и категоризированных числовых данных и, как следствие, объективность ответов на вопросы, поставленные

2. METHODOLOGY

2.1. Research Design

The research design outlines the procedures and tools used to collect data for this study. A systematic approach ensures reliable and valid results by selecting appropriate methods to address the research questions [17]. The research design outlines the overall framework of the study. This study uses a quantitative approach, collecting and analyzing numerical data through statistical methods to answer research questions objectively. The quantitative approach executes the survey method [18] to gather primary data with support of a questionnaire on basis of study variables and demands to implement the analysis [19].

2.2. Study Area

The study is conducted among patients suffering from HS condition, who are whole-hearted in the contribution of the survey. It supports for beneficial implementation of the present study and survey led to support respondents. The study specifically focused on people who have experienced this challenging condition in order to understand and analyze demographic and clinical profiles of patients with HS. This enhances the importance of the study and efficient data collection.

2.3. Sample Size and Population

The sample size to be finalized after suitable analysis with an intention of obtaining precise as well generalized outcome. The gathered valuable data for the quantitative method aid in the sample size selection which helps to verify study objectives [20]. The study incorporated 200 respondents for quantitative evaluation which included marketing executives in order to know and understand the demographic and clinical profiles of patients with HS.

2.4. Sampling Techniques

Sampling methods help in ensuring that the data are obtained from a given group of interest and not from the entire accessible population [21]. Purposive sampling was utilized to pick participants who suited the goals of the research. Consequently, data gathering was restricted to people who were not only willing but also able to offer true and quantifiable responses. The employment of proper sampling techniques assists in selecting participants that are congruent with the research goals. In addition, these methods assist researchers in being able to distinguish between patterns within the data [22].

исследователями. Количественный подход предполагает использования метода опроса [18] для сбора первичных данных с помощью анкеты, составленной на основе выбранных для этой цели переменных и требований к анализу полученных данных [19].

2.2. Контингент исследования

В исследовании приняли участие лица, страдавшие ГГ, чьи характеристики полностью отвечали целям исследования, что облегчало выполнение работы и обеспечивало эффективную обратную связь от респондентов. Контингентом исследования были именно люди, в полной мере испытавшие всю тяжесть симптомов ГГ, что было важно для понимания и интерпретации клинико-демографических характеристик пациентов с ГГ. Это обстоятельство, как нам представляется, подчеркивало значимость исследования и способствовало получению достоверных данных.

2.3. Объем выборки

Объем выборки устанавливается в соответствии с результатами предварительного анализа, проведенного с целью выбора необходимого количества респондентов для получения достоверных результатов в целом. Известно, что данные, полученные при применении количественного метода исследования и в принятом для исследования объеме, позволяют верифицировать выдвинутые гипотезы [20]. Объем выборки нашего исследования составил 200 респондентов, что, согласно предварительному анализу, было достаточно для достижения поставленных целей.

2.4. Методика отбора респондентов

Корректная методика отбора позволяет получить надежные данные именно по целевой группе респондентов [21]. Целевой отбор применяется для рекрутования участников, отвечающих целям, поставленным в конкретном исследовании. Следовательно, мы получаем сведения только от респондентов, которые не просто хотят, но и могут дать надежные и достоверные ответы на вопросы, поставленные в анкете. Кроме того, выбранная методика позволила нам на следующих этапах выявить и интерпретировать тренды исследования [22].

2.5. Сбор данных

Сбор данных – значимый этап работы, влияющий на достоверность полученных результатов

2.5. Data Collection

Data collection process is a prominent stage in the research that impacts the worth of achieving results through minimizing the possible errors that could occur in the course of research [23]. In the current study of ours, data are gathered from individuals afflicted with HS condition with the assistance of the standard questionnaire to measure the demographic and clinical profiles of the patients with HS.

2.6. Data Analysis

Quantitative research approach is referred to as systematic phenomenon by gathering data and executing computation, statistical and mathematical methods [24]. This approach is applied to collect data from respondents and categorize the findings to targeted population [25]. The finding of the quantitative method in the numerical form, and those numbers are interpreted to determine the suitable conclusion for the findings. The quantitative information realized through the structured questionnaire is analyzed by SPSS software tool. The data obtained are transferred into MS-Excel sheet for transparent study variables.

Fig. 2 illustrates the process implemented in the current study for the quantitative analysis of data by means of SPSS software where study variables are identified and interpreted.

3. RESULTS

3.1. Statistical Analysis

200 patients suffering from HS condition were considered as the contributors for the current research survey. The demographic particulars of the participants are illustrated in Table 1.

Hypothesis 1

Frequency analysis. This analysis is performed to identify the quantity of occurrence of particular variables and determine the predication reliability.

Table 1 shows that HS patients vary significantly by age, gender, marital status, education, employment status, location, and income level. Most are younger adults (especially 26–35), with a slight female majority. Many are married and have at least an undergraduate degree. Employment status is diverse, with many students and unemployed, which may affect healthcare access. Most live in urban areas. Income data shows many report “not applicable” due to being students, retired, or unemployed, and most others earn below 50 000 per month.

Hence, **H1: There are significant differences in the demographic characteristics among patients with HS** is verified from the above analysis.

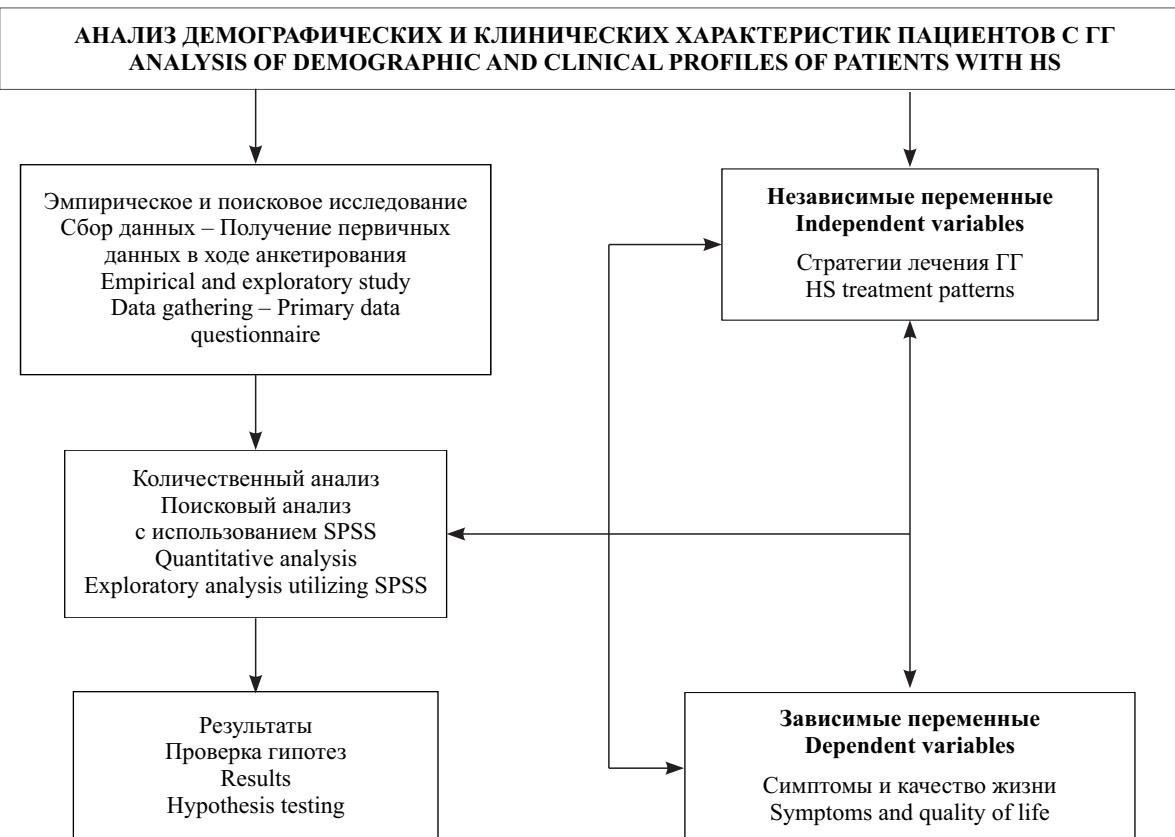


Рис. 2. Дизайн исследования (ГГ – гнойный гидраденит)
Fig. 2. Research design (HS – hidradenitis suppurativa)

путем минимизации ошибок, которые могут возникать в ходе проведения исследования [23]. Для анализа собирались данные о респондентах, страдавших ГГ, путем заполнения стандартизированной анкеты.

2.6. Анализ данных

Применение количественного подхода в исследовании предполагает выявление систематических, закономерных явлений в ходе сбора и обработки данных и их последующей интерпретации с использованием статистических и математических методов [24]. Этот подход применяется для сбора и категоризации полученных от целевой группы сведений [25]. Полученные результаты, представленные в виде числовых данных, интерпретировались и затем формулировались выводы. Количественные показатели, полученные в ходе заполнения стандартизированной анкеты, анализировались средствами пакета программ SPSS. Затем полученные данные загружались в MS-Excel для идентификации переменных.

Hypothesis 2

Correlation – bivariate. The correlation test determines if a numerically significant linear and strong association exists among two considered continuous variables [26]. Subsequently, the present study implemented Pearson's correlation (PC) to examine the association among clinical characteristic and HS.

Table 2 demonstrates the association between diagnosed duration and severity of HS. The correlation test performed reveals the connotation between the patients diagnosed with HS, their comorbidities, treatment history (ever required to hospitalize), and severity of HS in their health status. The value attained for p is less than 0,05 and positive 1 as correlation value. Hence, there is an association between clinical characteristic and severity of HS, since diagnosed duration of HS offers important information regarding the disease's severity, as well as history of being hospitalized before and comorbidities of HS patients.

Hence, **H2: There are significant associations among clinical characteristics and severity of HS** is verified from the above correlation analysis.

На рис. 2 показан процесс, реализованный в настоящем исследовании для количественного анализа данных с помощью программного обеспечения SPSS, при котором переменные исследования идентифицируются и интерпретируются.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Статистический анализ

В настоящем исследовании приняли участие 200 пациентов с ГГ. Демографические характеристики участников представлены в табл. 1.

Гипотеза 1

Частотный анализ. Этот анализ проводится для определения частоты встречаемости опреде-

Hypothesis 3

Regression. Regression analysis is a method commonly used for analysing the relationship between the dependent and independent variable of the study [27]. This technique supports in examining the association between risk factors and severity of HS.

Independent variable (predictor): psychological conditions, family history of HS, and dietary habits.

Dependent variable: severity of HS.

The outcomes presented in Table 3 illustrate the association between potential risk factors and the severity of HS showing a significant value 0,00.

Hence, **H3: There are significant relationships between potential risk factors and**

Таблица 1. Демографические характеристики респондентов
Table 1. Demographic profiles

Характеристика Demographic factor		Количество респондентов Number of respondents	Частота (%) Frequency (%)
Возраст (лет) Age (in years)	18–25 26–35 36–60 старше 60 / Above 60	62 74 52 12	31 37 26 6
Пол Gender	Мужской / Male Женский / Female	92 108	46 54
Семейное положение Marital status	Холост/ не замужем Single Женат/замужем Married Разведен(а)/вдовец(а) Divorced/widowed	46 126 28	23 63 14
Образование Qualification	Неполное среднее Less than high school Среднее/эквивалентный аттестат High school/diploma equivalent Высшее (бакалавриат) Undergraduate Высшее (аспирантура) Postgraduate PhD/докторантурा PhD/Doctorate	22 36 108 24 10	11 18 54 12 5
Занятость Employment status	Студент / Student Полная / Full time Частичная / Part time Пенсионер / Retired Безработный / Unemployed	66 60 20 14 40	33 30 10 7 20
Место проживания Location	Город / Urban Пригород / Suburban Сельская местность / Rural	94 72 34	47 36 17
Ежемесячный доход (рублей) Monthly income (rupees)	ниже 25 000 / Below 25 000 25 000–50 000 51 000–75 000 76 000–100 000 Более 100 000 / Above 100 000 Не установлено / Not applicable	19 23 16 16 6 120	9.5 11.5 8 8 3 60

ленных переменных и надежности выводов в целом.

Табл. 1 показывает, что пациенты с ГГ значительно различаются по возрасту, полу, семейному положению, образованию, занятости, месту жительства и уровню дохода. Большинство из них – молодые люди (чаще в возрасте 26–35 лет), с небольшим преобладанием женщин. Многие состоят в браке и имеют как минимум степень бакалавра. Уровень занятости неоднороден: многие – студенты и безработные, что может влиять на доступ к медицинской помощи. Большинство респондентов проживает в городах. Установить уровень дохода большинства респондентов не удалось, поскольку они студенты, пенсионеры или безработные, а остальные зарабатывают менее 50 000 рупий в месяц.

Таким образом, **Гипотеза 1: Есть значительные различия в демографическом профиле пациентов с ГГ** – подтверждается в ходе проведенного частотного анализа.

Гипотеза 2

Двумерная корреляция. Этот тест определяет наличие численно значимой линейной и сильной связи между двумя рассматриваемыми непрерывными переменными [26]. Поэтому в настоящем исследовании мы использовали корреляционный анализ. Ниже мы применяем корреляцию Пирсона для изучения связи между клиническими характеристиками и тяжестью ГГ.

Таблица 2. Корреляционный анализ
Table 2. Correlations

Переменная		Тяжесть ГГ Severity of HS	Время с момента постановки диагноза Diagnosed duration	Госпитализация Hospitalization	Сопутствующие заболевания Comorbidities
Тяжесть ГГ Severity of HS	КП / РС S (2-сторонний) S. (2-tailed)	1 ,000	339 200	-,149 ,035 200	,247 ,000 200
	n	200	200	200	200
Время с момента постановки диагноза Diagnosed duration	КП / РС S (2-сторонний) S. (2-tailed)	,339 ,000	1 200	,446 -,000 200	,743 ,000 200
	n	200	200	200	200
Госпитализация Hospitalization	КП / РС S (2-сторонний) S. (2-tailed)	-,149 ,035 200	,446 -,000 200	1 -,000 200	,539 ,000 200
	n	200	200	200	200
Сопутствующие заболевания Comorbidities	КП / РС S (2-сторонний) S. (2-tailed)	,247 ,000 200	,743 -,000 200	,539 -,000 200	1 -,000 200
	n	200	200	200	200

Примечание. ГГ – гнойный гидраденит; КП – корреляция Пирсона; S. (2-сторонний) – двусторонний уровень значимости
Note. HS – hidradenitis supparativa; PC – Pearson's correlation.

severity of HS is verified from the above regression analysis.

Hypothesis 4

ANOVA. This test is applied for investigative the effect of the independent variable and study objective on dependent aspect while also evaluating variations [28]. The current study executed one-way ANOVA for finding the effect of HS treatment patterns on managing symptoms.

Independent variable: treatments previously received for HS.

Dependent variable: current treatment regimen in managing your HS symptom.

Table 4 illustrated the ANOVA test outcome which involved the HS treatment effect on managing symptoms and quality of life. The obtained *p* value 0,00 is significant and proves the effective impact of HS treatment such as oral medicines, topical treatment, biologics, surgical intervention, and combination therapies on managing HS symptoms. Thus, HS treatment patterns has effectiveness on managing symptoms and quality of life.

Hence, **H4: There is a significant effect of HS treatment patterns and their effectiveness on managing symptoms and quality of life** verified from the above ANOVA.

4. DISCUSSION

The study highlights significant differences in demographic and clinical profiles among HS patients,

В табл. 2 показана связь между длительностью ГГ и его тяжестью. Проведенный корреляционный анализ выявил определенные взаимосвязи между длительностью ГГ, сопутствующими заболеваниями, историей лечения (была ли необходимость госпитализации) и бременем заболевания для пациента. Наличие корреляции отражали значения $p < 0,05$ и коэффициент корреляции Пирсона +1. Следовательно, существуют определенные связи между клиническими характеристиками и тяжестью ГГ, т.е. такие характеристики, как давность постановки диагноза, наличие госпитализаций и сопутствующие заболевания представляют важные сведения для определения тяжести заболевания у пациентов с ГГ.

Таким образом, **Гипотеза 2: Есть тесная связь между клиническими характеристиками пациентов с ГГ и тяжестью заболевания** – подтверждается в ходе проведенного корреляционного анализа.

Гипотеза 3

Регрессионный анализ. Этот метод широко применяется для анализа взаимосвязей между зависимыми и независимыми переменными в исследовании [27]. Он позволяет изучить взаимосвязь между факторами риска и тяжестью ГГ.

Независимая переменными (предикторами) в проведенном нами регрессионном анализе (табл. 3) были: психологическое состояние, семейный анамнез ГГ, особенности питания, а зависимой переменной – тяжесть ГГ.

Результаты, представленные в табл. 3, демонстрируют наличие связи между потенциальными факторами риска клинических и тяжестью ГГ (достигнут значимый уровень 0,00).

Таким образом, **Гипотеза 3: Есть тесная связь между потенциальными факторами**

confirming associations between disease severity, clinical features, and potential risk factors. It also verifies the impact of treatment patterns on symptom management and quality of life. Statistical analysis demonstrated key associations and influences affecting HS patients.

The prevailing study [29], a Swedish registry-based study reported high levels of overweight, obesity, and smoking among pregnant HS women. Likewise, the current study investigates demographic and clinical characteristics of HS patients and reports lifestyle, psychological aspects, and genetic factors as primary determinants for disease severity. The existing study [30] examined psoriasis as comorbidity of HS. A significant association between psoriasis and HS was found. But the present study focuses on various comorbidities including psychological aspect, providing more comprehensive view of ways these conditions influence HS management.

In the conventional study [31], smoking, family history, and female sex were established as key risk factors for HS. Likewise, the current research investigates various patient populations, clinical presentations, and therapeutic approaches, combining these factors for detailed analysis. The existing study [32] investigates the frequency of comorbidities and their impact on disease severity. Findings indicated that various comorbidities especially metabolic syndrome can be associated with the disease. The present study explores comorbidities, their association with disease severity along with treatment history. In addition, impact of lifestyle factors such as dietary habits on severity of HS was found.

5. CONCLUSION

The study provides valuable insights into the demographic and clinical profiles of patients with HS, highlighting the diversity of those affected. Analysis of clinical characteristics reveals important associations that can be beneficial to targeted treatments.

Таблица 3. Регрессионный анализ
Table 3. Coefficients

Модель Model	Нестандартизованные коэффициенты Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты Standardized coefficients		
	B	STE	Beta	t	S
1 (Константа) / (Constant)	-1,852	,135		-13,719	,000
Психологическое состояние Psychological conditions	,211	,051	,200	4,126	,000
Семейный анамнез ГГ / Family history of HS	-,654	,054	-,650	-12,007	,000
Особенности питания / Dietary habits	1,627	,063	1,119	25,672	,000

Таблица 4. Дисперсионный анализ (ANOVA)
Table 4. ANOVA

	SOS	Df	ME²	F	S
Между группами / Between Groups	287,109	4	71,777	207,753	,000
Внутри групп / Within Groups	67,371	195	,345		
Всего / Total	354,480	199			

риска и тяжестью ГГ – подтверждается в ходе проведенного регрессионного анализа.

Гипотеза 4

Дисперсионный анализ (ANOVA). Дисперсионный анализ применяется для оценки влияния независимой переменной и цели исследования на зависимую переменную, а также для оценки вариаций [28]. Мы провели однофакторный дисперсионный анализ для определения влияния схем лечения на облегчение симптомов ГГ.

В табл. 4 представлены результаты дисперсионного анализа, позволившего оценить влияние терапии ГГ на облегчение симптомов ГГ и улучшение качества жизни. Независимой переменной было ранее полученное лечение по поводу ГГ, зависимой переменной – настоящая схема лечения ГГ. Полученное значение $p = 0,00$ является значимым и подтверждает эффективность схем ГГ, включавших пероральные препараты, местное лечение, биологические препараты, хирургическое лечение и комбинированную терапию. Таким образом, схемы лечения ГГ показали свою эффективность в облегчении симптомов заболевания и улучшении качества жизни.

Таким образом, **Гипотеза 4: Стратегии лечения ГГ и их эффективность оказывают значительное влияние на облегчение симптомов заболевания и повышение качества жизни больных** – подтверждается в ходе проведенного дисперсионного анализа.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило значительные различия в демографическом и клиническом профиле пациентов с ГГ, подтвердив наличие взаимосвязи между тяжестью заболевания, клиническими проявлениями и потенциальными факторами риска. Также было подтверждено влияние стратегий лечения на облегчение симптомов заболевания и повышение качества жизни. Статистический анализ выявил ключевые взаимосвязи и факторы, влияющие на течение ГГ в анализируемой когорте.

By examining risk factors such as psychological, genetic, and lifestyle influences, the study clarifies contributors to disease severity, supporting the development of personalized and preventive strategies. The findings also underscore the importance of tailored treatment approaches and their effectiveness in symptom management. In conclusion, the study recommends a comprehensive, individualized approach for healthcare providers to improve outcomes and quality of life for patients with HS.

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

В крупном шведском реестровом исследовании [29] сообщается о широкой распространенности (высоком уровне) избыточного веса, ожирения и курения среди беременных женщин с ГГ. Наше исследование, изучавшее демографические и клинические характеристики пациентов с ГГ, также подтвердило существенное влияние образа жизни, психологического состояния и генетических факторов как основных детерминант тяжести заболевания. R. Kjærsgaard Andersen et al. [30] изучали псориаз как заболевание, сопутствующее ГГ. Была установлена значимая связь между псориазом и ГГ. Однако в нашей работе мы рассматривали не только различные варианты коморбидности, но и психологическое состояние пациентов, что дает более полное представление о том, какие факторы влияют на течение и исходы ГГ.

В конвенциональной научной работе E. Özkar et al. [31] ключевыми факторами риска возникновения ГГ признаны курение, семейный анамнез ГГ и женский пол. Мы также изучали демографическую стратификацию пациентов, клинические проявления и терапевтические подходы, объединяя эти факторы для детального анализа. T.K.U. Uzunçakmak et al. [32] исследовали частоту сопутствующих заболеваний и их влияние на тяжесть ГГ. Результаты показали, что различная сопутствующая патология, особенно

метаболический синдром, может оказывать существенное влияние на тяжесть ГГ. Мы также изучали, как связана сопутствующая патология с тяжестью заболевания, равно как и предыдущее лечение, образ жизни и особенности питания как факторы, оказывающие влияние на тяжесть ГГ.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование предоставило важную информацию о демографическом и клиническом профиле пациентов с ГГ, показав неоднородность этой группы больных. Анализ клинических характеристик выявил важные взаимосвязи, которые могут быть использованы для разработки стратегий целенаправленной терапии. Изучая такие факторы риска, как психологиче-

ское состояние, семейный анамнез ГГ и образ жизни, исследование выявило факторы, влияющие на тяжесть заболевания, что способствует разработке персонализированных и профилактических стратегий лечения. Результаты также подчеркивают важность индивидуализированных схем лечения пациентов с ГГ и их эффективность в облегчении симптомов. Результаты, которые мы получили, позволяют рекомендовать медицинским работникам использование комплексного индивидуализированного подхода для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с ГГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gambichler T., Hessam S., Cramer P. et al. Complete blood collection-based systemic inflammation biomarkers for patients with hidradenitis suppurativa // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36(9):1593-1596. DOI: 10.1111/jdv.18175.
- Campbell C., Mayatra J.M., Neve A.J. et al. Inflammosomes: emerging therapeutic targets in hidradenitis suppurativa? // *Br. J. Dermatol.* 2024;191(5):670-679. DOI: 10.1093/bjd/ljae262.
- Collier E.K., Parvataneni R.K., Lowes M.A. et al. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(1):54-61. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.036.
- Sabat R., Jemec G.B., Matusiak Ł. et al. Hidradenitis suppurativa // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6(1):18. DOI: 10.1038/s41572-020-0149-1.
- Goldburg S.R., Strober B.E., Payette M.J. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(5):1045-1058. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.090.
- Amat-Samaranch V., Agut-Busquet E., Vilarrasa E., Puig L. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa // *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021;12:20406223211055920. DOI: 10.1177/20406223211055920.
- La Padula S., Pensato R., Pizza C. et al. The thoracodorsal artery perforator flap for the treatment of hidradenitis suppurativa of the axilla: A prospective comparative study // *Plast. Reconstr. Surg.* 2023;152(5):1105-1116. DOI: 10.1097/PRS.oooooooooooo00010435.
- Nguyen T.V., Damiani G., Orenstein L.A. et al. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(1):50-61. DOI: 10.1111/jdv.16677.
- Schneider-Burrus S., Kalus S., Fritz B. et al. The impact of hidradenitis suppurativa on professional life // *Br. J. Dermatol.* // 2023;188(1):122-130. DOI: 10.1093/bjd/ljac027.
- Wolk K., Join-Lambert O., Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa // *Br. J. Dermatol.* 2020;183(6):999-1010. DOI: 10.1111/bjd.19556.
- Gambichler T., Hessam S., Cramer P. et al. Complete blood collection-based systemic inflammation biomarkers for patients with hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36(9):1593-1596. DOI: 10.1111/jdv.18175.
- Campbell C., Mayatra J.M., Neve A.J. et al. Inflammosomes: emerging therapeutic targets in hidradenitis suppurativa? *Br. J. Dermatol.* 2024;191(5):670-679. DOI: 10.1093/bjd/ljae262.
- Collier E.K., Parvataneni R.K., Lowes M.A. et al. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(1):54-61. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.036.
- Sabat R., Jemec G.B., Matusiak Ł. et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6(1):18. DOI: 10.1038/s41572-020-0149-1.
- Goldburg S.R., Strober B.E., Payette M.J. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(5):1045-1058. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.090.
- Amat-Samaranch V., Agut-Busquet E., Vilarrasa E., Puig L. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021;12:20406223211055920. DOI: 10.1177/20406223211055920.
- La Padula S., Pensato R., Pizza C. et al. The thoracodorsal artery perforator flap for the treatment of hidradenitis suppurativa of the axilla: A prospective comparative study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2023;152(5):1105-1116. DOI: 10.1097/PRS.oooooooooooo00010435.
- Nguyen T.V., Damiani G., Orenstein L.A. et al. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(1):50-61. DOI: 10.1111/jdv.16677.
- Schneider-Burrus S., Kalus S., Fritz B. et al. The impact of hidradenitis suppurativa on professional life. *Br. J. Dermatol.* 2023;188(1):122-130. DOI: 10.1093/bjd/ljac027.
- Wolk K., Join-Lambert O., Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(6):999-1010. DOI: 10.1111/bjd.19556.

REFERENCES

11. Moltrasio C., Tricarico P.M., Romagnuolo M. et al. Hidradenitis suppurativa: a perspective on genetic factors involved in the disease // *Biomedicines*. 2022;10(8):2039. DOI: 10.3390/biomedicines10082039.
12. van Straalen K.R., Prens E.P., Gudjonsson J.E. Insights into hidradenitis suppurativa // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149(4):1150-1161. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.02.003.
13. Scala E., Cacciapuoti S., Garzorz-Stark N. et al. Hidradenitis suppurativa: where we are and where we are going // *Cells*. 2021;10(8):2094. DOI: 10.3390/cells10082094.
14. Krueger J.G., Frew J., Jemec G.B. et al. Hidradenitis suppurativa: new insights into disease mechanisms and an evolving treatment landscape // *British J. Dermatol.* 2024;190(2):149-162. DOI: 10.1093/bjd/ljad345.
15. Ballard K., Sathe N.S., Shuman V. *Hidradenitis Suppurativa*. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
16. Rosi E., Fastame M.T., Silvi G. et al. Hidradenitis suppurativa: the influence of gender, the importance of trigger factors and the implications for patient habits // *Biomedicines*. 2022;10(11):2973. DOI: 10.3390/biomedicines10112973.
17. Baur N. Linearity vs. circularity? On some common misconceptions on the differences in the research process in qualitative and quantitative research // *Frontiers Educ.* 2019;4:53. DOI: 10.3389/feduc.2019.00053.
18. Sürücü L., Maslakçı A. Validity and reliability in quantitative research // *Business Manag. Studies*. 2020;8(3):2694-2726. DOI: 10.15295/bmij.v8i3.1540.
19. Mohajan H.K. Quantitative research: A successful investigation in natural and social sciences // *J. Econom. Develop. Environ. People*. 2021;9(4):50-79. DOI: 10.26458/jedep.v9i4.679.
20. Lakens D. Sample size justification // *Collabra: Psychology*. 2022;8(1):33267. DOI: 10.1525/collabra.33267.
21. Stratton S.J. Population research: convenience sampling strategies // *Prehosp. Disaster Med.* 2021;36(4):373-374. DOI: 10.1017/S1049023X21000649.
22. Sreekumar D. What is quantitative research? Definition, methods, types, and examples. 2023. URL: researcher.life/blog/article/what-is-quantitative-research-types-and-examples/#What_is_quantitative_research12 (дата обращения: 10.10.2025).
23. 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.
24. Jung Y.M. Data analysis in quantitative research // Liamputong P. *Handbook of Research Methods in Health Social Sciences*. Singapore: Springer Singapore, 2019.
25. Dzwigol H. (2020). Innovation in marketing research: quantitative and qualitative analysis // *Market. Manag. Innov.* 2020. DOI: 10.21272/mmi.2020.1-10.
26. Nelson K., Christopher F., Milton N. Teach yourself SPSS and STATA // *Int. J. Acad. Pedagog. Res.* 2022;6(7):84-122.
27. Astivia O.L., Zumbo B.D. Heteroskedasticity in multiple regression analysis: What it is, How to detect it
11. Moltrasio C., Tricarico P.M., Romagnuolo M. et al. Hidradenitis suppurativa: a perspective on genetic factors involved in the disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):2039. DOI: 10.3390/biomedicines10082039.
12. van Straalen K.R., Prens E.P., Gudjonsson J.E. Insights into hidradenitis suppurativa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149(4):1150-1161. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.02.003.
13. Scala E., Cacciapuoti S., Garzorz-Stark N. et al. Hidradenitis suppurativa: where we are and where we are going. *Cells*. 2021;10(8):2094. DOI: 10.3390/cells10082094.
14. Krueger J.G., Frew J., Jemec G.B. et al. Hidradenitis suppurativa: new insights into disease mechanisms and an evolving treatment landscape. *British J. Dermatol.* 2024;190(2):149-162. DOI: 10.1093/bjd/ljad345.
15. Ballard K., Sathe N.S., Shuman V. (2024). *Hidradenitis Suppurativa*. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing.
16. Rosi E., Fastame M.T., Silvi G. et al. Hidradenitis suppurativa: the influence of gender, the importance of trigger factors and the implications for patient habits. *Biomedicines*. 2022;10(11):2973. DOI: 10.3390/biomedicines10112973.
17. Baur N. Linearity vs. circularity? On some common misconceptions on the differences in the research process in qualitative and quantitative research. *Frontiers Educ.* 2019;4:53. DOI: 10.3389/feduc.2019.00053.
18. Sürücü L., Maslakçı A. Validity and reliability in quantitative research. *Business Manag. Studies*. 2020;8(3):2694-2726. DOI: 10.15295/bmij.v8i3.1540.
19. Mohajan H.K. Quantitative research: A successful investigation in natural and social sciences. *J. Econom. Develop. Environ. People*. 2021;9(4):50-79. DOI: 10.26458/jedep.v9i4.679.
20. Lakens D. Sample size justification. *Collabra: Psychology*. 2022;8(1):33267. DOI: 10.1525/collabra.33267.
21. Stratton S.J. Population research: convenience sampling strategies. *Prehosp. Disaster Med.* 2021;36(4):373-374. DOI: 10.1017/S1049023X21000649.
22. Sreekumar D. What is quantitative research? Definition, methods, types, and examples. 2023. URL: researcher.life/blog/article/what-is-quantitative-research-types-and-examples/#What_is_quantitative_research12 (accessed 10.10.2025).
23. 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.
24. Jung Y.M. (2019). Data analysis in quantitative research // Liamputong P. *Handbook of Research Methods in Health Social Sciences*. Singapore: Springer Singapore.
25. Dzwigol H. (2020). Innovation in marketing research: quantitative and qualitative analysis. *Market. Manag. Innov.* 2020. DOI: 10.21272/mmi.2020.1-10.
26. Nelson K., Christopher F., Milton N. Teach yourself SPSS and STATA. *Int. J. Acad. Pedagog. Res.* 2022;6(7):84-122.
27. Astivia O.L., Zumbo B.D. Heteroskedasticity in multiple regression analysis: What it is, How to detect it and How to solve it with applications in R and SPSS. *Pract. Assess. Res. Eval.* 2019;24(1):1. DOI: 10.7275/q5xr-fr95.

- and How to solve it with applications in R and SPSS // Pract. Assess. Res. Eval. 2019;24(1):1. DOI: 10.7275/q5xr-fr95.
28. Juarros-Basterretxea J., Aonso-Diego G., Postigo Á. et al. Post-hoc tests in one-way ANOVA: The case for normal distribution // Methodology. 2024;20(2):e11721. DOI: 10.5964/meth.11721.
29. Killasli H., Sartorius K., Emtestam L., Svensson Å. 2020; Hidradenitis suppurativa in Sweden: A registry-based cross-sectional study of 13,538 patients // Dermatology. 2024;236(4):281-288. DOI: 10.1159/000505545.
30. Kjærsgaard Andersen R., Saunte S.K., Jemec G.B.E., Saunte D.M. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa // Int. J. Dermatol. 2020;59(2):216-220. DOI: 10.1111/ijd.14651.
31. Özkur E., Karadağ A.S., Üstüner P. et al. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity // Clin. Exp. Dermatol. 2021;46(3):532-540. DOI: 10.1111/ced.14478.
32. Uzunçakmak T.K.U., Özçakır E.C., Aşkin Ö., Engin B. The frequency of comorbidities and their effects on disease severity in hidradenitis suppurativa // J. Turk. Acad. Dermatol. 2021;15(2):44-48. DOI: 10.4274/jtd.galenos.2021.25743.
28. Juarros-Basterretxea J., Aonso-Diego G., Postigo Á. et al. Post-hoc tests in one-way ANOVA: The case for normal distribution. *Methodology*. 2024;20(2):e11721. DOI: 10.5964/meth.11721.
29. Killasli H., Sartorius K., Emtestam L., Svensson Å. 2020; Hidradenitis suppurativa in Sweden: A registry-based cross-sectional study of 13,538 patients. *Dermatology*. 2024;236(4):281-288. DOI: 10.1159/000505545.
30. Kjærsgaard Andersen R., Saunte S.K., Jemec G.B.E., Saunte D.M. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *Int. J. Dermatol.* 2020;59(2):216-220. DOI: 10.1111/ijd.14651.
31. Özkur E., Karadağ A.S., Üstüner P. et al. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021;46(3):532-540. DOI: 10.1111/ced.14478.
32. Uzunçakmak T.K.U., Özçakır E.C., Aşkin Ö., Engin B. The frequency of comorbidities and their effects on disease severity in hidradenitis suppurativa. *J. Turk. Acad. Dermatol.* 2021;15(2):44-48. DOI: 10.4274/jtd.galenos.2021.25743.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2024 г. с выявлением предикторов тяжести

Я.С. Ульянова¹, П.Д. Урусова^{1,2}, Э.Ф. Аглединов³, В.В. Проворова², Е.И. Краснова²,
В.Г. Кузнецова², Л.Л. Позднякова¹

¹ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Ведение. Клещевой вирусный энцефалит (КЭ) – трансмиссивное заболевание, эндемичное для Новосибирской области (НСО). Заболеваемость КЭ на территории НСО превышает среднероссийские показатели в 2,7–5,8 раза. Несмотря на то, что инфекция является вакциноуправляемой, в НСО из года в год регистрируются летальные случаи. Для Западной Сибири характерна циркуляция сибирского подтипа вируса, характеризующегося течением с поражением ЦНС в 2/3 случаев, а в 20–30 % проявления носят очаговый характер с высоким риском летальности или стойкой инвалидизации.

Цель. Проанализировать случаи КЭ у пациентов ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1) г. Новосибирска и установить факторы, влияющие на форму и тяжесть течения заболевания у непривитых пациентов, а также предикторы раннего прогноза неблагоприятного тяжелого течения КЭ.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-эпидемиологические и лабораторные показатели у 68 больных с диагнозом КЭ, госпитализированных в ГИКБ № 1 в 2024 г. Лихорадочная форма зарегистрирована у 32 % пациентов, менингеальная – у 41,5 %, очаговые формы – у 26,5 %. Диагноз КЭ верифицирован обнаружением антител классов М и G к вирусу КЭ методом иммуноферментного анализа. У всех больных проведена интерпретация общего анализа крови (ОАК), биохимических маркеров воспаления, показателей ликвора, определялся уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ферритина в сыворотке крови и ликворе.

Результаты. Средний возраст больных лихорадочной формой составил $48 \pm 4,2$ года. У всех больных отмечался лихорадочно-интоксикационный синдром. В ОАК лейкоцитоз выявлен у 27,3 % больных, абсолютная лимфопения – у 36,3 %. Повышение С-реактивного белка (СРБ) обнаружено более чем у половины больных (54,5 %). Средний возраст больных менингеальной формой составил $50,3 \pm 5,4$ года. У большинства больных (86 %) заболевание протекало с фебрильной лихорадкой, у 4 пациентов отмечался субфебрилитет. В 93 % случаев выявлялся выраженный интоксикационный и общемозговой синдромы; в ликвограмме – плеоцитоз лимфоцитарного характера (83,3 %) – от 16 до 648 клеток (кл.)/мл. В ОАК у 57 % отмечался лейкоцитоз, абсолютная лимфопения – только у 14,3 % больных. Увеличение значений СРБ отмечалось у 13 чел., ферритина – только у 4 чел. Среди заболевших очаговыми формами КЭ преобладали мужчины (77,8 %), средний возраст $49,7 \pm 5,1$ года. У 61,1 % больных диагностирована менингоэнцефалополиомиелитическая форма КЭ, у остальных – менингоэнцефалитическая. Летальный исход констатирован у 3 пациентов. В ОАК у 89 % выявлен лейкоцитоз, абсолютная лимфопения – у 33 %. Уровень СРБ и ферритина был повышен лишь у половины больных. По результатам лумбальной пункции отмечался плеоцитоз – от 100 до 537 кл./мкл, в 27,8 % случаев – нейтрофильного характера. Уровень ИЛ-6 в ликворе был значительно повышен – до 600–800 пг/мл.

Заключение. У невакцинированных больных КЭ возраст, сроки обращения за медицинской помощью, уровень лейкоцитов, лимфопении, гематокрита в периферической крови, а также показатели СРБ не коррелировали с тяжестью заболевания. Длительность и высота лихорадки, а также уровень лейкоцитоза, ИЛ-6 в крови у пациентов без поражения и с поражением ЦНС достоверно отличались. Значения плеоцитоза были достоверно выше у пациентов с очаговыми формами КЭ. Выявлено повышение ИЛ-6 в ликворе при тяжелых формах, а также

Поступила в редакцию 14.05.2025
Прошла рецензирование 18.06.2025
Принята к публикации 01.08.2025

Автор, ответственный за переписку
Проворова Вероника Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

Received 14.05.2025
Revised 18.06.2025
Accepted 01.08.2025

Corresponding author
Veronika V. Provorova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prospr., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

прямая корреляционная связь с уровнем плеоцитоза, что наиболее достоверно отражает тяжесть процесса в ЦНС при КЭ и может быть предиктором неблагоприятного течения КЭ. Выявленное преобладание лиц мужского пола среди пациентов с очаговыми формами КЭ, а также поздняя сероконверсия у значительной доли больных – вопросы, требующие дальнейшего изучения на большей популяции пациентов.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, заболеваемость, клинические симптомы, диагностика, ликвор, ИЛ-6.

Образец цитирования: Ульянова Я.С., Урусова П.Д., Агледдинов Э.Ф., Проворова В.В., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Позднякова Л.Л. Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2024 г. с выявлением предикторов тяжести // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):61-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-61-79

Clinical and laboratory characteristics of tick-borne encephalitis in the Novosibirsk region in 2024 with identification of severity predictors

Ya.S. Ulyanova¹, P.D. Urusova^{1,2}, E.F. Agletdinov³, V.V. Provorova², E.I. Krasnova², V.G. Kuznetsova², L.L. Pozdnyakova¹

¹Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Vector-Best, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I ntroduction. Tick-borne encephalitis (TBE) is a transmissible disease endemic for the Novosibirsk region (NR). The incidence of TBE in the NR is 2,7–5,8 times higher than the Russian average. Despite the fact that the infection is vaccine-preventable, fatal cases are recorded in the NR year after year. Western Siberia is characterized by the circulation of the Siberian subtype of the virus, which affects the central nervous system (CNS) in two-thirds of cases, and in 20–30% of cases, manifestations are focal, with a high risk of mortality or permanent disability.

Aim. To analyze cases of TBE in patients of Novosibirsk City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 (CIDCH) and to establish factors influencing the form and severity of the disease in unvaccinated patients, as well as predictors of the early prognosis of unfavorable severe TBE.

M a terials and m ethods. Clinical, epidemiological, and laboratory data were analyzed in 68 patients diagnosed with TBE, hospitalized at CIDCH in 2024. Febrile TBE was recorded in 32% of patients, meningeal TBE – in 41,5%, and focal TBE – in 26,5%. The diagnosis of TBE was verified by detecting immunoglobulin M and G antibodies to the TBE virus using enzyme-linked immunosorbent assay. The results of a complete blood count (CBC), biochemistry for inflammatory markers, and cerebrospinal fluid analysis were estimated in all patients, as well as levels of serum and cerebrospinal fluid of interleukin-6 (IL-6) and ferritin were measured.

R esults. The average age of patients with the febrile form of TBE was $48 \pm 4,2$ years. All patients had fever and intoxication. The CBC showed leukocytosis in 27,3% of patients, and absolute lymphopenia in 36,3%. Elevated C-reactive protein (CRP) levels were found in more than half of patients (54,5%). The average age of patients with the meningeal form of TBE was $50,3 \pm 5,4$ years. The majority of patients (86%) had high fever, while low fever was observed in 4 patients. Severe intoxication and general cerebral syndromes were detected in 93% of cases; the cerebrospinal fluid analysis revealed lymphocytic pleocytosis in 83,3% of patients – from 16 to 648 cells/ml. Leukocytosis was found in 57% of cases, and absolute lymphopenia – in only 14,3% of patients. An increase in CRP values was observed in 13 people, and ferritin – in only 4 people. Among patients with focal forms of TBE, men predominated (77,8%); the average age was $49,7 \pm 5,1$ years. The meningoencephalo-poliomylitic form of TBE was diagnosed in 61,1% of patients, while the rest had the meningoencephalitic form of TBE. A fatal outcome was recorded in 3 patients. The CBC revealed leukocytosis in 89% of cases, and absolute lymphopenia in 33%. CRP and ferritin levels were elevated in only half of the patients. Lumbar puncture results revealed pleocytosis – from 100 to 537 cells/ μ l, neutrophilic in 27,8%. Cerebrospinal fluid IL-6 was significantly elevated – up to 600–800 pg/ml.

C onclusion. In unvaccinated patients with TBE, age, time limits for seeking medical care, leukocyte count, lymphopenia, peripheral blood hematocrit, and CRP levels did not correlate with disease severity. Duration and grade of fever, as well as leukocytosis and blood IL-6 levels differed significantly between patients without and with CNS involvement. Pleocytosis levels were significantly higher in patients with focal TBE. Increased cerebrospinal fluid IL-6 levels were observed in severe cases, as well as a direct correlation with pleocytosis levels, which most reliably reflects the severity of

CNS involvement in TBE and may predict an unfavorable course of TBE. The identified predominance of males among patients with focal TBE, as well as late seroconversion in a significant proportion of patients, require further study in a larger patient population.

Keywords: tick-borne encephalitis, incidence, clinical symptoms, diagnostics, cerebrospinal fluid, IL-6.

Citation example: Ulyanova Ya.S., Urusova P.D., Agletdinov E.F., Provorova V.V., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Pozdnyakova L.L. Clinical and laboratory characteristics of tick-borne encephalitis in the Novosibirsk region in 2024 with identification of severity predictors. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):61-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-61-79

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой вирусный энцефалит (КЭ) – заболевание, характеризующееся преимущественно трансмиссионным путем передачи в результате присасывания или наползания клеща, реже – алиментарным, вследствие употребления молока инфицированных коз или коров [1]. Принципиальные различия в масштабах, общей картине болезни, структуре и ее клинических вариантах даже в территориально близких и тем более отдаленных друг от друга природных очагах, например в Новосибирской, Томской областях и на Дальнем Востоке, определяют необходимость регулярной аналитической работы и грамотного динамического учета клинико-эпидемиологических и генетических данных именно в своем регионе как главного источника оперативной информации для принятия согласованных решений по профилактике и диагностике КЭ [2–8].

Новосибирская область (НСО) – регион, эндемичный по КЭ [9]. Ежегодно заболеваемость варьирует: от 3,08 на 100 тыс. населения в 2024 г. до 7,82 в 2013 г. с волнообразными подъемами и спадами в зависимости от уровня среднемесячной температуры воздуха и влажности – показателей, влияющих на активность клещей, а также от вирусопорности клещей – ежегодно меняющейся от минимальной – 0,8 % в 2017 г. до максимальной – 2,65 % в 2009 г. и превышает таковую в Российской Федерации от 2,7 раза (в 2024 г. – 1,13 на 100 тыс. населения) до 5,8 раза (в 2013 г. – 1,33 на 100 тыс. населения) [10]. В 2024 г. в НСО отмечалось снижение заболеваемости КЭ в 1,9 раза по сравнению с предыдущим годом (5,94 на 100 тыс. населения).

По данным Иркутского научно-исследовательского противочумного института, для Западной Сибири характерна циркуляция сибирского подтипа вируса КЭ [11, 12]. У 2/3 пациентов заболевание протекает с поражением центральной нервной системы (ЦНС), а у 20–30 % проявления

INTRODUCTION

Tick-borne encephalitis (TBE) is a disease characterized primarily by transmission via tick bites or tick crawling, and, less commonly, by alimentary transmission, through the consumption of milk from infected goats or cows [1]. Fundamental differences in the scale, overall presentation of the disease, structure, and clinical variants, even in geographically close and, especially, distant natural foci, such as those in the Novosibirsk and Tomsk regions and the Far East, necessitate regular analytical work and competent dynamic recording of clinical, epidemiological, and genetic data specifically in the specific region as the primary source of latest information for making coordinated decisions on the prevention and diagnosis of TBE [2–8].

Novosibirsk region (NR) is a region endemic for TBE [9]. The incidence rate varies annually: from 3,08 per 100 000 in 2024 to 7,82 in 2013, with wave-like rises and falls depending on the average monthly air temperature and humidity, which affect the activity of ticks, as well as on the infection rate of ticks, which changes annually from a minimum of 0,8% in 2017 to a maximum of 2,65% in 2009, and exceeds that in the Russian Federation by 2,7 times (in 2024 – 1,13 per 100 000 population) to 5,8 times (in 2013 – 1,33 per 100 000 population) [10]. In 2024, the incidence of TBE in the NR decreased by 1,9 times compared to the previous year (5,94 per 100 000).

According to the Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, the Siberian subtype of the TBE virus is characteristic of Western Siberia [11, 12]. In 2/3 of patients, the disease occurs with the central nervous system (CNS) involvement, and in 20–30% of cases, manifestations are focal in nature with a high risk of mortality or persistent disability in meningoencephalitic and meningoencephalo-poliomielitic forms of TBE. Despite the fact that TBE is a vaccine-preventable infection, TBE mortality is recorded in the NR each and every year – from 1,1% in 2009 to 4,2% in 2023 [9]. It is known

носят очаговый характер с высоким риском летальности или стойкой инвалидизации при менингоэнцефалитической и менингоэнцефалополиомиелитической формах. Несмотря на то, что КЭ является вакциноуправляемой инфекцией, в НСО из года в год регистрируется летальность от данного заболевания – от 1,1 % в 2009 г. до 4,2 % в 2023 г. [9]. Известно, что формы с поражением ЦНС развиваются преимущественно у непривитых людей. Частота их возникновения не зависит от наличия или отсутствия пассивной иммунизации противоклещевым иммуноглобулином с профилактической целью. Но, несмотря на доступность вакцинации в НСО, охват прививками населения Новосибирска и НСО в 2024 г. оставался низким (61 %) [9].

В настоящее время рядом авторов проанализированы предикторы тяжелых форм КЭ [13]. На основании современных данных инфекционисты выделяют следующие ключевые предикторы тяжелого течения КЭ, подтвержденные клиническими исследованиями и эпидемиологическими наблюдениями:

1. Лабораторные маркеры:

1) повышенные значения интерлейкина-6 (ИЛ-6) в ликворе: уровень ИЛ-6 >400 пг/мл коррелирует с тяжелым нейровоспалением. При очаговых формах медиана ИЛ-6 достигает 560,4 пг/мл (против 1,5 пг/мл при лихорадочной форме), а его прямая связь с плеоцитозом подтверждает роль в прогнозировании осложнений [14];

2) выраженное снижение числа Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD25), NK- и NKT-клеток, уменьшение концентраций IFN α , а также значимое повышение содержания цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , IFN α , IFN γ) [14];

3) отсутствие IgG и высокий титр IgM в первой сыворотке: более чем у половины пациентов с очаговыми формами при первичном обследовании не определялись IgG к вирусу КЭ, что указывает на позднюю сероконверсию и высокий риск неблагоприятного исхода [14–16];

4) лейкоцитоз в периферической крови: уровень лейкоцитов более 12×10^9 л ассоциирован с поражением ЦНС [15, 16].

2. Клинические и неврологические показатели:

1) высота и длительность лихорадки: температура >39 °С, сохраняющаяся >7 дней, характерна для очаговых форм (против 38 °С при лихорадочной форме) [15];

2) плеоцитоз в ликворе: количество клеток >500 в 1 мкл – предиктор очагового поражения. При

таких формах с CNS-инвовлением преобладают преимущественно в невакцинированных людях. Их частота не зависит от наличия или отсутствия пассивной иммунизации противоклещевым иммуноглобулином для профилактики. Однако, несмотря на доступность вакцинации в НСО, охват прививками населения Новосибирска и НСО в 2024 г. оставался низким (61 %) [9].

В настоящее время ряд авторов проанализировали предикторы тяжелых форм КЭ [13]. На основании современных данных инфекционисты выделяют следующие ключевые предикторы тяжелого течения КЭ, подтвержденные клиническими исследованиями и эпидемиологическими наблюдениями:

1. Laboratory markers:

1) elevated levels of cerebrospinal fluid interleukin-6 (IL-6): IL-6 >400 pg/ml correlate with severe neuroinflammation. In focal forms, the median of IL-6 reaches 560,4 pg/ml (versus 1,5 pg/ml in febrile forms), and its direct relationship with pleocytosis confirms the role in predicting complications [14];

2) a marked decrease in T-lymphocyte count (CD3, CD4, CD8, CD25), NK and NKT cells, a decrease in the IFN α level, as well as a significant increase in the concentration of cytokines (IL-8, IL-1 β , IFN α , IFN γ) [14];

3) absence of IgG and high titer of IgM in the first serum sample: in more than half of the patients with focal TBE, IgG to the TBE virus was not detected during the initial examination, which indicates late seroconversion and a high risk of an unfavorable outcome [14–16];

4) peripheral blood leukocytosis: leukocyte count of more than 12×10^9 l is associated with CNS involvement [15, 16].

2. Clinical and neurological parameters:

1) grade and duration of fever: body temperature >39 °С for more than 7 days is typical for focal forms (versus 38 °С in febrile forms) [15];

2) cerebrospinal fluid pleocytosis: >500 cells/ μ l is a predictor of focal lesions. In meningeal TBE, the median is 225 cells/ μ l, in focal one – more than 500 cells/ μ l [15, 17];

3) early neurological symptoms: paresis of cranial nerves, bulbar palsy, disorders of consciousness (confusion – Glasgow coma scale scores of 14) [13].

Epidemiological and demographic factors:

1) mixed infections: the combination of TBE with Lyme borreliosis (detected in 40% of patients in endemic areas) aggravates the course of the disease. Characteristic symptoms include high fever, arthralgia, and Bannwarth syndrome [17];

2) late seeking medical care: hospitalization after the 4th day of illness increases the risk of complications [15];

менингеальной форме медиана – 225 кл./мкл, при очаговой – более 500 кл./мкл [15, 17];

3) ранние неврологические симптомы: парезы черепно-мозговых нервов, бульбарный синдром, нарушения сознания (оглушение <14 баллов по шкале Глазго) [13].

Эпидемиологические и демографические факторы:

1) микст-инфекции: сочетание КЭ с клещевым боррелиозом (КБ) (выявляется у 40 % больных в эндемичных зонах) утяжеляет течение. Характерны пиретическая лихорадка, артриты, синдром Баннварта [17];

2) позднее обращение за помощью: госпитализация позже 4-го дня болезни увеличивает риск осложнений [15];

3) пол и возраст: мужчины составляют большинство больных очаговыми формами. Летальность выше у лиц старше 50 лет [13, 15, 18–20].

4. Коморбидность и иммунный статус:

1) отказ от вакцинации: 100 % летальных случаев в 2024 г. зарегистрированы у непривитых. Охват вакцинацией в эндемичных районах остается низким [15];

2) иммунодефицитные состояния: ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, прием иммуносупрессоров. У пациентов с ВИЧ-инфекцией очаговые формы КЭ протекают с летальностью >30 % [20];

3) хронические соматические заболевания: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, ишемическая болезнь сердца [13, 19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать случаи КЭ у пациентов ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1) (Новосибирск) и установить факторы, влияющие на форму заболевания и тяжесть течения у непривитых пациентов, а также предикторы раннего прогноза неблагоприятного тяжелого течения клещевого энцефалита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эпидемическом сезоне 2024 г. в ГИКБ № 1 госпитализированы по поводу КЭ 68 чел., из них с лихорадочной формой – 22 чел. (32 %), с менингеальной – 28 чел. (41,5 %), с очаговыми формами – 18 чел. (26,5 %) (рис. 1).

Мужчины составили 60,3 %, женщины – 39,7 %. В первые 3 дня болезни поступили 23 чел. (33,8 %), с 4-х по 10-е сутки – 23 чел. (33,8 %), позднее поступление наблюдалось у 22 больных

3) пол и возраст: мужчины составляют большинство больных очаговыми формами. Летальность выше у лиц старше 50 лет [13, 15, 18–20].

4. Коморбидность и иммунный статус:

1) отказ от вакцинации: 100 % летальных случаев в 2024 г. зарегистрированы у непривитых. Охват вакцинацией в эндемичных районах остается низким [15];

2) иммунодефицитные состояния: ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, прием иммуносупрессоров. У пациентов с ВИЧ-инфекцией очаговые формы КЭ протекают с летальностью >30 % [20];

3) хронические соматические заболевания: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, ишемическая болезнь сердца [13, 19].

AIM OF THE RESEARCH

To analyze cases of TBE in patients hospitalized in Novosibirsk City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 (CIDCH) and to establish factors influencing the form of the disease and its severity in unvaccinated patients, as well as predictors of the early prognosis of unfavorable severe TBE.

MATERIALS AND METHODS

In the 2024 epidemic season, 68 people were hospitalized with TBE in the CIDCH, including 22 people (32%) with the febrile form, 28 (41,5%) – with the meningeal form, and 18 (26,5%) – with focal forms (Fig. 1).

Men accounted for 60,3%, women – 39,7%. In the first 3 days of the disease, 23 patients (33,8%) were admitted, from the 4th to the 10th day – 23 patients (33,8%), late admission was observed in 22 patients (32,4%). The diagnosis of TBE in all patients was verified by the detection of IgM and IgG antibodies to the TBE virus. The results of a complete blood count (CBC), biochemistry for inflammatory markers – C-reactive protein (CRP) and ferritin were analyzed in all patients. In patients with CNS involvement, as well as with the febrile form and meningeal signs, cerebrospinal fluid parameters were analyzed. The level of blood and cerebrospinal fluid IL-6 was determined. Detection of anti-TBE virus IgM and IgG, as well as CRP, blood ferritin, serum and cerebrospinal fluid IL-6 values was carried out by solid-phase enzyme immunoassay using the reagent kits “VectoVKE-IgM”, “VectoVKE-IgG”, “CRP-IFA-BEST highly sensitive”, “Ferritin-IFA-BEST”, “Interleukin-6-IFA-BEST” (Vector-Best, Russia) with assessment of the results on a semi-automatic “Real R” photometer (Vector-Best-Baltika, Russia). Quantification of the CBC parameters was performed on an automatic hematology analyzer Mindray 6200. Blood sampling for IL-6 measurement was carried out simultane-

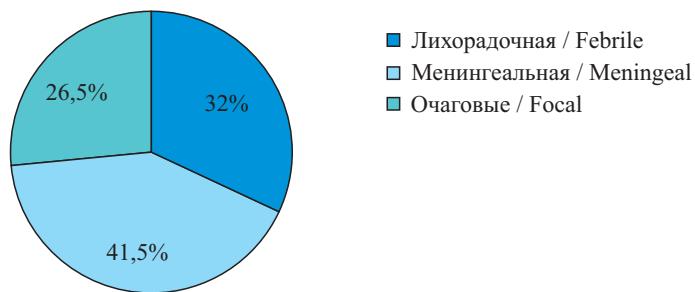


Рис. 1. Доля различных форм клещевого энцефалита у пациентов, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу № 1 г. Новосибирска

Fig. 1. The proportion of various forms of tick-borne encephalitis in patients hospitalized in the City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

(32,4 %). Диагноз КЭ у всех пациентов верифицирован обнаружением антител класса IgM и IgG к вирусу КЭ. У всех больных проведена интерпретация общего анализа крови (ОАК), биохимических маркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. У пациентов с поражением ЦНС, а также с лихорадочной формой при наличии менингизма анализировались показатели ликвора. Проводилось определение уровня ИЛ-6 в крови и ликворе. Выявление IgM, IgG к вирусу КЭ, исследование уровня СРБ, ферритина в крови, ИЛ-6 в сыворотке крови и ликворе проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов «ВектоВКЭ-IgM», «ВектоВКЭ-IgG», «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный», «Ферритин-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» производства компании АО «Вектор-Бест» (Россия) с оценкой результатов на полуавтоматическом вертикальном фотометре «Реал Р» (АО «Вектор-Бест-Балтика», Россия). Определение показателей ОАК выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray 6200. Забор крови для определения ИЛ-6 осуществлялся одновременно с проведением лумбальной пункции в день поступления вне зависимости от наличия или отсутствия плеоцитоза.

Дополнительно всем больным методом иммуноферментного анализа в сроки после 14 дней госпитализации проводилось обследование на КБ – в 100 % случаев был получен отрицательный результат.

Среди заболевших КЭ был 1 вакцинированный пациент с лихорадочной формой заболевания. Противоклещевой иммуноглобулин получали с профилактической целью 11 больных: 6 чел. с лихорадочной формой (27,3 %), 2 – с менингеальной (7,1 %), 3 – с очаговыми формами (16,7 %), в 1 случае заболевание закончилось летальным исходом.

ously with a lumbar puncture on the day of admission, regardless of presence / absence of pleocytosis.

Additionally, all patients were tested for Lyme borreliosis using enzyme immunoassay after 14 days of hospitalization. In 100% of cases, a negative result was obtained.

Among the patients with TBE, there was one vaccinated patient with the febrile form of the disease. Eleven patients were vaccinated with anti-tick antibodies for preventive purposes: 6 patients – with the febrile form (27,3%), 2 – with the meningeal form (7,1%), and 3 patients – with focal forms (16,7%). One patient deceased.

Statistical analysis of the data was performed in JASP (Windows 11) using the Mann-Whitney *U* test, Spearman correlation analysis, and the chi-squared test.

RESULTS AND DISCUSSION

The average age of patients with the *febrile form* was $48 \pm 4,2$ years, including 12 women (54,5%) and 10 men (45,5%). Seven patients (32%) were admitted within the first 3 days of illness, 7 patients (32%) – from the 3rd to the 10th day, and 8 patients (36%) – from the 11th to the 31st day.

Throughout the hospitalization time, the body temperature varied from normal to 40°C in 3 patients. In 9 patients, duration of fever did not exceed 5 days, in 3 patients it exceeded 2 weeks, with the maximum febrile period being 20 days. The most common complaints of patients were headache and asthenia (73%); less common were dizziness (32%), nausea (23%), and myalgias (13.6%).

In the CBC, leukocytosis was found in 6 patients (27,3%), and the values did not exceed $12,7 \times 10^9/l$. Absolute lymphopenia from 0,14 to $1,26 \times 10^9/l$ was revealed in 8 patients (36,3%). The values of the absolute peripheral blood leukocyte and lymphocyte counts in patients with febrile TBE did not correlate with each other ($r = 0,355, p > 0,05$).

Статистический анализ данных проводился в программе JASP (в Windows 11) с использованием *U* критерия Манна – Уитни, корреляционного анализа Спирмена и критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных *лихорадочной формой* составил $48 \pm 4,2$ года, среди них женщин было 12 (54,5 %), мужчин – 10 (45,5 %). Поступили в первые 3 дня болезни 7 пациентов (32 %), с 3-го по 10-й день – 7 (32 %), с 11-го по 31-й день болезни – 8 пациентов (36 %).

Температура тела варьировала от нормальной на протяжении всех дней госпитализации у 3 больных до 40°C . У 9 больных длительность лихорадочного синдрома не превышала 5 дней; у 3 – превышала 2 нед, максимальная продолжительность лихорадочного периода составила 20 дней. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на головную боль и астенический синдром (73 %), реже беспокоили головокружение (32 %), тошнота (23 %), миалгии (13,6 %).

В ОАК лейкоцитоз выявлен у 6 больных (27,3 %) и не превышал $12,7 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютная лимфопения от $0,14$ до $1,26 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалась у 8 больных (36,3 %). Значения абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови пациентов с лихорадочной формой КЭ не коррелировали между собой ($r = 0,355$, $p > 0,05$).

Повышение гематокрита выше 40 % как факт токсикоэксикоза на фоне неадекватного возмещения водно-электролитных потерь в результате длительной фебрильной лихорадки выявлялось у 15 чел. (68 %). При этом также не отмечалась корреляция между показателями лейкоцитов и гематокрита в крови пациентов ($r = 0,029$, $p > 0,05$). Повышение СРБ обнаружено более чем у половины больных (54,5 %) и варьировало от 12,6 до 278 мг/л, не коррелируя ни с уровнем лейкоцитов в ОАК, ни со значениями гематокрита ($p > 0,05$). В динамике через 7–10 дней с момента госпитализации у всех пациентов показатель СРБ нормализовался или снизился до <10 мг/л.

Средний возраст больных *менингеальной формой* составил $50,3 \pm 5,4$ года. Среди заболевших преобладали мужчины – 17 (61 %). В первые 3 дня болезни поступили 8 чел. (28,5 %), 7 (25 %) – на 4–10-е сутки от начала заболевания и 13 больных (46,5 %) – на 11–27-е сутки.

У большинства больных (86 %) заболевание протекало с высокой лихорадкой, лишь у 4 пациентов отмечался субфебрилитет. Кратковременная лихорадка до 5 сут была у 6 больных (21,4 %),

An increase in hematocrit above 40% as a sign of toxicosis due to exsicosis due to inadequate compensation of long-term fever-induced water-electrolytic losses was detected in 15 patients (68%). Moreover, no correlation was observed between the blood leukocyte count and hematocrit in patients ($r = 0,029$, $p > 0,05$). An increase in CRP was found in more than half of the patients (54,5%) and ranged from 12,6 to 278 mg/l, not correlating with either the CBC leukocyte level, or with hematocrit values ($p > 0,05$). In dynamics, 7–10 days after hospitalization, the CRP level normalized or decreased to <10 mg/l in all patients.

The average age of patients with the *meningeal form* was $50,3 \pm 5,4$ years. Men predominated among those infected: 17 (61%). Eight patients (28,5%) were admitted within the first three days of illness, 7 patients (25%) – on days 4–10 from the disease onset, and 13 patients (46,5%) – on days 11–27.

Most patients (86%) experienced high fever, and only 4 patients had low fever. Short-term fever lasting up to 5 days was observed in 6 patients (21,4%), while in 11 patients (39%) it lasted for more than two weeks, with a maximum duration of up to 27 days. Headache was the most common complaint (93%); nausea (57%) and dizziness (53,5%) were more common than in the febrile form, while myalgias were rare (14,3%).

On the day of hospitalization, all patients underwent a diagnostic lumbar puncture, which revealed pleocytosis from 16 to 648 cells/ml. Lymphocytic pleocytosis was observed in 83,3% of cases. The level of pleocytosis did not depend on either the day from the disease onset, or duration of latent period ($p > 0,05$). According to the CBC, leukocytosis was in 16 patients (57%), absolute lymphopenia – only in 4 patients (14,3%). No significant correlation between the absolute count of leukocytes and lymphocytes in the CBC was found ($p > 0,05$).

The hematocrit level increased from 40 to 54,6% in 75% of patients. Increased CRP values were observed in 13 patients (46,4%), reaching a maximum of 46,8 mg/ml. Ferritin level was elevated in only 4 patients, and in patients with the meningeal form of TBE it did not correlate with values of CRP, leukocytosis, and pleocytosis ($p > 0,05$).

Focal forms of TBE developed in 18 patients: 7 (38,9%) had meningoencephalitic, and 11 (61,1%) meningoencephalo-poliomylitic form. Men predominated among these patients (14 (77,8%)). The average age was $49,7 \pm 5,1$ years. Eight patients (47,1%) were admitted on the 2nd–3rd day of illness, 9 (50%) – on the 4th–10th day, and only one (2,9%) – on the 14th day.

у 11 (39 %) она превышала две недели с максимальной длительностью до 27 дней. Наиболее часто (в 93 % случаев) пациенты жаловались на головную боль; чаще, чем при лихорадочной форме, – на тошноту (57 %), головокружение (53,5 %), редко беспокоили миалгии (14,3 %).

В день госпитализации всем пациентам проведена лумбальная пункция с диагностической целью, выявлен плеоцитоз от 16 до 648 клеток (кл.) в 1 мл. Лимфоцитарный характер плеоцитоза отмечался в 83,3 % случаях. Уровень плеоцитоза не зависел ни от дня с начала заболевания, ни от длительности инкубационного периода ($p > 0,05$). В ОАК лейкоцитоз выявлен у 16 пациентов (57 %), абсолютная лимфопения – только у 4 чел. (14,3 %). Достоверной взаимосвязи абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в ОАК не выявлено ($p > 0,05$).

Уровень гематокрита у 75 % больных повышался и достигал 40–54,6 %. Увеличение значений СРБ отмечалось у 13 чел. (46,4 %) – максимально до 46,8 мг/мл. Показатель ферритина оказался повышенным только у 4 чел., и его уровень у больных менингеальной формой КЭ не коррелировал со значениями СРБ, лейкоцитоза и плеоцитоза ($p > 0,05$).

Очаговые формы КЭ развились у 18 пациентов: у 7 (38,9 %) – менингоэнцефалитическая, у 11 (61,1 %) – менингоэнцефалополиомиелитическая. Среди заболевших преобладали мужчины – 14 (77,8 %). Средний возраст составил $49,7 \pm 5,1$ года. На 2–3-й день болезни поступили 8 чел. (47,1 %), с 4-го по 10-й день болезни – 9 (50 %), на 14-й день болезни – только один (2,9 %).

У всех пациентов наблюдался интоксикационный синдром в виде фебрильной, трудно купирующейся жаропонижающими средствами лихорадки от 38,5 до 40 °C продолжительностью до 5 дней у 5 пациентов (28 %), от 6 до 10 дней – у 7 (39 %), от 11 до 15 дней – у 4 (22 %). В одном случае отмечалось двухволновое течение заболевания с коротким лихорадочным периодом (3 дня) в первую волну и возобновлением лихорадочного синдрома на 7-й день болезни продолжительностью 10 дней. В одном случае длительность лихорадки установить не удалось. Всех больных беспокоила интенсивная головная боль, 8 чел. (47 %) предъявляли жалобы на тошноту, 6 (35 %) – на рвоту, 5 (29 %) – на миалгии. В одном случае жалобы выяснить не удалось, так как больной был доставлен в состоянии неврологического дефицита.

У 14 чел. (78 %) наблюдался атаксический синдром в виде головокружения, шаткости походки,

All patients had symptoms of intoxication and high fever, slow-relieving with antipyretic drugs, from 38,5 to 40°C, lasting up to 5 days in 5 patients (28%), from 6 to 10 days – in 7 (39%), and from 11 to 15 days – in 4 (22%). In one case, a two-wave course of the disease was noted with short-term fever (3 days) during the first wave and a recurrence of fever on the 7th day lasting 10 days. In one case, duration of fever could not be determined. All patients presented complaints of severe headache, nausea – 8 people (47%), vomiting – 6 (35%), and of myalgias – 5 people (29%). In one case, the complaints could not be clarified, since the patient was admitted in a state of neurological deficit.

Fourteen patients (78%) suffered ataxia with dizziness, unsteady gait, instability in the Romberg stance, and a negative finger-to-nose test. In 7 patients (39%), limb and tongue tremor, as well as nystagmus were noted. Nine patients (50%) showed signs of disordered consciousness as confusion (Glasgow coma scale (GCS) scores of 13–14). They were transferred from the emergency room to the intensive care unit (ICU). Seven of them (39%) were presented focal symptoms during the admission, such as proximal flaccid paresis of the upper and lower extremities; lesions of cranial nerves (CNs), i.e. bulbar palsy was noted in 8 patients (44,4%), palsy of facial nerves – in 4 patients (22%), oculomotor nerves palsy – in 4 patients (22%), and drooping neck – in 5 patients (28%). Nine patients (50%) were fully conscious on admission (GCS scores of 15), but 5 of them required transfer to the ICU within the first 24 hours of hospitalization due to the progression of neurological symptoms, such as increasing cerebral edema and development of pareses and paralyses. Four patients were also transferred to the ICU on the 5–6th day of hospitalization due to a slower progression of neurological symptoms. Mechanical ventilation was used in 8 of 18 patients (44,4%), including 2 patients transferred from other hospitals. The duration of stay on mechanical ventilation ranged from 9 to 20 days, with an average of 13 days.

In one case, mechanical ventilation was used for one day due to death of the patient with a competing underlying condition: Tick-borne encephalitis, meningoencephalitic form. Acute ischemic cerebral infarction in the left middle cerebral artery. Clinically, the disease manifested with neurological symptoms such as confusion, right-sided spastic hemiparesis, pseudobulbar palsy, and facial nerve paresis. The cerebrospinal fluid analysis revealed lymphocytic pleocytosis of 117 cells/μl; a diagnosis confirmed by ELISA detection of IgM and IgG to the TBE virus. Intravital neuroimaging did not reveal

неустойчивости в позе Ромберга и отрицательной пальценосовой пробы, у 7 пациентов (39 %) – трепор конечностей, языка, нистагм. У 9 больных (50 %) наблюдались признаки нарушения сознания в виде оглушения (13–14 баллов по шкале комы Глазго – ШКГ), из приемного покоя они госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У 7 из них (39 %) уже на приеме выявлена очаговая симптоматика в виде проксимальных вялых парезов верхних и нижних конечностей, поражения черепно-мозговых нервов (ЧМН) в виде бульбарного синдрома отмечены у 8 больных (44,4 %), VII пары ЧМН – у 4 человек (22 %), глазодвигательных нервов – у 4 (22 %), симптом свислой шеи – у 5 чел. (28 %). Девять больных (50 %) поступили в ясном сознании (15 баллов по ШКГ), но при этом пятыи из них в течение первых суток госпитализации потребовался перевод в ОРИТ в связи с прогрессированием неврологической симптоматики в виде нарастания отека мозга и появления парезов и параличей. Четверо пациентов также были переведены в ОРИТ на 5–6-е сутки госпитализации в связи с более медленным прогрессированием неврологической симптоматики. Протезирование дыхательной функции (искусственная вентиляция легких – ИВЛ) проводилось 8 больным из 18 (44,4 %), из них 2 пациента доставлены на ИВЛ при переводе из других стационаров. Длительность пребывания на ИВЛ составляла от 9 до 20 дней, в среднем 13 дней.

В одном случае аппаратное дыхание осуществлялось одни сутки в связи с досуточной летальностью больного с конкурирующим основным заболеванием: «Клещевой энцефалит, менинго-энцефалитическая форма. Острый ишемический инфаркт мозга в бассейне левой средней мозговой артерии». Клинически заболевание проявлялось неврологической симптоматикой в виде оглушения, правостороннего спастического гемипареза, псевдобульбарного синдрома и пареза лицевого нерва. При исследовании ликвора выявлен лимфоцитарный плеоцитоз 117 кл./мкл, диагноз подтвержден на основании выявления методом ИФА IgM и IgG к вирусу КЭ. При нейровизуализации очаг ишемии при жизни больного не был обнаружен, указанное осложнение подтверждено патанатомически.

Длительность пребывания в ОРИТ составила у пациентов с менингоэнцефалитической формой от 2 до 9 дней (в среднем $5,3 \pm 3,6$ дня), с менингоэнцефалополиомиелитической формой – от 7 до 49 дней (в среднем $16,9 \pm 12,2$ дня). Летальный исход констатирован у 3 пациентов: у одной боль-

исхемической лésии, and this complication was confirmed during postmortem study.

The duration of staying in the ICU ranged from 2 to 9 days (the mean $5,3 \pm 3,6$ days) for patients with the meningoencephalitic form, and from 7 to 49 days (the mean $16,9 \pm 12,2$ days) for those with the meningoencephalo-polio-myelitic form. A fatal outcome was recorded in 3 patients: one 74-year-old woman with the meningoencephalitic form and 2 patients with the meningoencephalo-polio-myelitic form, aged 38 and 44, consequently. The 44-year-old patient, in addition to TBE, was diagnosed with severe novel coronavirus infection with bilateral subtotal lung damage, as well as HIV infection (stage of secondary diseases 4A, remission) amid antiretroviral therapy (ART). The 38-year-old patient presented with severe neurological symptoms, including early onset (on the 3rd day of illness during outpatient treatment) of paresis of the neck muscles, facial nerve, and upper extremities, with rapid progression. Comorbidities were recorded in 13 patients (72%) with focal forms of TBE: 3 cases of HIV infection (stage of secondary diseases), two of whom were receiving ART; 1 case of bronchial asthma; 1 case of multiple sclerosis; and the remaining patients were diagnosed with combined pathology: type 2 diabetes mellitus, varying degrees of obesity, coronary artery disease, stable effort angina, post-infarction cardiovascular disease, chronic kidney disease, and hypertension. One female patient was transferred from the maternity hospital in the early postpartum period.

In the CBC, leukocytosis from $9,5$ to $16,4 \times 10^9/l$ was detected in 16 of 18 patients (89%). The leukocyte count did not depend on the duration of hospitalization. Absolute lymphopenia – less than $1,3 \times 10^3/ml$ was in 6 patients (33%). The majority of patients (14 patients (77,8%)) were admitted to the hospital with clinical and laboratory signs of exsiccosis, which was confirmed by an increase in hematocrit from 40 to 49%. However, the levels of biochemical markers of inflammation (CRP over 10 mg/l, ferritin over 280 ng/ml) were elevated in only half of the patients, and reached maximum values: CRP up to 78 mg/l, ferritin up to 500 ng/ml. Moreover, no correlation was found between the concentrations of biochemical markers of inflammation and the level of leukocytosis, pleocytosis in the cerebrospinal fluid, and duration of hospitalization.

The lumbar puncture revealed pleocytosis ranging from 100 to 537 cells/ μl , which also did not depend on the day of hospitalization. Only one patient, hospitalized on the second day of illness, had a pleocytosis of 16 cells/ μl . Neutrophilic pleocytosis was detected in 5 cases (27,8%).

ной 74 лет с менингоэнцефалитической формой и у 2 пациентов с менингоэнцефалополиомиелитической формой 38 и 44 лет. У пациента 44 лет, помимо КЭ, диагностированы новая коронавирусная инфекция тяжелой степени с двусторонним субтотальным поражением легких, а также ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний 4А в фазе ремиссии на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ). У пациента 38 лет отмечена тяжелая неврологическая симптоматика – раннее появление (на 3-е сутки заболевания на амбулаторном этапе) парезов мышц шеи, лицевого нерва и верхних конечностей – с быстрым прогрессированием. У 13 больных (72 %) очаговыми формами КЭ зарегистрированы коморбидные заболевания: в 3 случаях – ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, двое из которых получали АРВТ; в одном случае – бронхиальная астма, в одном случае – рассеянный склероз, у остальных пациентов диагностирована сочетанная патология: сахарный диабет 2-го типа, ожирение различной степени выраженности, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, хроническая болезнь почек, гипертоническая болезнь. Одна пациентка переведена из родильного дома в раннем послеродовом периоде.

В ОАК у 16 из 18 пациентов (89 %) выявлен лейкоцитоз от 9,5 до $16,4 \times 10^9/\text{л}$. Уровень лейкоцитов не зависел от сроков госпитализации. Абсолютная лимфопения – менее 1,3 тыс./мл обнаружена у 6 больных (33 %). Большинство пациентов (14 чел. – 77,8 %) поступили в стационар с клинико-лабораторными признаками токсикоэксикоза, что подтверждалось повышением гематокрита с 40 до 49 %, но при этом уровень биохимических маркеров воспаления (СРБ более 10 мг/л, ферритин более 280 нг/мл) был повышен лишь у половины больных и достигал максимальных значений: СРБ – до 78 мг/л, ферритин – до 500 нг/мл. При этом не обнаружено корреляции между значениями биохимических маркеров воспаления и уровнем лейкоцитоза, плеоцитоза в ликворе и сроками госпитализации.

По результатам лумбальной пункции отмечался плеоцитоз от 100 до 537 кл./мкл, который также не зависел от дня госпитализации. Лишь у одного пациента, госпитализированного на вторые сутки заболевания, плеоцитоз составил 16 кл./мкл. В 5 случаях (27,8 %) выявлен нейтрофильный характер плеоцитоза.

При проведении ИФА на наличие антител к вирусу КЭ у 12 из 18 больных (66,6 %) с очаговыми формами отмечался отрицательный

When performing ELISA for antibodies to the TBE virus, 12 of 18 patients (66,6%) with focal forms had a negative result in the first serum sample (absence of IgG), which subsequently became positive when repeated at intervals of 7–10 days. Meanwhile, IgM was detected in the first serum in all patients. This indicates late seroconversion and may predict an unfavorable severe course of TBE.

The average hospital stay for patients with focal forms was $22,8 \pm 11,4$ days, with a maximum of 49 days. Mortality rate in 2024 was 3,4%.

To identify early prognosis predictors, we analyzed various factors that could influence the form of the disease and its severity in unvaccinated patients.

The average age of patients with febrile, meningeal and focal forms did not differ significantly (Fig. 2).

Among patients with meningeal and focal forms, there was a predominance of men, while among patients with the febrile form – a slight predominance of women (Fig. 3).

The time from the disease onset to hospital admission did not influence the disease form. The minimal time of hospital admission was in patients with focal forms (5 ± 3 days), which was significantly less than in patients with the meningeal form (10 ± 8 days, $p = 0,025$).

The duration and grade of fever had significant differences in the groups of patients without and with CNS involvement, and did not differ in patients with meningeal and focal forms of TBE (Table 1).

Regarding the results of laboratory tests, significant differences in leukocyte levels in the CBC were observed only when comparing the groups of patients with the febrile form and those with CNS involvement. However, lymphopenia, hematocrit, and CRP levels did not differ significantly across all three groups (Table 2).

When analyzing the level of pleocytosis in the cerebrospinal fluid of patients with TBE, it was found that in patients with focal forms, leukocyte count was significantly higher than in patients with the meningeal form (Fig. 4).

The diagnosis of TBE was confirmed in all patients by detecting IgM antibodies using ELISA: in the first serum sample in 92,3% of cases and in 100% of cases in the second serum sample, collected 5–7 days apart. In 9 patients with the febrile form (41%) and 12 patients with focal forms (66,7%), IgG antibodies were not detected in the first serum sample. In patients with the meningeal form, IgG antibodies were not detected during the initial examination in only 2 patients (7,7%) (Fig. 5).

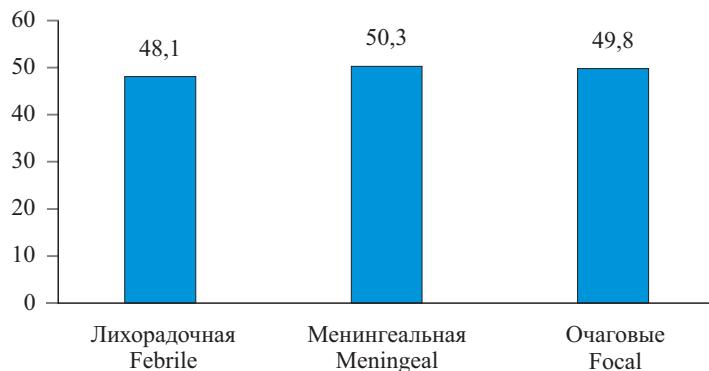


Рис. 2. Средний возраст пациентов с различными формами клещевого энцефалита
Fig. 2. Average age of patients with various forms of tick-borne encephalitis

результат в первой сыворотке (отсутствие IgG), который в дальнейшем при повторном исследовании с интервалом 7–10 дней становился положительным. При этом IgM выявлялись уже в первой сыворотке у всех больных. Это свидетельствует о поздней сероконверсии и может быть предиктором неблагоприятного тяжелого течения КЭ.

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов с очаговыми формами составила $22,8 \pm 11,4$ дня, максимально 49 дней. Летальность в 2024 г. находилась на уровне 3,4 %.

Для обнаружения предикторов раннего прогноза нами проанализированы различные факторы, которые могли повлиять на форму заболевания и тяжесть течения у непривитых пациентов.

Средний возраст больных лихорадочной, менингеальной и очаговыми формами достоверно не различался (рис. 2).

Среди больных менингеальной и очаговыми формами отмечалось преобладание мужчин, среди пациентов с лихорадочной формой незначительно преобладали женщины (рис. 3).

Сроки поступления больных в стационар не влияли на форму заболевания. Наименьшие сроки до поступления в стационар были у пациентов с очаговыми формами (5 ± 3 дня), что достоверно меньше, чем у пациентов с менингеальной формой (10 ± 8 дней, $p = 0,025$).

Длительность и высота лихорадки имели достоверные различия в группах пациентов без поражения и с поражением ЦНС и при этом не отличались у пациентов с менингеальными и очаговыми формами КЭ (табл. 1).

Что касается результатов лабораторной диагностики, то достоверность различий уровня лейкоцитов в ОАК наблюдалась только при сопо-

The prevalence of late seroconversion among patients with severe forms of TBE may predict an unfavorable course of the disease. However, late seroconversion in 41% of patients with mild febrile illness may contradict this finding and requires further study in a larger sample of patients.

Significant differences in blood IL-6 levels were obtained only when comparing patients with febrile and focal forms ($p = 0,015$) (Table 3, Fig. 6). However, a significant difference in cerebrospinal fluid IL-6 values was revealed in patients with febrile and meningeal, febrile and focal ($p < 0,001$), and meningeal and focal forms ($p = 0,05$) (Table 3, Fig. 7, 8).

In the group of patients with focal forms, patients with a significantly elevated IL-6 level – up to 600–800 pg/ml predominated, while in most patients with the meningeal form, cerebrospinal fluid IL-6 levels ranged from 0 to 400 pg/ml. In the majority of patients with the febrile form, cerebrospinal fluid IL-6 concentrations ranged from 0–2 pg/ml.

A direct correlation was found between pleocytosis indices and the level of cerebrospinal fluid IL-6 in groups of patients with meningeal and focal forms (Fig. 9).

CONCLUSION

The study performed allows us to draw the following conclusions:

1. The level of cerebrospinal fluid IL-6 is the most sensitive laboratory parameter reflecting the severity of neuroinflammation in TBE. Its concentration significantly increases in cases of CNS involvement (meningeal form: median 225,1 pg/ml; focal forms: median 560,4 pg/ml) compared to the febrile form (median 1,5 pg/ml) ($p < 0,001$). A direct correlation was found between the IL-6 level and cerebrospinal fluid pleocytosis. High cerebrospinal fluid IL-6 levels

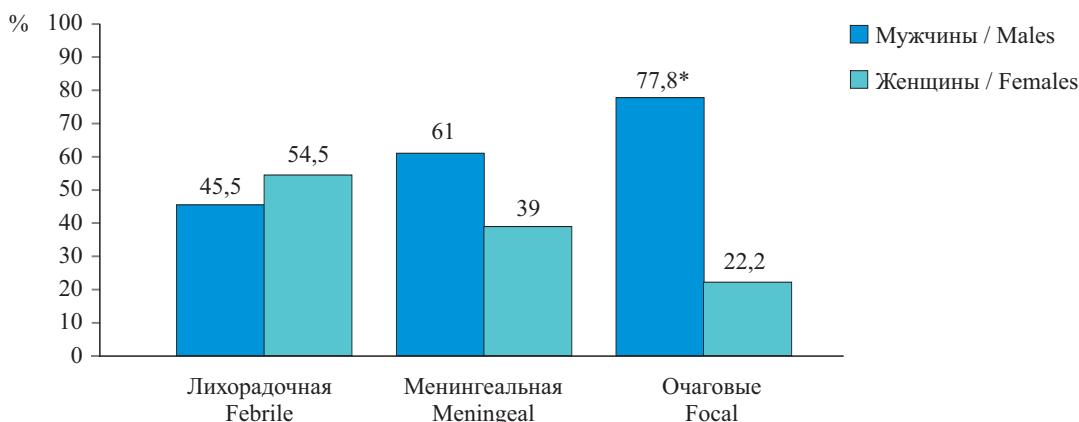


Рис. 3. Распределение больных с различными формами клещевого энцефалита по полу
(*различия между мужчинами и женщинами с лихорадочной и очаговыми формами клещевого энцефалита достоверны по критерию χ^2 при $p = 0,04$)

Fig. 3. Distribution of patients with different forms of tick-borne encephalitis by gender (*differences between men and women with febrile and focal forms of tick-borne encephalitis are significant according to the chi-squared test at $p = 0,04$)

ставлении групп больных с лихорадочной формой и формами с поражением ЦНС. При этом уровень лимфопения, гематокрита, СРБ не отличался достоверно во всех трех группах (табл. 2).

При анализе уровня плазмокартина в ликворе больных КЭ установлено, что у пациентов с очаговыми формами количество лейкоцитов было достоверно выше, чем у больных с менингейальной формой (рис. 4).

Диагноз КЭ подтвержден у всех пациентов выявлением антител класса IgM методом ИФА: уже в первой сыворотке крови в 92,3 % случаев и в 100 % – во второй сыворотке, взятой с интервалом 5–7 дней. У 9 больных лихорадочной формой (41 %) и 12 (66,7 %) очаговыми формами в первой сыворотке не определялись антитела класса IgG. У пациентов с менингейальной формой антитела класса IgG не выявлялись при первичном обследовании только у 2 пациентов (7,7 %) (рис. 5).

(>400 – 600 pg/ml) upon admission to hospital can serve as an early predictor of the risk of severe (focal) TBE, and requires enhanced monitoring and readiness for intensive care.

2. Late IgG seroconversion is a marker of a severe TBE course: the absence of IgG to the TBE virus (negative result) during the initial examination (first serum sample) is significantly more often associated with the development of focal forms (66,7% in the absence of IgG antibodies) and the febrile form (41% in the absence of IgG antibodies) than with the meningeal form (7,7% in the absence of IgG antibodies). Although this phenomenon also occurs in mild forms, late IgG seroconversion (especially in combination with neurological symptoms) is an important laboratory sign that increases alertness for a potentially severe course and requires repeated serological testing after 7–10 days.

3. Severe forms of TBE had the following clinical and laboratory features:

Таблица 1. Различия высоты и продолжительности лихорадки при различных формах КЭ
Table 1. Differences in the grade and duration of fever in different forms of TBE

Формы КЭ / TBE forms	Температура (интервальный размах) / Temperature (interval range)	Ме температуры, °C / Me of temperature, °C	Продолжительность лихорадки (интервальный размах) / Duration of fever (interval range)	Ме продолжительности лихорадки, дней / Me of duration of fever, days
Лихорадочная / Febrile	0,8	37,9	7	5
Менингейальная / Meningeal	1,05	38,8*	10	10*
Очаговые / Focal	0	39*	4,5	6,5

П р и м е ч а н и я . КЭ – клещевой энцефалит; Ме – медиана.

* Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при $p < 0,01$.

Н о т е с . ТБЕ – tick-borne encephalitis; Me – the median.

* The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at $p < 0,01$.

Таблица 2. Медиана лабораторных показателей при различных формах клещевого энцефалита

Показатели Parameters	Лихорадочная форма Febrile form	Менингеальная форма Meningeal form	Очаговые формы Focal forms
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	6,31 (3,14; 12,77)	9,76 (2,14; 15,34)*	13,08 (5,9; 16,7)*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{l}$	1,46 (0,14; 2,58)	1,79 (0,48; 4,75)	1,73 (0,49; 3,09)
Гематокрит, % Hematocrit, %	41,7 (25; 57,1)	43 (29; 54,3)	42,6 (26; 48,9)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	15,9 (0; 278,6)	8,9 (0; 133,9)	12,8 (0; 98,5)

* Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при $p < 0,01$.
The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at $p < 0,01$.

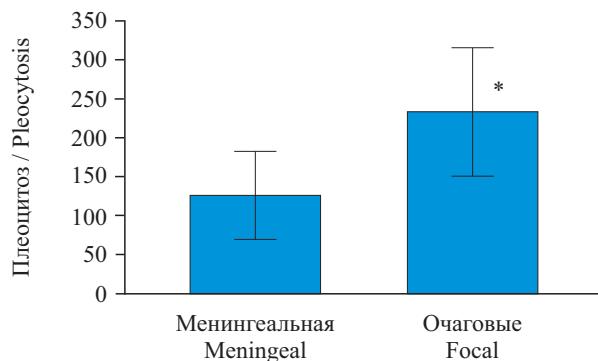


Рис. 4. Медиана плеоцитоза у больных с менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита
(*различия достоверны по критерию Манна – Уитни при $p = 0,015$)

Fig. 4. The median of pleocytosis in patients with meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis
(*differences are significant according to the Mann-Whitney test at $p = 0,015$)

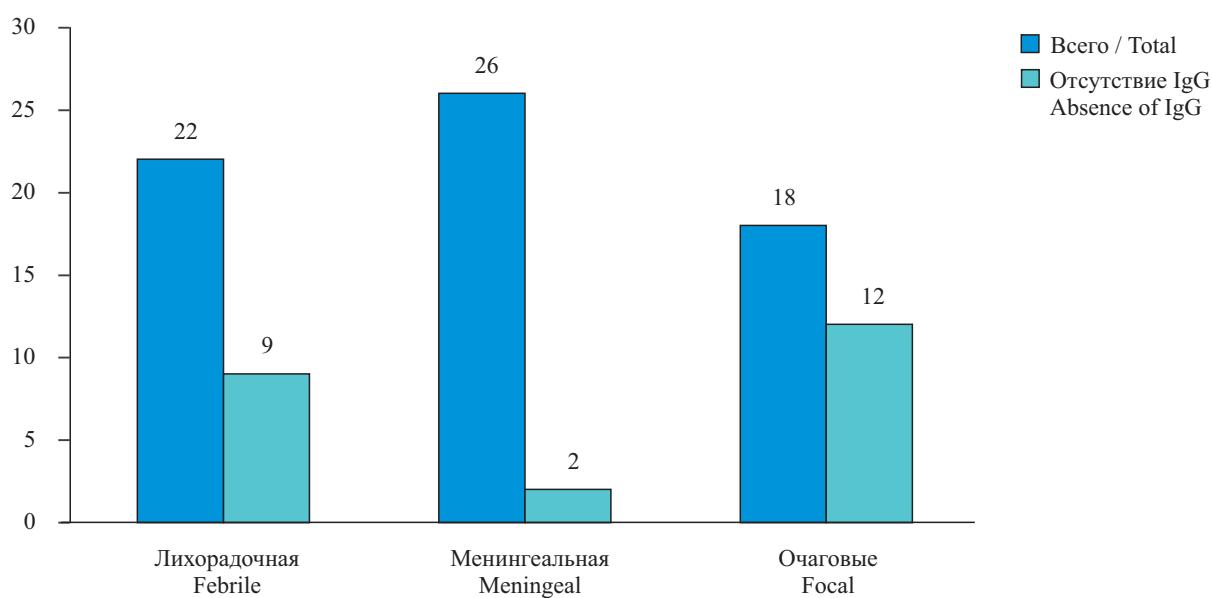
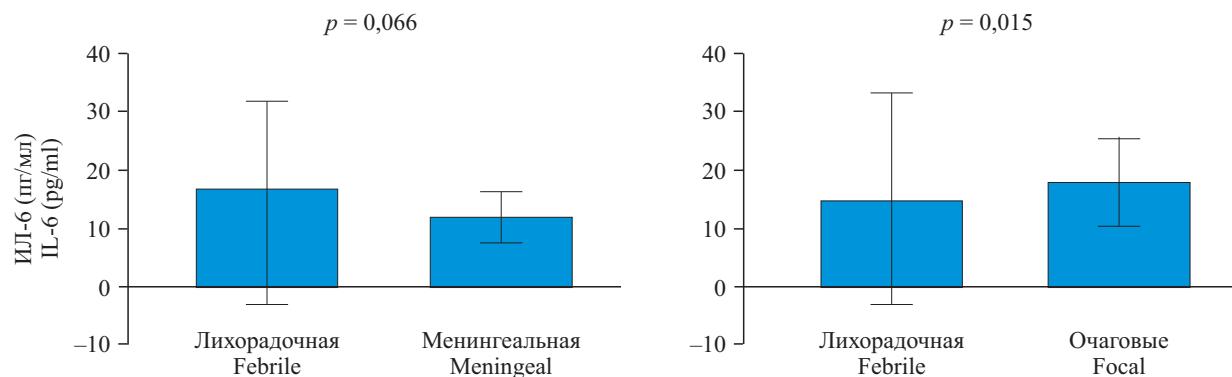
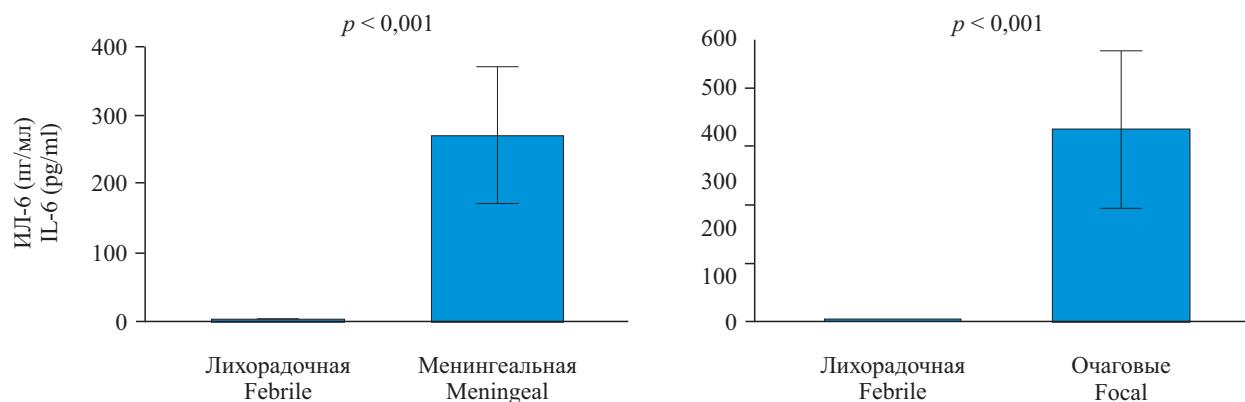


Рис. 5. Доля пациентов с отрицательным результатом по IgG при первичном обследовании
в зависимости от разных форм клещевого энцефалита

Fig. 5. The proportion of negative IgG patients at the initial examination depending
on different forms of tick-borne encephalitis

Таблица 3. Медиана уровня ИЛ-6 (пг/мл) в крови и ликворе у пациентов с различными формами клещевого энцефалита**Table 3.** The median of blood and cerebrospinal fluid IL-6 levels (pg/ml) in patients with various forms of tick-borne encephalitis

Медиана уровня ИЛ-6 Median of IL-6	Лихорадочная форма Febrile form	Менингеальная форма Meningeal form	Очаговые формы Focal forms
В крови / In the blood	2,6 (0,3; 114,9)	8,2 (0,5; 44,9)	13,2 (1,7; 55,8)*
В ликворе / In the cerebrospinal fluid	1,5 (0,6; 4,7)	225,1 (0,5; 767,9)***	560,4 (1,1; 769,8)***

* Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при $p = 0,015$.The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at $p = 0,015$.** Различия достоверны при сравнении с лихорадочной формой по критерию Манна – Уитни при $p < 0,001$.The differences are significant when compared with the febrile form according to the Mann-Whitney test at $p < 0,001$.*** Различия достоверны при сравнении менингеальной и очаговых форм по критерию Манна – Уитни при $p = 0,05$.The differences are significant when comparing meningeal and focal forms using the Mann-Whitney test at $p = 0,05$.**Рис. 6.** Уровень ИЛ-6 в крови у больных с различными формами клещевого энцефалита
Fig. 6. Blood IL-6 levels in patients with various forms of tick-borne encephalitis**Рис. 7.** Уровень ИЛ-6 в ликворе у больных клещевым энцефалитом с поражением и без поражения ЦНС
Fig. 7. Cerebrospinal fluid IL-6 levels in patients with tick-borne encephalitis with and without CNS involvement

Преобладание поздней сероконверсии среди пациентов с тяжелыми формами КЭ может являться предиктором неблагоприятного течения заболевания. Но в то же время поздняя сероконверсия у 41 % больных, перенесших заболевание в легкой лихорадочной форме, может опровергать данный факт и требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

(a) focal forms of TBE were characterized by significantly higher cerebrospinal fluid pleocytosis compared to the meningeal form;

(b) fever is significantly higher and lasts longer in patients with CNS involvement (meningeal and focal forms) than in the febrile form;

(c) leukocytosis, according to CBC, is significantly higher in patients with CNS involvement (especially

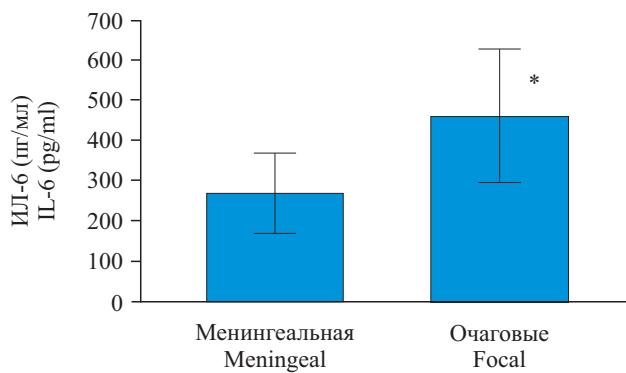


Рис. 8. Уровень ИЛ-6 в ликворе у больных менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита (* $p = 0,05$)
Fig. 8. Cerebrospinal fluid IL-6 levels in patients with meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis (* $p = 0,05$)

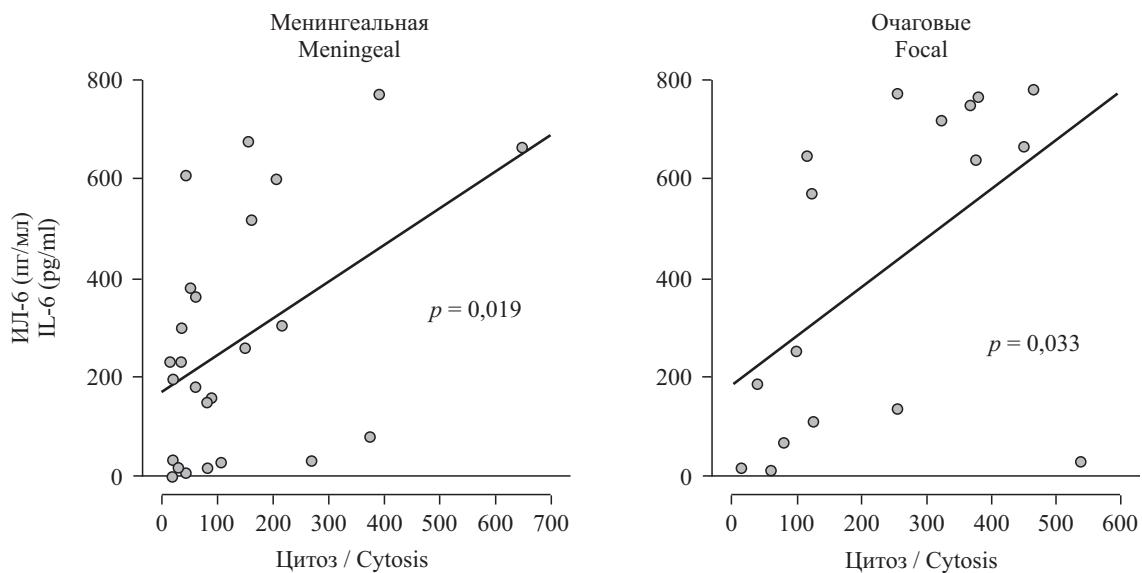


Рис. 9. Корреляция значений плеоцитоза и ИЛ-6 в ликворе у больных с менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита
Fig. 9. Correlations of values of pleocytosis and IL-6 in the cerebrospinal fluid in patients with meningeal and focal forms of tick-borne encephalitis

Достоверные различия уровня ИЛ-6 в крови были получены только при сравнении больных лихорадочной и очаговыми формами ($p = 0,015$) (табл. 3, рис. 6). Однако выявлена значительная достоверная разница значений ИЛ-6 в ликворе у пациентов с лихорадочной и менингеальной, лихорадочной и очаговыми ($p < 0,001$), а также менингеальной и очаговыми формами ($p = 0,05$) (табл. 3, рис. 7, 8).

В группе больных с очаговыми формами преобладали пациенты со значительно повышенным уровнем ИЛ-6 – до 600–800 pg/ml, тогда как у большинства пациентов с менингеальной формой уровень ИЛ-6 в ликворе колебался в пределах 0–400 pg/ml. У доминирующего числа пациентов с лихорадочной формой значения ИЛ-6 в ликворе находились в диапазоне 0–2 pg/ml.

in focal forms, median $13,08 \times 10^9/l$) than in the febrile form (median $6,31 \times 10^9/l$) ($p < 0,01$). Severe leukocytosis on admission of a patient with suspected TBE is an alarming sign that requires exclusion of focal lesions.

A predominance of men was noted among patients with focal forms (77,8%).

4. A role of routine markers is limited: parameters, frequently used to assess the severity of infections (lymphopenia, blood CRP levels, hematocrit, duration of hospitalization), did not show a significant association with the form and severity of TBE in our study; their changes are non-specific and cannot be reliable predictors of TBE outcome.

5. Vaccination is a priority. Despite the availability of vaccination in the region highly endemic for TBE (NR), coverage of the population remains sub-

Выявлена прямая корреляционная связь показателей плеоцитоза с уровнем ИЛ-6 в ликворе в группах пациентов с менингеальной и очаговыми формами (рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Уровень ИЛ-6 в ликворе является наиболее чувствительным лабораторным показателем, отражающим тяжесть нейровоспаления при КЭ. Его концентрация достоверно повышается при поражении ЦНС (менингеальная форма: медиана 225,1 пг/мл; очаговые формы: медиана 560,4 пг/мл) по сравнению с лихорадочной формой (медиана 1,5 пг/мл) ($p < 0,001$). Выявлена прямая корреляция уровня ИЛ-6 с плеоцитозом в ликворе. Высокий уровень ИЛ-6 (>400 –600 пг/мл) в ликворе при поступлении больных в стационар может служить ранним предиктором риска тяжелого (очагового) течения КЭ и требует усиления мониторинга и готовности к интенсивной терапии.

2. Поздняя сероконверсия IgG является маркером тяжелого течения КЭ: отсутствие антител IgG к вирусу КЭ (отрицательный результат) при первичном обследовании (первая сыворотка) достоверно чаще связано с развитием очаговых форм (66,7 % при отсутствии антител IgG) и лихорадочной формы (41 % при отсутствии антител IgG), чем с менингеальной формой (7,7 % при отсутствии антител IgG). Хотя этот феномен встречается и при легких формах, поздняя сероконверсия IgG (особенно в сочетании с неврологической симптоматикой) является важным лабораторным признаком, повышающим настороженность в отношении потенциально тяжелого течения, и требует повторного серологического контроля через 7–10 дней.

3. Тяжелые формы КЭ имели следующие клинико-лабораторные особенности:

а) очаговые формы КЭ характеризовались достоверно более высоким плеоцитозом в ликворе по сравнению с менингеальной формой;

б) лихорадка достоверно выше и продолжительнее у пациентов с поражением ЦНС (менингеальной и очаговых формах), чем при лихорадочной форме;

в) лейкоцитоз в ОАК достоверно выше у пациентов с поражением ЦНС (особенно при очаговых формах, медиана $13,08 \times 10^9/\text{л}$), чем при лихорадочной форме (медиана $6,31 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,01$). Выраженный лейкоцитоз при поступлении пациента с подозрением на КЭ – тревожный признак, требующий исключения очагового поражения.

optimal (61% in 2024). All cases of severe (focal) forms of TBE and deaths have occurred in unvaccinated patients.

Key practical recommendations arising from the findings presented:

1. To introduce a measurement of cerebrospinal fluid IL-6 in patients with suspected TBE and meningeal signs for early risk of severe TBE stratification.

2. Strengthen monitoring of patients with no IgG antibodies to TBE at the initial presentation, especially in presence of neurological symptoms or high fever, with mandatory repeat serological testing after 7–10 days.

3. Consider persistent high fever and marked leukocytosis in a patient with TBE as signs requiring increased attention and excluding progression to the focal form.

4. Actively inform the population about the need for a full course of vaccination against TBE as the only reliable way to prevent severe disease and death from this infection in endemic regions.

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

Отмечено преобладание мужчин среди больных очаговыми формами (77,8 %).

4. Ограниченнная роль рутинных маркеров: параметры, часто используемые для оценки тяжести инфекций (лимфопения, уровень СРБ в крови, гематокрит, сроки госпитализации), не показали достоверной связи с формой и тяжестью течения КЭ в данном исследовании; их изменения неспецифичны и не могут быть надежными предикторами исхода КЭ.

5. Приоритетное значение вакцинопрофилактики. Несмотря на доступность вакцинации в высокоэндемичном регионе (НСО), охват населения остается неоптимальным (61 % в 2024 г.). Все случаи тяжелых (очаговых) форм КЭ и летальные исходы зарегистрированы у непривитых пациентов.

Ключевые практические рекомендации, вытекающие из представленных выводов:

1. Внедрить исследование уровня ИЛ-6 в ликворе у пациентов с подозрением на КЭ и менингеальным синдромом для ранней стратификации риска тяжелого течения.

2. Усилить наблюдение за больными с отсутствием антител IgG к КЭ при первичном обращении, особенно при наличии неврологической

симптоматики или высокой лихорадки, с обязательным повторным серологическим исследованием через 7–10 дней.

3. Рассматривать стойкую высокую лихорадку и выраженный лейкоцитоз у пациента с КЭ как признаки, требующие повышенного внимания и исключения прогрессирования в очаговую форму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1104 с.
- Эволюция клещевого энцефалита (с момента открытия возбудителя по настоящее время): коллективная монография / под ред. В.В. Погодиной, А.А. Ишмухаметова. М.: ТФП, 2021. 344 с.
- Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. СПб., 2006. 80 с.
- Жукова Н.Г., Команденко Н.И. Клещевой энцефалит в Томской области. Томск, 2002. 255 с.
- Об утверждении санитарных правил и норм Сан-ПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019> (дата обращения: 20.05.2025).
- Погодина В.В., Щербинина М.С., Семенов В.А. и др. Особенности клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов, критерии специфической лабораторной диагностики // Инфекционные болезни. 2020;18(4):94-104. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-94-104.
- Казакова Ю.В. Менингеальная форма клещевого энцефалита: клинические аспекты диагностики и эффективность терапии лейкифероном: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 149 с.
- Погодина В.В., Щербинина М.С., Колясникова Н.М. и др. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019;18(6):90-97. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97.
- Проворова В.В., Савельева М.А., Краснова Е.И. и др. Актуальные вопросы клещевых инфекций на современном этапе // Сибирский медицинский вестник. 2018;3:46-57.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2023 году: государственный доклад. Новосибирск, 2024. 289 с.
- Результаты мониторинга клещевого вирусного энцефалита в Референс-центре ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора. 30.08.2023, 29.09.2022, 05.03.2021, 08.11.2019.

4. Активно информировать население о необходимости полного курса вакцинации против КЭ как единственного надежного способа предотвращения тяжелого течения и смерти от этой инфекции в эндемичных регионах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Infectious Diseases: National Guidelines / ed. by N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. 3rd ed., revised and enlarged. (2023). Moscow: GEOTAR-Media, 1104 p. (In Russ.)
- Evolution of Tick-borne Encephalitis (from the Discovery of the Virus to the Present): Collective Monograph / ed. by V.V. Pogodina, A.A. Ishmukhametova. (2021). Moscow, 344 p. (In Russ.)
- Tick-borne Encephalitis in Children (Pathogenesis, Clinical features, Diagnostics, Treatment): a manual for doctors / ed. by N.V. Skripchenko. (2006). St. Petersburg, 80 p. (In Russ.)
- Zhukova N.G., Komandenko N.I. (2002). Tick-borne Encephalitis in the Tomsk region. Tomsk, 255 p. (In Russ.)
- On approval of sanitary rules and regulations SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases”: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 № 4. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019> (accessed 20.05.2025).
- Pogodina V.V., Shcherbinina M.S., Semenov V.A. et al. Characteristics of tick-borne encephalitis in vaccinated patients and criteria for specific laboratory diagnostics. *Infectious Diseases*. 2020;18(4):94-104. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-94-104. (In Russ.)
- Kazakova Yu.V. (2007). Meningeal form of tick-borne encephalitis: clinical aspects of diagnosis and the effectiveness of therapy with leukiniferon: Cand. Sci. (Med.) thesis. Novosibirsk, 149 p. (In Russ.)
- Pogodina V.V., Shcherbinina M.S., Kolyasnikova N.M. et al. Characteristics of morbidity of the tick-borne encephalitis in vaccinated. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(6):90-97. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97. (In Russ.)
- Provorova V.V., Savelyeva M.A., Krasnova E.I. et al. Topical issues of tick-borne infections at the present stage. *Sibirskij Medicinskij Vestnik*. 2018;3:46-57. (In Russ.)
- On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Novosibirsk region in 2023: state report. (2024). Novosibirsk, 289 p.
- Results of tick-borne encephalitis monitoring at the Reference Center of the Irkutsk Anti-plague Research Institute of Siberia and Far East. August 30, 2023, September 29, 2022, March 5, 2021, and November 8, 2019.

12. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 216 с.
13. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Замятиной Е.В. Клинические прогностические критерии очаговой формы острого клещевого энцефалита // В мире научных открытий. 2018;4(10):51-71. DOI: 10.12731/wsd-2018-4-51-71.
14. Крылова Н.В. Клеточные и молекулярные механизмы противовирусной защиты при клещевом энцефалите: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2014.
15. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Спиридонова Э.А. и др. Клинико-лабораторные аспекты ранней диагностики менингитальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита // Бюллетень Сибирской медицины. 2008;7(1):12-19.
16. Галунова А.Б. Клинико-нейровизуализационные особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2023. 243 с.
17. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае // Казанский медицинский журнал. 2013;94(2):211-215. DOI: 10.17816/KMJ1591.
18. Волкова Л.И., Ковтун О.П. Возрастные аспекты эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(10):61-65.
19. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // Инфекционные болезни. 2007;5(2):42-47.
20. Соколова О.В., Чащин В.П., Попова О.Н. и др. Эпидемиологические особенности распространения клещевого вирусного энцефалита в Архангельской области // Экология человека. 2017;4:12-19. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-4-12-19.
12. Kolyasnikova N.M. (2008). Monitoring the structure of tick-borne encephalitis virus populations in the Ural, West Siberian and Northwestern regions of Russia (virological and molecular biological studies): Cand. Sci. (Med.) thesis. Moscow, 216 p. (In Russ.)
13. Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh N.N., Zamyatina E.V. Clinical predictive criteria for encephalitic form of acute tick-borne encephalitis. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2018;4(10):51-71. DOI: 10.12731/wsd-2018-4-51-71. (In Russ.)
14. Krylova N.V. (2014). Cellular and molecular mechanisms of antiviral defense in tick-borne encephalitis: Cand. Sci. (Biol.) thesis. Moscow. (In Russ.)
15. Tolokonskaya N.P., Kazakova Yu.V., Spiridonova E.A. et al. Clinical and laboratory aspects of early diagnostics meningitis and meningoencephalitis induced by tick-borne encephalitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(1):12-19. (In Russ.)
16. Galunova A.B. (2023). Clinical and neuroimaging features in assessing the severity and outcome of focal forms of acute tick-borne encephalitis: Cand. Sci. (Med.) thesis. Yekaterinburg, 243 p. (In Russ.)
17. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Clinical and epidemiologic characteristics of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infections in Krasnoyarsk Kray. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(2):211-215. DOI: 10.17816/KMJ1591. (In Russ.)
18. Volkova L.I., Kovtun O.P. Age aspects of epidemiology and clinical presentations of tick-borne encephalitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;108(10):61-65. (In Russ.)
19. Tolokonskaya N.P., Kazakova Yu.V., Provorova V.V. The role of the initial status of patients in course and prognosis of tick-borne encephalitis. *Infectious Diseases*. 2007;5(2):42-47. (In Russ.)
20. Sokolova O.V., Chashchin V.P., Popova O.N. et al. Epidemiological character of tick-borne viral encephalitis extension in the Arkhangelsk Region. *Human Ecology*. 2017;4:12-19. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-4-12-19. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ

Ульянова Яна Савельевна – канд. мед. наук, заместитель главного врача ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2132-6048.

Урусова Полина Дмитриевна – врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница»; ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0005-9052-6085.

Агледдинов Эдуард Феликсович – д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6256-2020.

Проворова Вероника Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней

ABOUT THE AUTHORS

Yana S. Ulyanova – Cand. Sci (Med.), Deputy Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2132-6048.

Polina D. Urusova – Infectious Disease Physician, Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital; Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0005-9052-6085.

Eduard F. Agletdinov – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director Generale for Research, Vector-Best, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6256-2020.

Veronika V. Provorova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3475-9934.

Elena I. Krasnova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3475-9934.

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2625-5442.

Кузнецова Вера Гаврииловна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-3057-577X.

Позднякова Лариса Леонидовна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая инфекционная больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9233-4582.

Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2625-5442.

Vera G. Kuznetsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-3057-577X.

Larisa L. Pozdnyakova – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9233-4582.



Клиника и прогноз рассеянного склероза в эпоху терапии ПИТРС в городе Новосибирске

И.Е. Архипов^{1,2}, А.И. Прокаева¹⁻³, Д.С. Коробко¹⁻³, Н.А. Малкова¹⁻³

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Рассеянный склероз (РС) является одной из основных причин инвалидизации лиц молодого возраста после травматических повреждений. Многие исследования указывают на изменения клинической картины РС с течением времени, что отчасти связывают с применением патогенетической терапии.

Цель. Изучить изменения клиники РС в период с 01.01.2003 по 31.12.2022 в г. Новосибирске.

Материалы и методы. В исследование включены 1783 пациента с диагнозом РС, поставленным в период с 01.01.2003 по 31.12.2022, проживавших в г. Новосибирске. Описана клиническая картина (симптомы сгруппированы по функциональным системам шкалы J. Kurtzke); определены фенотип РС, стойкий балл по Expanded Disability Status Scale (EDSS), назначалась ли терапия препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) и ее длительность. Устанавливалось количество симптомов в дебюте (моносимптомный и полисимптомный), степень восстановления неврологических нарушений. Также проанализировано достижение EDSS 3,0 и EDSS 6,0 в группе «управляемого» РС с учетом следующих показателей: длительность болезни (время от дебюта клинической фазы болезни до 31.12.2022), интервал «дебют – EDSS 3,0», интервал «дебют – EDSS 6,0». В данную группу включено 1494 пациента, отвечающих двум критериям: терапия ПИТРС не менее 6 мес и длительность клинической фазы болезни не менее 2 лет.

Результаты. Патогенетическая терапия РС изменяла течение болезни. Клиническая картина РС характеризовалась увеличением доли пациентов с ремиттирующим течением (с 52 до 75 %, $p < 0,05$). Уменьшилась роль пола пациентов в достижении стойкой инвалидизации. Установлена большая значимость симптомов дебюта в долгосрочном прогнозе стойкой инвалидизации ($p < 0,05$).

Заключение. Пол, возраст, симптомы дебюта РС, использование патогенетической терапии связаны с риском и вероятностью достижения стойкой инвалидизации ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рассеянный склероз, инвалидизация, клиника, прогноз.

Образец цитирования: Архипов И.Е., Прокаева А.И., Коробко Д.С., Малкова Н.А. Клиника и прогноз рассеянного склероза в эпоху терапии ПИТРС в городе Новосибирске // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):80-90. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-80-90

Поступила в редакцию 23.04.2025
Прошла рецензирование 06.06.2025
Принята к публикации 16.06.2025

Автор, ответственный за переписку
Архипов Иван Евгеньевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: sicvel1739@list.ru

Received 23.04.2025
Revised 06.06.2025
Accepted 16.06.2025

Corresponding author
Ivan E. Arkhipov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: sicvel1739@list.ru

Clinical picture and prognosis of multiple sclerosis in the era of disease-modifying therapies in the city of Novosibirsk

I.E. Arkhipov^{1,2}, A.I. Prokaeva¹⁻³, D.S. Korobko¹⁻³, N.A. Malkova¹⁻³

¹State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³International Tomographic Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Multiple sclerosis (MS) is a major cause of disability among young people after traumatic injuries. Many studies indicate changes in the clinical picture of MS over time, which is partly attributed to the use of pathogenetic therapy.

A i m . To study the changes in the clinical picture of MS between 01.01.2003 and 31.12.2022 in Novosibirsk.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . 1783 patients with MS diagnosed in the period from 01.01.2003 to 31.12.2022, who lived in Novosibirsk, were included in the study. The clinical picture was described (symptoms grouped by functional systems of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)); besides, the MS phenotype, EEDSS score, and whether MS disease-modifying therapies (MSDMTs) were prescribed indicating their duration, were determined. The number of symptoms at the onset (mono- and polysymptomatic) and the grade of recovery of neurological disorders were assessed. The achievement of EDSS 3,0 and EDSS 6,0 in the group of "controlled" MS was also analyzed, considering the following indices: duration of the disease (time from the onset of the clinical phase of MS to 12.31.2022), the interval "onset – EDSS 3,0", the interval "onset – EDSS 6,0". This group included 1494 patients who met two criteria: MSDMTs for at least 6 months, and the duration of the MS clinical phase for at least 2 years.

R e s u l t s . Pathogenetic therapy of MS changed the course of the disease. The clinical picture of MS was characterized by an increase in the proportion of patients with a remitting course (from 52 to 75%, $p < 0,05$). The role of the gender of patients in achieving permanent disability has decreased. The onset symptoms were found to be of great importance in the long-term prognosis of persistent disability ($p < 0,05$).

C o n c l u s i o n . Gender, age, symptoms at the MS onset, and the use of pathogenetic therapy correlate with the risk and likelihood of achieving permanent disability ($p < 0,05$).

Keywords: multiple sclerosis, disability, clinical picture, prognosis.

Citation example: Arkhipov I.E., Prokaeva A.I., Korobko D.S., Malkova N.A. Clinical picture and prognosis of multiple sclerosis in the era of disease-modifying therapies in the city of Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):80-90. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-80-90

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является одной из основных причин инвалидизации лиц молодого возраста после травматических повреждений [1]. Факторы, определяющие течение РС, условно делятся на прогностически благоприятные и неблагоприятные. Исследователи предпринимают попытки разработать прогностические шкалы, помогающие врачам определять стратегию терапии [2–6]. Факторы прогноза РС учтены в критериях быстропрогрессирующего и высокоактивного вариантов заболевания (далее – агрессивный РС). Агрессивное течение РС, по мнению большинства исследователей, характеризуется сочетанием частых и инвалидизирующих обострений, ранней аккумуляцией потенциально необратимой

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a major cause of disability among young people after injuries [1]. The factors that determine the course of MS are conditionally divided into two categories: favorable and unfavorable in terms of prognosis. Researchers are trying to develop prognostic scales to help doctors determine their treatment strategy [2–6]. The factors of MS prognosis are considered in the criteria of rapidly progressive and highly active variants of the disease (hereinafter referred to as aggressive MS). The aggressive course of MS, according to most researchers, is characterized by a combination of frequent and disabling exacerbations, early accumulation of potentially irreversible disability because of progression, and high radiological activity. Naturally, this type of MS requires prescription of highly

инвалидизации за счет прогрессирования и высокой радиологической активностью. Естественно, что данный вариант РС требует назначения высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), для улучшения долгосрочного прогноза [7–10]. Внедрение в клиническую практику критериев благоприятного прогноза суммируется в definicции «добропачественного» РС, который определяется как вариант течения заболевания с оценкой по Expanded Disability Status Scale (EDSS) $\leq 3,0$ в течение 10–15 лет с начала болезни [11, 12]. Изучение и внедрение в клиническую практику четких критериев данной definicции позволит решить вопрос о сроках применения ПИТРС и показаниях к деэскалационной стратегии терапии [13]. С началом применения ПИТРС и появлением более совершенных методов диагностики и оценки течения заболевания отмечено улучшение прогноза РС [2, 14–16]. Однако данные о долгосрочном прогнозе «управляемого» РС остаются ограниченными и требуют дальнейшего уточнения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клиническое течение РС в период с 01.01.2003 по 31.12.2022 в г. Новосибирске и оценить влияние клинико-демографических факторов на течение болезни, модифицированное терапией ПИТРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 1783 пациента с подтвержденным диагнозом РС, поставленным в период с 01.01.2003 по 31.12.2022, проживавших в Новосибирске. Описана клиническая картина (симптомы сгруппированы по функциональным системам (ФС) шкалы J. Kurtzke), определены фенотип РС (по классификации F. Lublin 2014 г.), стойкий балл EDSS, назначалась ли терапия ПИТРС и ее длительность. Установлено количество симптомов в дебюте (моносимптомный и полисимптомный), степень восстановления неврологических нарушений (полное – симптомы полностью регрессировали; неполное – симптомы не регрессировали или частично регрессировали через 3 мес с момента появления).

В последующем проведен анализ достижения EDSS 3,0, EDSS 6,0 в группе «управляемого» РС с учетом следующих показателей: длительность болезни (время от дебюта клинической фазы болезни до 31.12.2022.), интервал «дебют – EDSS 3,0», интервал «дебют – EDSS 6,0». В данную

effective MS disease-modifying therapies (MSDMTs) to improve the long-term prognosis [7–10]. Implementation of the criteria for a favorable prognosis into clinical practice is summarized in the definition of “benign” MS, which is defined as a variant of the disease with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of $\leq 3,0$ for 10–15 years from the disease onset [11, 12]. The study and implementation of strong criteria for this definition in clinical practice will allow us to resolve the issue of the timing of the use of MSDMTs and indications for a de-escalation strategy of therapy [13]. Since the beginning of the use of MSDMTs and the advent of more advanced methods of diagnosis and assessment of the disease course, an improvement in the prognosis of MS was noted [2, 14–16]. However, data on the long-term prognosis of “controlled” MS remain limited and require further clarification.

AIM OF THE RESEARCH

To study the clinical course of MS between 01.01.2003 and 31.12.2022 in Novosibirsk and to evaluate the influence of clinical and demographic factors on the course of the disease in the use of MSDMTs.

MATERIALS AND METHODS

1783 patients, who lived in Novosibirsk, with confirmed MS diagnosed in the period from 01.01.2003 to 31.12.2022, were included in the study. The clinical picture was described (symptoms are grouped by functional systems (FS) of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)), the MS phenotype (according to the F. Lublin 2014 classification), EDSS score, and whether MS disease-modifying therapies (MSDMTs) were prescribed indicating their duration, were determined. The number of symptoms at the onset (monosymptomatic and polysymptomatic), the grade of recovery of neurological disorders (complete one – the symptoms regressed completely; incomplete one – symptoms did not regress or partially regressed 3 months after the onset) were established.

Subsequently, an analysis of the achievement of EDSS 3,0 and EDSS 6,0 in the group of controlled MS was carried out, taking into account the following indices: duration of the disease (time from the onset of the MS clinical phase to 12.31.2022), the interval “onset – EDSS 3,0”, the interval “onset – EDSS 6,0”. This group included 1494 patients who met two criteria: MSDMTs for at least 6 months and the duration of the MS clinical phase for at least 2 years. The proportion of patients who started pathogenetic therapy with first-line MSDMTs was 90,7% ($n = 1357$): glatiramer

группу включено 1494 пациента, отвечающих двум критериям: терапия ПИТРС не менее 6 мес и длительность клинической фазы болезни не менее 2 лет. Доля пациентов, начавших патогенетическую терапию с ПИТРС 1-й линии, составила 90,7 % (n = 1357): глатирамера ацетат – 40,8 % (n = 610), интерфероны бета – 46,9 % (n = 701), терифлуномид – 2,9 % (n = 44), диметилфумарат – 0,1 % (n = 2). Доля пациентов, начавших патогенетическую терапию с ПИТРС 2-й линии, составила 9,3 % (n = 137): кладрибин – 0,7 % (n = 9), натализумаб – 2,7 % (n = 40), окрелизумаб – 5,5 % (n = 82), финголимод – 0,4 % (n = 6). Доля ПИТРС 1-й линии на 31.12.2022 составила 74,1 % (n = 1028): глатирамера ацетат – 24,1% (n = 334), интерфероны бета – 35,8 % (n = 496), терифлуномид – 14,1 % (n = 196), диметилфумарат – 0,1 % (n = 2). Доля ПИТРС 2-й линии на 31.12.2022 составила 25,9 % (n = 358): кладрибин – 6,5 % (n = 92), натализумаб – 6,2 % (n = 86), окрелизумаб – 11,6 % (n = 162), сипонимод – 0,9 % (n = 11), финголимод – 0,7 % (n = 7).

Для статистического анализа использовали программу StatTech v. 4.1.7. Количественные показатели оценивались на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Все количественные показатели имели ненормальное распределение и описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; сила корреляционной связи – по шкале Чеддока. Оценка достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0 в зависимости от клинико-демографических факторов течения болезни проводилась с помощью метода Каплана – Мейера, регрессионного анализа Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

acetate – 40,8% (n = 610), interferons-beta – 46,9% (n = 701), teriflunomide – 2,9% (n = 44), dimethyl fumarate – 0,1% (n = 2). The proportion of patients who started pathogenetic therapy with second-line MSDMTs was 9,3% (n = 137): cladribine – 0,7% (n = 9), natalizumab – 2,7% (n = 40), ocrelizumab – 5,5% (n = 82), fingolimod – 0,4% (n = 6). The proportion of patients who started with the first-line MSDMTs as of 31.12.2022 was 74,1% (n = 1028): glatiramer acetate – 24,1% (n = 334), interferons-beta – 35,8% (n = 496), teriflunomide – 14,1% (n = 196), dimethyl fumarate – 0,1% (n = 2). The proportion of those who started with the second-line MSDMT as of 31.12.2022 was 25,9% (n = 358): cladribine – 6,5% (n = 92), natalizumab – 6,2% (n = 86), ocrelizumab – 11,6% (n = 162), siponimod – 0,9% (n = 11), fingolimod – 0,7% (n = 7).

StatTech v. 4.1.7 software was used for statistical analysis. Quantitative variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk test (if the number of subjects was less than 50) or the Kolmogorov-Smirnov test (if the number of subjects was more than 50). All quantitative variables had non-normal distribution, and were presented as the medians (Me), lower and upper quartiles (Q1–Q3). Categorical data were described with absolute values (n) and percentages (%). The quantitative comparison between the two groups was performed using the Mann-Whitney U test. The comparison of percentages during the analysis of four-field and multi-field tables were carried out using Pearson's chi-square test (for expected phenomenon values more than 10), Fisher's exact test (for expected phenomenon values less than 10). The direction and closeness of a correlation between two quantitative variables were assessed using Spearman's rank correlation; the strength of correlations was assessed using the Chaddock's scale. The assessment of the achievement of EDSS 3,0 and EDSS 6,0, depending on the clinical and demographic factors of the disease course, was carried out using the Kaplan-Meyer analysis and Cox regression. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

RESULTS

The clinical picture of MS in the MSDMTs era

At the disease onset, the age of the patients was 29 (23–37) years. The ratio of men : women was 32% (n = 569) : 68% (n = 1214). The majority of patients had a monosymptomatic onset – 98% (n = 1744), mainly with visual disorders 27% (n = 485) and brainstem lesions 22% (n = 400), with complete recovery in 74% (n = 1318). The baseline EDSS score was 2,0 (2,0–2,5). The baseline ratio of the remitting

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина РС в эпоху терапии ПИТРС

На момент дебюта заболевания возраст пациентов составлял 29 (23–37) лет. Соотношение мужчины : женщины – 32 % ($n = 569$) : 68 % ($n = 1214$). У большинства пациентов преобладал моносимптомный дебют – 98 % ($n = 1744$), преимущественно со зрительными – 27 % ($n = 485$) и стволовыми – 22 % ($n = 400$) нарушениями с полным восстановлением в исходе – 74 % ($n = 1318$). Стартовый балл EDSS составил 2,0 (2,0–2,5). Изначальное соотношение фенотипов ремиттирующий РС (PPC) : первично-прогрессирующий РС (ППРС) составило 95 % ($n = 1690$) : 5 % ($n = 93$) соответственно. К 31.12.2022 оценка по EDSS составила 2,0 (1,5–3,5) балла. Доля пациентов, достигших EDSS 3,0, составила 32 % ($n = 565$). Доля пациентов, достигших EDSS 6,0, составила 8 % ($n = 120$). К 31.12.2022 соотношение PPC : прогрессирующие фенотипы болезни (ППРС + вторично-прогрессирующий РС (ВПРС)) составило 75 % ($n = 1380$) : 25 % ($n = 403$). Длительность болезни – 9,0 (5–14) года.

«Управляемое» течение РС: анализ достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0

Результаты оценки кривых достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0, построенных с применением метода Каплана – Мейера, в зависимости от клинико-демографических предикторов дебюта РС представлены в табл. 1.

Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 1 и 2, свидетельствуют о влиянии пола пациентов на время достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0, а также на риск достижения EDSS 3,0 ($p > 0,05$). Однако риск достижения EDSS 6,0 у мужчин был выше в 1,7 раза ($p < 0,05$). Возраст и клинические факторы дебюта, особенно двигательные нарушения и больший стартовый EDSS, оказывали влияние в достижении как EDSS 3,0, так и EDSS 6,0 ($p < 0,05$).

«Управляемое» течение РС: долгосрочный прогноз

Оценка связи клинико-демографических предикторов РС с инвалидизацией пациентов представлена в табл. 3.

Как показывают данные табл. 3, демографические предикторы «управляемого» РС, такие как пол и возраст дебюта, влияли на инвалидизацию в первые 5 лет ($p = 0,035$) и в течение 20 лет

MS (RMS) : primary progressive MS (PPMS) фенотипы was 95% ($n = 1690$) : 5% ($n = 93$). By 31.12.2022, EDSS score was 2,0 (1,5–3,5). The proportion of patients who achieved EDSS 3,0 was 32% ($n = 565$). The proportion of patients who achieved EDSS 6,0 was 8% ($n = 120$). By 31.12.2022, the ratio of RMS : progressive disease phenotypes (RMS + secondary progressive MS (SPMS)) was 75 % ($n = 1380$) : 25% ($n = 403$). Duration of the disease was 9,0 (5–14) years.

Controlled MS: an analysis of the achievement of EDSS 3,0 and EDSS 6,0

The results of the evaluation of the curves for achieving EDSS 3,0 and EDSS 6,0, constructed using the Kaplan-Meyer method, depending on the clinical and demographic predictors of the MS onset are presented in Table 1.

The results of the multifactorial Cox regression are presented in Table 2.

The data presented in Table 1 and 2 indicate the effect of patient gender on the time to achieve EDSS 3,0 and EDSS 6,0, as well as on the risk of achieving EDSS 3,0 ($p > 0,05$). However, the risk of achieving EDSS 6,0 in men was 1,7 times higher ($p < 0,05$). Age and clinical factors of the onset, especially motor impairments and higher baseline EDSS, influenced the achievement of both EDSS 3,0 and EDSS 6,0 ($p < 0,05$).

Controlled MS: a long-term prognosis

The assessment of the association of clinical and demographic predictors of MS with disability in patients is presented in Table 3.

As shown in Table 3, demographic predictors of controlled MS, such as gender and age at the onset, influenced disability in the first 5 years ($p = 0,035$) and during 20 years of the disease ($r_{xy} = 0,458$, moderate, $p < 0,001$), respectively. Clinical predictors of controlled MS affected disability for over 5 years of the disease, except for brainstem symptoms ($p < 0,05$). The EDSS score at baseline positively correlates with disability at all stages of the disease ($r_{xy} = 0,681$, noticeable, $p < 0,001$).

DISCUSSION

In controlled MS on 31.12.2022, in comparison with the typical course of MS on 31.12.2002, an increase in the proportion of cases of RMS was shown (from 52% ($n = 137$) to 75% ($n = 1380$)) amid a decrease in the proportion of cases of SPMS (from 41% ($n = 109$) to 18% ($n = 310$)) ($p < 0,05$). The proportion of patients with PPMS did not change (7% ($n = 19$) and 7% ($n = 93$)) ($p > 0,05$).

Таблица 1. Сроки достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0 в зависимости от клинико-демографических предикторов дебюта РС, Ме (Q1-Q3)

Table 1. Timings of the achievement of EDSS 3,0 and EDSS 6,0, depending on the clinical and demographic predictors of the MS onset, Me (Q1–Q3)

Показатель / Parameter		Время до достижения EDSS 3,0, лет Time to achieving EDSS 3,0, years	p	Время до достижения EDSS 6,0, лет Time to achieving EDSS 6,0, years	p
		EDSS 3,0, лет Time to achieving EDSS 3,0, years		EDSS 6,0, лет Time to achieving EDSS 6,0, years	
Пол Gender	Мужской / Male Женский / Female	5 (3-8) 6 (3-9)	>0,05	9 (5-12) 10 (7-14)	>0,05
Возраст дебюта Age of the onset	Ранний РС / Early MS Типичный РС / Typical MS Поздний РС / Late MS	7 (3-11) 6 (3-9) 4 (1-7)	<0,05* - -	11 (11-13) 10 (4-13) 2 (2-4)	<0,05* - -
Фенотип Phenotype	PPC / RMS ППРС / PPMS	6 (3-9) 2 (1-5)	<0,05* - -	11 (8-14) 5 (2-10)	<0,05* - -
Кол-во симптомов в дебюте Number of symptoms at the onset	Моносимптомный Monosymptomatic Полисимптомный Polysymptomatic	6 (3-9) 2 (1-4)	<0,05*	10 (5-3) 7 (2-9)	<0,05*
Симптомы в дебюте Symptoms at the onset	Зрительные Visual	Есть / Yes Нет / No	7 (4-10) 6 (3-9)	<0,05*	12 (8-15) 10 (5-13)
	Стволовые Brainstem	Есть / Yes Нет / No	7 (4-10) 6 (3-9)	<0,05*	14 (11-16) 9 (11-16)
	Пирамидные нарушения Pyramidal signs	Есть / Yes Нет / No	4 (2-7) 6 (3-10)	<0,05*	9 (4-11) 12 (8-15)
	Координаторные Coordination	Есть / Yes Нет / No	3 (1-6) 6 (4-10)	<0,05*	6 (4-9) 11 (8-14)
	Чувствительные Sensitive	Есть / Yes Нет / No	6 (3-9) 6 (3-9)	<0,05*	8 (4-14) 10 (7-13)
	Тазовые Pelvic	Есть / Yes Нет / No	2 (1-4) 6 (3-9)	<0,05*	7 (2-12) 10 (5-14)
	Когнитивные Cognitive	Есть / Yes Нет / No	4 (2-6) 6 (3-9)	<0,05*	9 (9 ∞) 10 (5-13)
	Исходы дебюта Outcome of the onset	Полное восстановление Complete recovery	7 (4-10)	<0,05*	12 (9-16)
	Неполное восстановление Incomplete recovery	4 (2-7)		9 (4-11)	
	Стартовая оценка по EDSS, баллы EDSS score at baseline	1-1,5 2-2,5 ≥3	4 (3-6) 7 (5-10) -	<0,05*	18 (18-18) 12 (9-15) 9 (4-11)

П р и м е ч а н и я : EDSS – Expanded Disability Status Scale; PC – рассеянный склероз; PPC – ремиттирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС.

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Notes: EDSS – Expanded Disability Status Scale; MS – multiple sclerosis; RMS – remitting MS; PPMS – primary progressive MS.

* Differences are statistically significant ($p < 0,05$).

заболевания ($r_{xy} = 0,458$, умеренная, $p < 0,001$) соответственно. Клинические предикторы «управляемого» РС влияли на инвалидизацию в сроки более 5 лет болезни, за исключением стволовых симптомом ($p < 0,05$). Стартовый уровень EDSS положительно коррелирует с инвалидацией на всех этапах болезни ($r_{xy} = 0,681$, заметная, $p < 0,001$).

Demographic factors (gender, age of the onset) of controlled MS influenced disability within the period analyzed. However, male gender did not influence the time to achieve EDSS 3,0 and EDSS 6,0 ($p > 0,05$), but contributed nonetheless to a 1,7-fold increase in the risk of achieving EDSS 6,0 ($p < 0,05$). These changes can be explained by the influence of patients' gender on the long-term prognosis in

Таблица 2. Риск достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0 в зависимости от клинико-демографических предикторов дебюта РС
Table 2. The risk of achieving EDSS 3,0 and EDSS 6,0, depending on clinical and demographic predictors of the MS onset

Показатель Parameter	EDSS 3,0		EDSS 6,0	
	OP; 95% ДИ RR; 95% CI	p	OP; 95% ДИ RR; 95% CI	p
Пол (мужской против женского) / Gender (male vs. female)	1,15; 0,9–1,4	0,144	1,73; 1,1–2,8	0,031*
Типичный РС против раннего РС / Typical MS vs. early MS	2,55; 1,6–4,1	<0,001*	2,27; 0,8–6,8	0,141
Поздний РС против раннего РС / Late MS vs. early MS	3,08; 1,7–5,7	<0,001*	5,10; 0,9–27,3	0,057
Дебют: полисимптомный против моносимптомного Onset: polysymptomatic vs. monosymptomatic	0,58; 0,3–1,3	0,166	0,76; 0,1–4,5	0,766
Зрительные нарушения / Visual disorders	1,04; 0,7–1,5	0,84	2,03; 0,7–5,8	0,185
Стволовые нарушения / Brainstem lesions	1,09; 0,8–1,6	0,641	0,93; 0,4–2,4	0,885
Пирамидные нарушения / Pyramidal signs	1,04; 0,8–1,4	0,829	3,07; 1,5–6,4	0,003*
Координаторные нарушения / Coordination disorders	1,71; 1,2 – 2,4	0,001*	2,77; 1,3–6,1	0,012*
Чувствительные нарушения / Sensitive disorders	1,04; 0,7–1,5	0,815	1,42; 0,5–3,9	0,498
Тазовые нарушения / Pelvic disorders	1,34; 0,7–2,5	0,343	2,16; 0,8–6,1	0,149
Когнитивные нарушения / Cognitive disorders	0,85; 0,4–1,8	0,675	0,83; 0,1–6,4	0,859
Восстановление: неполное против полного Recovery: incomplete vs. complete	1,88; 1,5–2,3	<0,001*	2,67; 1,6–4,5	<0,001*
Фенотип: ППРС против PPC / Phenotype: PPMS vs. RMS	1,98; 1,4–2,8	<0,001*	1,30; 0,6–2,9	0,537
Стартовый балл по EDSS: 2,0–2,5 против 1,0–1,5 EDSS score at baseline: 2,0–2,5 vs. 1,0–1,5	1,44; 0,9–2,2	0,126	10,60; 1,2–97,5	0,037*
Стартовый балл по EDSS: ≥3,0 против 1,0–1,5 EDSS score at baseline: ≥3,0 vs. 1,0–1,5	–	–	10,43; 1,1–100	0,042*

П р и м е ч а н и я : EDSS – Expanded Disability Status Scale; РС – рассеянный склероз; OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; PPC – ремиттирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС.

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Н о т е с : EDSS – Expanded Disability Status Scale; MS – multiple sclerosis; RR – risk ratio; CI – confidence interval; RMS – remitting MS; PPMS – primary progressive MS.

*Differences are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 3. Сроки прогностической значимости факторов дебюта рассеянного склероза
Table 3. Timing of the prognostic significance of the factors of the multiple sclerosis onset

Показатели Parameter	0–2 года 0–2 years (n = 167)	3–5 лет 3–5 years (n = 350)	6–10 лет 6–10 years (n = 482)	11–15 лет 11–15 years (n = 440)	16–20 лет 16–20 years (n = 338)
Пол / Gender	–	+	–	–	–
Возраст дебюта / Age of the onset	+++	+++	+++	+++	+++
Кол-во симптомов в дебюте Number of symptoms at the onset	+	–	+	–	–
Зрительные нарушения / Visual disorders	+	–	+++	+	+
Стволовые нарушения / Brainstem lesions	–	+	–	–	–
Пирамидные нарушения / Pyramidal signs	+++	+++	+++	+++	++
Координаторные нарушения Coordination disorders	++	+++	+++	+++	–
Чувствительные нарушения / Sensitive disorders	–	+	–	++	+++
Тазовые нарушения / Pelvic disorders	–	+++	++	–	–
Когнитивные нарушения / Cognitive disorders	–	–	–	–	–
Восстановление в дебюте / Recovery at the onset	+++	+++	+++	+++	++
Стартовый балл по EDSS / EDSS score at baseline	+++	+++	+++	+++	++
Тип течения / Type of the course	+++	+++	+++	+++	+

П р и м е ч а н и я : + 0,05 > p > 0,01; ++ 0,01 > p > 0,001; +++ p < 0,001; – p > 0,05.

EDSS – Expanded Disability Status Scale.

Н о т е с : + 0,05 > p > 0,01; ++ 0,01 > p > 0,001; +++ p < 0,001; – p > 0,05.

EDSS – Expanded Disability Status Scale.

ОБСУЖДЕНИЕ

При «управляемом» РС на 31.12.2022 в сравнении с «естественным» течением РС на 31.12.2002 продемонстрировано увеличение доли случаев РРС (с 52 % ($n = 137$) до 75 % ($n = 1380$)) при уменьшении доли ВПРС (с 41 % ($n = 109$) до 18 % ($n = 310$)) ($p < 0,05$). Доля пациентов с ППРС не изменилась (7 % ($n = 19$) и 7 % ($n = 93$) ($p > 0,05$)).

Демографические факторы (пол, возраст дебюта) «управляемого» РС влияли на инвалидизацию в ранее установленные сроки. Однако мужской пол не влиял на время достижения EDSS 3,0 и EDSS 6,0 ($p > 0,05$), но все же способствовал увеличению в 1,7 раза риска достижения EDSS 6,0 ($p < 0,05$). Данные изменения можно объяснить влиянием пола пациентов на долгосрочный прогноз при агрессивных вариантах РС, в то время как у пациентов с умеренной активностью заболевания, применяющих ПИТРС, влияние пола было нивелировано.

Естественно, что вклад позднего дебюта РС способствовал более существенной разнице в достижении EDSS 3,0 (4 года против 7 лет, $p < 0,05$; отношение рисков (ОР) 3,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–5,7, $p < 0,001$) и EDSS 6,0 (2 года против 11 лет, $p < 0,05$; ОР 4,12; 95% ДИ 1,02 – 16,62, $p = 0,047$) в сравнении с ранним РС. Однако уменьшились различия между характеристиками типичного и раннего РС в достижении как EDSS 3,0 (6 лет против 7 лет, $p < 0,05$; ОР 5,1; 95% ДИ 0,9–27,3, $p < 0,057$), так и EDSS 6,0 (10 лет против 11 лет, $p < 0,05$; ОР 2,27; ДИ 0,8–6,8, $p = 0,141$), что, вероятно, обусловлено применением ПИТРС. Полученные данные подтверждаются результатами последних исследований [17–20].

Большинство клинических факторов дебюта «управляемого» РС влияло на инвалидизацию в сроки более 5 лет болезни, как в отношении достижения EDSS 3,0, так и EDSS 6,0, чего ранее не было отмечено в Новосибирске при «естественному» течении РС [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Управляемый» РС характеризуется более длительной ремиттирующей фазой с преобладанием благоприятных прогностических признаков в дебюте заболевания. При «управляемом» РС отчасти нивелируется влияние пола и возраста дебюта болезни (для типичного РС в сравнении с ранним РС) на прогноз инвалидизации, в то время как поздний РС, ППРС, а также ранняя

агgressive variants of MS, while in patients with the moderate disease receiving MSDMTs, the influence of gender was negated.

It is reasonable that the contribution of the late MS onset promoted to a more significant difference in achieving EDSS 3,0 (4 years vs. 7 years, $p < 0,05$; odds ratio (OR) 3,08; 95% confidence interval (CI) 1,6–5,7, $p < 0,001$) and EDSS 6,0 (2 years vs. 11 years, $p < 0,05$; OR 4,12; 95% CI 1,02–16,62, $p = 0,047$) compared with early MS. However, the differences between the characteristics of typical and early MS decreased in achieving both EDSS 3,0 (6 years vs. 7 years, $p < 0,05$; OR 5,1; 95% CI 0,9–27,3, $p < 0,057$) and EDSS 6,0 (10 years vs. 11 years, $p < 0,05$; OR 2,27; CI 0,8–6,8, $p = 0,141$), probably because of the use of MSDMTs. The data obtained are confirmed by the results of recent studies [17–20].

Most of the clinical factors of the onset of controlled MS influenced disability at the time exceeding 5-year disease duration, both in terms of achieving EDSS 3,0 and EDSS 6,0, which had not previously been observed in Novosibirsk in the typical course of MS [3].

CONCLUSION

Controlled MS is characterized by a longer remitting phase with a predominance of favorable prognostic signs at the disease onset. In controlled MS, the effect of gender and age of disease onset (for typical MS compared with early one) on the prognosis of disability is partially negated, while late MS, PPMS, and early accumulation of disability (polysymptomatic onset with motor, pelvic disorders and incomplete recovery with high EDSS score at baseline) are associated with poor long-term prognosis of MS, which is a clinical reflection of a gradual increase in predominance of neuroinflammation and neurodegeneration, that are controlled by MSDMTs much worse.

The data obtained contribute to expanding indications for MSDMTs, especially highly effective drugs, and in the near future will contribute to resolving the issue of indications for the use of de-escalation approach to MS therapy.

Funding. The research was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project No. 23-15-00377).

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

аккумуляция инвалидизации (полисимптомный дебют с двигательными, тазовыми нарушениями и неполным восстановлением с большим стартовым EDSS) сопряжены с худшим долгосрочным прогнозом РС, что является клиническим отражением постепенного нарастания доминирования нейровоспаления и нейродегенерации, хуже контролируемых ПИТРС.

Полученные данные способствуют расширению показаний для назначения терапии ПИТРС, особенно высокоэффективных препа-

ратов, и в недалеком будущем будут способствовать решению вопроса о показаниях к применению деэскалационного подхода к терапии РС.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koch-Henriksen N., Thygesen L.C., Stenager E. et al. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women // *Neurology*. 2018;90(22):e1954-e1963. DOI: 10.1212/WNL.oooooooooooo0005612.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: научно-практическое руководство в 2 т. М.: РООИ «Здоровье человека», 2020. Т. 1. С. 391–479.
- Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск, 2006. С. 54–93.
- Filippi M., Amato M.P., Centonze D. et al. Early use of high-efficacy disease modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion // *J. Neurol*. 2022;269(10):5382-5394. DOI: 10.1007/s00415-022-11193-w.
- Simonsen C.S., Flemmen H.Ø., Broch L. et al. The course of multiple sclerosis rewritten: a Norwegian population-based study on disease demographics and progression // *J. Neurol*. 2021;268(4):1330-1341. DOI: 10.1007/s00415-020-10279-7.
- Simonsen C.S., Flemmen H.Ø., Broch L. et al. Early high efficacy treatment in multiple sclerosis is the best predictor of future disease activity over 1 and 2 years in a Norwegian population-based registry // *Front. Neurol*. 2021;12:693017. DOI: 10.3389/fneur.2021.693017.
- Рассеянный склероз: клинические рекомендации. 2022. URL: aof94b14685f83883eb1b7e90bd8cd95.pdf (дата обращения: 20.06.2025).
- Correale J., Rush C.A., Barboza A. Are highly active and aggressive multiple sclerosis the same entity? // *Front. Neurol*. 2023;14:1132170. DOI: 10.3389/fneur.2023.1132170.
- Iacobaeus E., Arrambide G., Amato M.P. et al.; 2018 ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype // *Mult. Scler*. 2020; 26(9):1352458520925369. DOI: 10.1177/1352458520925369.
- Menon S., Shirani A., Zhao Y. et al. Characterising aggressive multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013;84(11):1192-1198. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304951.
- Mathey G., Pisché G., Soudant M. et al. Long-term analysis of patients with benign multiple sclerosis: new insights about the disability course // *J. Neurol*. 2021;268(10):3817-3825. DOI: 10.1007/s00415-021-10501-0.
- Tallantyre E.C., Major P.C., Atherton M.J. et al. How common is truly benign MS in a UK population? //
- Koch-Henriksen N., Thygesen L.C., Stenager E. et al. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90(22):e1954-e1963. DOI: 10.1212/WNL.oooooooooooo0005612.
- Gusev E.I., Boyko A.N. (2020). *Multiple Sclerosis: A Scientific and Practical Guide in 2 Volumes*. Moscow. Vol. 1. P. 391–479. (In Russ.)
- Malkova N.A., Ierusalimskiy A.P. (2006). *Multiple Sclerosis*. Novosibirsk. P. 54–93. (In Russ.)
- Filippi M., Amato M.P., Centonze D. et al. Early use of high-efficacy disease modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. *J. Neurol*. 2022;269(10):5382-5394. DOI: 10.1007/s00415-022-11193-w.
- Simonsen C.S., Flemmen H.Ø., Broch L. et al. The course of multiple sclerosis rewritten: a Norwegian population-based study on disease demographics and progression. *J. Neurol*. 2021;268(4):1330-1341. DOI: 10.1007/s00415-020-10279-7.
- Simonsen C.S., Flemmen H.Ø., Broch L. et al. Early high efficacy treatment in multiple sclerosis is the best predictor of future disease activity over 1 and 2 years in a Norwegian population-based registry. *Front. Neurol*. 2021;12:693017. DOI: 10.3389/fneur.2021.693017.
- Multiple sclerosis: clinical guidelines. (2022). URL: aof94b14685f83883eb1b7e90bd8cd95.pdf (accessed 20.06.2025).
- Correale J., Rush C.A., Barboza A. Are highly active and aggressive multiple sclerosis the same entity? *Front. Neurol*. 2023;14:1132170. DOI: 10.3389/fneur.2023.1132170.
- Iacobaeus E., Arrambide G., Amato M.P. et al.; 2018 ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult. Scler*. 2020; 26(9):1352458520925369. DOI: 10.1177/1352458520925369.
- Menon S., Shirani A., Zhao Y. et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013;84(11):1192-1198. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304951.
- Mathey G., Pisché G., Soudant M. et al. Long-term analysis of patients with benign multiple sclerosis: new insights about the disability course. *J. Neurol*. 2021;268(10):3817-3825. DOI: 10.1007/s00415-021-10501-0.

REFERENCES

- J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2019;90(5):522-528. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318802.
13. McFaul D., Hakopian N.N., Smith J.B. et al. Defining benign/burnt-out MS and discontinuing disease-modifying therapies // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2021;8(2):e960. DOI: 10.1212/NXI.000000000000960.
14. Amato M.P., Fonderico M., Portaccio E. et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis // Brain. 2020;143(10):3013-3024. DOI: 10.1093/brain/awaa251.
15. Chalmer T.A., Baggesen L.M., Nørgaard M. et al.; Danish Multiple Sclerosis Group. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study // Eur. J. Neurol. 2018;25(10):1262-e110. DOI: 10.1111/ene.13692.
16. Kalincik T., Diouf I., Sharmin S. et al.; MSBase Study Group. Effect of disease-modifying therapy on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis over 15 years // Neurology. 2021;96(5):e783-e797. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011242.
17. McKay K.A., Hillert J., Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis // Neurology. 2019;92(24):e2764-e2773. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007647.
18. Лаш Н.Ю., Павликова А.Е., Бойко А.Н. Развитие рассеянного склероза у лиц старше 50 лет // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(9):21-25. DOI: 10.17116/jnevro202312309121.
19. Mouresan E.F., Mentesidou E., Berglund A. et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of late-onset multiple sclerosis: a Swedish nationwide Study // Neurology. 2024; 102(6):e208051. DOI: 10.1212/WNL.000000000000208051.
20. Sivaci A.Ö., Seferoğlu M., Piri Çınar B. et al. Clinical and demographic characteristics of late-onset multiple sclerosis: LOMS-TR study // Mult. Scler. Relat. Disord. 2024;84:105469. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105469.
12. Tallantyre E.C., Major P.C., Atherton M.J. et al. How common is truly benign MS in a UK population? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90(5):522-528. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318802.
13. McFaul D., Hakopian N.N., Smith J.B. et al. Defining benign/burnt-out MS and discontinuing disease-modifying therapies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;8(2):e960. DOI: 10.1212/NXI.000000000000960.
14. Amato M.P., Fonderico M., Portaccio E. et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain.* 2020;143(10):3013-3024. DOI: 10.1093/brain/awaa251.
15. Chalmer T.A., Baggesen L.M., Nørgaard M. et al.; Danish Multiple Sclerosis Group. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(10):1262-e110. DOI: 10.1111/ene.13692.
16. Kalincik T., Diouf I., Sharmin S. et al.; MSBase Study Group. Effect of disease-modifying therapy on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis over 15 years. *Neurology.* 2021;96(5):e783-e797. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011242.
17. McKay K.A., Hillert J., Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;92(24):e2764-e2773. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007647.
18. Lashch N.Yu., Pavlicov A.E., Boyko A.N. The development of multiple sclerosis over the age of 50. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(9):21-25. DOI: 10.17116/jnevro202312309121. (In Russ.)
19. Mouresan E.F., Mentesidou E., Berglund A. et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of late-onset multiple sclerosis: a Swedish nationwide Study. *Neurology.* 2024;102(6):e208051. DOI: 10.1212/WNL.000000000000208051.
20. Sivaci A.Ö., Seferoğlu M., Piri Çınar B. et al. Clinical and demographic characteristics of late-onset multiple sclerosis: LOMS-TR study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2024;84:105469. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105469.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Архипов Иван Евгеньевич – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2740-6388.

Прокава Анна Ивановна – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; научный сотрудник ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2541-9302.

Коробко Денис Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; научный сотрудник ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2541-9302.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan E. Arkhipov – Post-graduate Student, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Neurologist, Regional Center for Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of the Nervous System, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2740-6388.

Anna I. Prokayeva – Post-graduate Student, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Neurologist, Regional Center for Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of the Nervous System, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Researcher, International Tomographic Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2541-9302.

Denis S. Korobko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Head, Regional Center for Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of the Nervous System, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Senior Researcher, International Tomographic Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2541-9302.

бирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; старший научный сотрудник ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7938-3782.

Малкова Надежда Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; куратор областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; ведущий научный сотрудник ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1255-8525.

ter, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7938-3782.

Nadezhda A. Malkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Curator, Regional Center for Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of the Nervous System, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Chief Researcher, International Tomographic Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1255-8525.



Электронно-лучевой кросслинкинг полиэтиленгликоля для создания антимикробного лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика

П.Г. Мадонов^{1,2}, С.В. Мишенина², Е.А. Бондарева^{1,2}, А.Н. Евстропов², Д.В. Ярославцев¹, М.С. Солдатова¹, Д.В. Клюев², Е.М. Любушкина¹, М.А. Королёв¹

¹НИИ клинической и экспериментальной лимбологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время актуален поиск альтернатив современным антибиотикам, а также материалов, не обладающих раздражающим действием на организм, но способных являться депо для антимикробных веществ. Идея создания композиции из модифицированного полиэтиленгликолового геля и антимикробного пептидомиметика рассматривается как перспективная.

Цель. Изучить физико-химические процессы электронно-лучевого кросслинкинга полиэтиленгликоля (ПЭГ) с целью получения гидрогеля с заданными свойствами и создание на основе этой технологии депо-матрицы для антимикробного пептидомиметика.

Материалы и методы. Процессу радиационного облучения, сочетающему деструкцию полимера и его сшивание, подвергали ПЭГ с диапазоном молекулярных масс от 400 до 40 000 Да. Изучали их свойства и создавали композицию на основе ПЭГ и антимикробного пептидомиметика КАМП-1 (трипептид H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph).

Результаты. Гель получен при использовании низкомолекулярного ПЭГ и диапазона доз радиации от 1,5 до 3 Мрад или высокомолекулярного ПЭГ (более 4000 Да) и дозы облучения 0,25 Мрад. Для достижения гелеобразования путем кросслинкинга использовался низкомолекулярный ПЭГ (1500 Да) и доза облучения 2 Мрад. В полученный гель антибактериальный пептидомиметик КАМП-1 был имплантирован без технологических сложностей с помощью ротационного гомогенизатора. Увеличение дозы излучения приводило к пропорциональному снижению текучести геля.

Заключение. Вариация параметров электронно-лучевого воздействия и концентрации ПЭГ позволяет получать гидрогели с необходимыми свойствами для депо-матрицы, предназначеннной для имплантации фармакологически активных агентов. КАМП-1 удерживается в гелеобразной депо-матрице, и диффузия этого пептидомиметика в водную фазу происходит с низкой интенсивностью. Разработка данной технологии создания антимикробного лекарственного средства позволяет производить прототипы готовых лекарственных форм для местного применения.

Ключевые слова: полиэтиленгликоль, ПЭГ, антимикробный пептидомиметик, антимикробные препараты, КАМП-1, антибактериальный гель.

Образец цитирования: Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Бондарева Е.А., Евстропов А.Н., Ярославцев Д.В., Солдатова М.С., Клюев Д.В., Любушкина Е.М., Королёв М.А. Электронно-лучевой кросслинкинг полиэтиленгликоля для создания антимикробного лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):91-104. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-91-104

Поступила в редакцию 10.09.2025
Прошла рецензирование 23.10.2025
Принята к публикации 26.11.2025

Автор, ответственный за переписку
Бондарева Елена Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: elena.bondarewa@mail.ru

Received 10.09.2025
Revised 23.10.2025
Accepted 26.11.2025

Corresponding author
Elena A. Bondareva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny pros., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: elena.bondarewa@mail.ru

Electron beam crosslinking of polyethylene glycol for the developing an hydrogel- and peptidomimetic-based antimicrobial drug

P.G. Madonov^{1,2}, S.V. Mishenina², E.A. Bondareva^{1,2}, A.N. Evstropov², D.V. Yaroslavtsev¹, M.S. Soldatova¹, D.V. Klyuev², E.M. Lyubushkina¹, M.A. Korolev¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Currently, the search for alternatives to conventional antibiotics, as well as for materials that do not exert an irritating effect on the body but can serve as a depot for antimicrobial substances, is highly relevant. The idea of developing a composition of a modified polyethylene glycol-based gel and an antimicrobial peptidomimetic is considered promising.

A i m . To study the physico-chemical processes of electron beam crosslinking of polyethylene glycol (PEG) in order to obtain a hydrogel with required properties and develop a depot-matrix for an antimicrobial peptidomimetic based on this technology.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . PEGs with a molecular weight of 400–40 000 Da was exposed to radiation, which involves polymer degradation and crosslinking. Their properties were studied, and a composition based on PEG and the antimicrobial peptidomimetic CAMP-1 (tripeptide H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph) was developed.

R e s u l t s . The gel was obtained using low-molecular-weight PEG and a radiation dose of 1,5–3 Mrad or high-molecular-weight PEG (over 4000 Da) and a radiation dose of 0,25 Mrad. To achieve gel formation by crosslinking, we used low-molecular-weight PEG (1,500 Da) and a radiation dose of 2 Mrad. The antibacterial peptidomimetic CAMP-1 was implanted into the gel obtained without technological complexity using a rotary homogenizer. An increase in the radiation dose led to a proportional decrease in gel flowability.

C o n c l u s i o n . Varying the electron beam exposure parameters and PEG concentration allows to obtain hydrogels with the required properties for a depot-matrix intended to implant pharmacologically active agents. CAMP-1 is retained in a gel-like depot-matrix, and the diffusion of this peptidomimetic into the aqueous phase occurs at low intensity. Developing this technology of an antimicrobial drug makes it possible to produce prototypes of finished dosage forms for topical use.

Keywords: polyethylene glycol, PEG, antimicrobial peptidomimetic, antimicrobial drugs, CAMP-1, antibacterial gel.

Citation example: Madonov P.G., Mishenina S.V., Bondareva E.A., Evstropov A.N., Yaroslavtsev D.V., Soldatova M.S., Klyuev D.V., Lyubushkina E.M., Korolev M.A. Electron beam crosslinking of polyethylene glycol for the developing an hydrogel- and peptidomimetic-based antimicrobial drug. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):91-104. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-91-104

ВВЕДЕНИЕ

Лечение инфекционных заболеваний кожи, раневых поверхностей, болезней соединительных тканей предполагает достижение высоких концентраций антибактериальных препаратов в области очага воспалительного процесса. Трудности с переносом antimикробных препаратов из кровотока в поврежденные ткани возникают из-за снижения артериального давления и отека в зоне воспаления. Решением является местное антибактериальное введение при терапии, например, перипротезных инфекций. Такой способ введения предполагает, что препараты должны действовать как местные резервуары,

INTRODUCTION

The treatment of infectious skin diseases, wound surfaces, and connective tissue diseases requires achieving high concentrations of antibacterial drugs at the site of inflammation. Difficulties in transferring antimicrobials from blood stream to damaged tissues are due to a decrease in blood pressure and swelling at the site of inflammation. The solution is topical administration of antimicrobials, for example, in treatment of periprosthetic infections. This method of administration suggests that drugs should act as local reservoirs, gradually releasing antibiotics, and effectively penetrate adjacent tissues. In addition, it is important that the drugs do not lead to

постепенно высвобождая антибиотики, и эффективно проникать в близлежащие ткани. Кроме того, важно, чтобы препараты не приводили к реакциям локального раздражающего действия и аллергического ответа. Полимер полиэтиленгликоль (ПЭГ) подходит для этих целей, если его модифицировать для получения геля, что облегчит внедрение антибактериального препарата.

Полимеры естественного и искусственного происхождения широко известны на сегодняшний день в фармацевтической сфере. Особый интерес представляют ПЭГ с различной молекулярной массой, сополимеры с этиленоксидом и пропиленоксидом, а также различные полисахариды. Это связано с отсутствием у них иммуногенности, антигенности и токсичности, а также с возможностью полной биодеградации в биологических системах. Полиэтиленгликоли обладают высокой растворимостью в воде и демонстрируют необычное поведение в водных растворах благодаря сильному взаимодействию эфирных молекул кислорода с молекулами воды.

В последние годы уделяется внимание созданию фармацевтических гидрогелевых композиций, обладающих антимикробной активностью [1–3]. Исследуются архитектурные характеристики полимерных гидрогелей с целью их связывания и введения с фармакологическими агентами [4]. Тем не менее механизмы, ассоциированные с радиационным облучением ПЭГ для создания гидрогелевых структур, еще недостаточно изучены.

Пептиды находят применение в терапии различных заболеваний у людей с момента появления инсулина в 1920-х годах, и на сегодняшний день на рынке доступно около 100 одобренных пептидных лекарственных препаратов [5]. В последние годы особый интерес представляют пептиды с антибактериальной активностью, что связано с необходимостью борьбы с растущей антибиотикорезистентностью патогенов к традиционным антибиотикам [6].

Разработка лекарств на основе текучих гидрогелевых структур ПЭГ с высокой концентрацией антимикробного агента может значительно улучшить результаты лечения гнойно-воспалительных заболеваний суставов, кожи и мягких тканей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение физико-химических процессов электронно-лучевого кросслинкинга ПЭГ с целью получения гидрогеля с заданными свойствами и создание на основе этой технологии депо-матрицы для антимикробного пептидомиметика.

local irritation and allergic reactions. Such polymer as polyethylene glycol (PEG) is suitable for these purposes if it is modified to obtain a gel, which will facilitate introducing an antibacterial drug.

Natural and artificial polymers are widely known today in the pharmaceutical field. Of particular interest are PEGs with different molecular weights, copolymers with ethylene oxide and propylene oxide, as well as various polysaccharides. This is due to their lack of immunogenicity, antigenicity and toxicity, as well as the possibility of complete biodegradation in biological systems. Polyethylene glycols have a high water-solubility and exhibit unusual behavior in aqueous solutions due to the strong interaction of ether oxygen molecules with water molecules.

In recent years, attention has been paid to the development of pharmaceutical hydrogel compositions with antimicrobial activity [1–3]. The structural characteristics of polymer-based hydrogels are being investigated in order to bind and administer them with pharmacological agents [4]. Nevertheless, the mechanisms associated with PEG radiation exposure for the development of hydrogel structures have not yet been sufficiently studied.

Peptides have been used in the treatment of various human diseases since the advent of insulin in the 1920s, and today about 100 approved peptide drugs have reached the market [5]. In recent years, peptides with antibacterial activity have been of particular interest, which is associated with the need to combat the growing resistance of pathogens to conventional antibiotics [6].

The development of drugs based on liquid hydrogel structures of PEGs with a high concentration of antimicrobial agent can significantly improve the treatment outcomes of suppurative inflammations in joints, skin and soft tissues.

AIM OF THE RESEARCH

To study the physico-chemical processes of electron beam crosslinking of PEGs in order to obtain a hydrogel with specified properties and develop a depot-matrix for an antimicrobial peptidomimetic based on this technology.

In accordance with the aim, the objectives of the study were formulated:

1. To identify the patterns of electron beam crosslinking in PEG solutions and to obtain hydrogel structures with the function of a depot-matrix.
2. To substantiate the technology of developing an antimicrobial medicinal product based on a depot-matrix of a hydrogel with specified properties and an antimicrobial peptidomimetic.

В соответствии с целью были сформулированы задачи исследования:

1. Выявить закономерности электронно-лучевого кросслинкинга в растворах ПЭГ и получить на его основе гидрогелевые структуры, выполняющие функцию депо-матрицы.
2. Обосновать технологию создания антимикробного лекарственного препарата на основе депо-матрицы гидрогеля с заданными свойствами и антимикробного пептидомиметика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования:

- 1) ПЭГ с молекулярной массой 400, 1500, 4000, 6000, 10 000, 20 000 и 40 000 Да (ООО «Завод синтанолов», Дзержинск). Используемый диапазон молекулярных масс и вариации концентраций позволяют получить полное представление об изменениях, происходящих в водных растворах ПЭГ при облучении в заданных дозах;
- 2) композиция, созданная *de novo* на основе ПЭГ и пептидомиметика КАМП-1. Антибактериальный пептидомиметик КАМП-1 представляет собой трипептид H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph с чистотой 98 мас.% (АО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии», Новосибирск).

Для получения гидрогеля с необходимыми свойствами по текучести, стабильности, а также возможности имплантации антибиотика были проведены эксперименты по изучению водных растворов ПЭГ. Для определения молекулярных масс надмолекулярных агрегатов, образующихся в ПЭГ при растворении и электронно-лучевом синтезе, использовался метод гель-проникающей высокоэффективной жидкостной хроматографии (ГП-ВЭЖХ). Применялся хроматограф Agilent 1200 с колонкой PL aquagel-OH MIXED, 8 мкм. Использовались рефрактометрический и спектрофотометрический детекторы. Очищенную воду получали на установке Direct Q3 Millipore. Стационарная фаза: хроматографическая колонка PL aquagel-OH MIXED, 8 мкм, 7,8×300 мм, с пределом фракционирования от 100 до 10 млн Да (по ПЭГ). Подвижная фаза 1: очищенную воду фильтровали через мембранный капроновый фильтр (0,45 мкм) и дегазировали с помощью водоструйного насоса. Подвижная фаза 2: готовили 0,1 М раствор нитрата лития (LiNO₃×3H₂O) путем растворения 12,3 ± 0,05 г в 600 мл очищенной воды. После фильтрации и дегазации раствор переносили в бутыль для хроматографии к магистрали А. Эксперимент проводился в обеих подвижных фазах для разрушения

MATERIALS AND METHODS

Objects of research are:

1) PEGs with molecular weight 400, 1500, 4000, 6000, 10 000, 20 000 and 40 000 Da (Zavod sintanolov, LLC, Dzerzhinsk). The range of molecular weights and concentrations used allow us to obtain a complete picture of the changes in aqueous PEG solutions exposed to radiation at specified doses;

2) a composition developed *de novo* based on PEG and a peptidomimetic CAMP-1. The antibacterial peptidomimetic CAMP-1 is a tripeptide H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph with a purity of 98% by weight (Siberian Center For Pharmacology and Biotechnology, JSC, Novosibirsk).

To obtain a hydrogel with the required properties of flowability, stability, and the possibility of antibacterial agent implantation, experiments to study aqueous PEG solutions were performed. The method of gel filtration high-performance liquid chromatography (GF-HPLC) was used to determine the molecular weights of supramolecular aggregates formed in PEG during dissolution and electron beam synthesis. An Agilent 1200 system for chromatography with a PL aquagel-OH MIXED column, 8 μm, was used. Refractometric and spectrophotometric detectors were used. Purified water was obtained on a Millipore Direct Q3 water production system. Fixed phase: chromatographic column PL aquagel-OH MIXED, 8 μm, 7,8×300 mm, with a fractionation limit from 100 to 10 mln Da (PEG). Mobile phase 1: purified water was filtered through a nylon membrane filter (0,45 μm) and degassed using a water-jet pump. Mobile phase 2: a 0,1 M solution of lithium nitrate (LiNO₃×3H₂O) was prepared by dissolving 12,3 ± 0,05 g in 600 ml of purified water. After filtration and degassing, the solution was transferred to a chromatography bottle to line A. The experiment was carried out in both mobile phases to destroy supramolecular aggregates and identify the true molecular weight of the particles in the solution.

Fresh solutions of the mobile phase were used. The flow rate was 1 ml/min, and the sample volume was 20 μl. Before each test, the column was balanced with the mobile phase (at least 20 volumes) until a stable base line was formed. Then, the column was calibrated using known PEG solutions in a 0,1 M LiNO₃×3H₂O to plot a calibration curve reflecting the relationship between output time and molecular weight. After calibration, the samples were analyzed: 20 μl of the test solution was introduced into sampling loop, and the chromatogram was recorded automatically using the ChemStation program (Agilent, USA).

надмолекулярных агрегатов и выявления истинной молекулярной массы частиц в растворе.

Использовались свежеприготовленные растворы подвижной фазы. Скорость потока составила 1 мл/мин, а объем вводимой пробы – 20 мкл. Перед каждым тестированием колонка уравновешивалась подвижной фазой (не менее 20 объемов) до образования стабильной базовой линии. Затем проводилась калибровка колонки с использованием известных растворов ПЭГ в 0,1 M $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ для построения калибровочной кривой, связывающей время выхода с молекулярной массой. После калибровки анализировались образцы: 20 мкл исследуемого раствора вводили в аналитическую петлю, а запись хроматограммы осуществлялась автоматически с помощью программы ChemStation (Agilent, США).

В процессе радиационного облучения ПЭГ происходят два процесса: деструкция полимера с образованием карбонильных групп и сшивание ПЭГ, что приводит к кросслинкингу. Для выявления карбонильных групп использовался 2,4-динитрофенилгидразин, который образует окрашенные аналитические формы с карбонильными соединениями, позволяющие идентифицировать и количественно определять их [7]. Раствор 2,4-динитрофенилгидразина готовили, взвешивая на аналитических весах 0,050 г кристаллического 2,4-динитрофенилгидразина (Acros Organics); мерными цилиндрами отмеряли 25 мл этилового спирта, 10 мл концентрированной соляной кислоты и 50 мл дистиллированной воды. Навеску 2,4-динитрофенилгидразина растворяли в круглодонной колбе с притертой крышкой при нагревании. Полученные 2,4-динитрофенилгидразоны характеризуются четкими спектральными параметрами, позволяющими провести их идентификацию. Для их характеристики используют длину волны, соответствующую максимуму поглощения, и молярный коэффициент поглощения в максимуме поглощения.

Электронно-лучевой кросслинкинг ПЭГ осуществлялся на импульсном линейном ускорителе ИЛУ-10 (Институт ядерной физики СО РАН, производственная площадка ООО «СФМ», Новосибирск) с мощностью облучения от 0,25 до 3,0 Мрад. Дозиметрический контроль проводился с использованием радиохромных пленочных дозиметров, меняющих цвет в зависимости от дозы облучения. Пленочные дозиметры, подвергшиеся совместному облучению с исследуемым материалом, проявляются прогреванием при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ в сушильном шкафу в течение 30 минут. В про-

During radiation exposure to PEG, two processes occur: polymer degradation with the formation of carbonyl groups and PEG crosslinking. For identification of carbonyl groups, 4-dinitrophenylhydrazine was used which forms colored analytical forms with carbonyl compounds that allow to run their identification and quantification [7]. A solution of 2,4-dinitrophenylhydrazine was prepared by weighing 0,050 g of crystalline 2,4-dinitrophenylhydrazine (Acros Organics) on an analytical balance; 25 ml of ethyl alcohol, 10 ml of concentrated hydrochloric acid and 50 ml of distilled water were measured using calibrated cylinders. A sample weight of 2,4-dinitrophenylhydrazine was dissolved in a round-bottomed flask with a ground stopper and heated. The obtained 2,4-dinitrophenylhydrazones are characterized by clear spectral parameters that allow their identification. To characterize them, the wavelength corresponding to the absorption maximum and the molar absorption coefficient at the absorption maximum are used.

Electron beam crosslinking of PEG was carried out on an ILU-10 pulsed linear accelerator (Institute of Nuclear Physics, SFM, LLC production site, Novosibirsk) with a radiation power from 0,25 to 3,0 Mrad. Dosimetry was performed using radiochromic film dosimeters that change color depending on the radiation dose. Film dosimeters that were exposed to co-radiation with the test samples are processed by heating at $60 \pm 5^\circ\text{C}$ in a drying cabinet for 30 minutes. During radiation exposure, two film dosimeters are attached to each test sample. After processing and cooling the dosimeters down to a room temperature, their optical absorption was measured on a spectrophotometer at a wavelength of $\lambda = 554$ nm. The comparative analysis was performed with a non-irradiated film dosimeter. Based on the mean optical absorption of two dosimeters for each sample, the actual radiation dose was calculated using the WINdose program (GEX Corporation, USA).

The design of the experiment, aimed at investigating the process of electron beam crosslinking of PEGs with various molecular weights depending on its concentration and radiation dose, is presented in Table 1. Each sample was analyzed in triplicate measurements.

The implantation of an antibacterial peptidomimetic into a hydrogel depot-matrix was carried out using an AD145S-P-10G rotary homogenizer (U-Therm International Limited, China) by mixing into to evenly distribute CAMP-1 in gel.

To determine the content of the peptidomimetic CAMP-1 in a polyethylene oxide gel, a gel with a

Таблица 1. Дизайн экспериментов по исследованию процессов электронно-лучевого кросслинкинга полиэтиленгликоля (ПЭГ) с различной молекулярной массой в зависимости от его концентрации и дозы облучения
Table 1. Design of experiments for electron beam crosslinking of polyethylene glycol (PEG) with various molecular weights depending on its concentration and radiation dose

№ п/п No.	Исследуемый образец Test sample	Содержание ПЭГ, % PEG content, %	Доза облучения, Mrad Radiation dose, Mrad
1	ПЭГ 400 / PEG 400	5	Без облучения / No radiation exposure
2	ПЭГ 400 / PEG 400	5	1,0
3	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	Без облучения / No radiation exposure
4	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	1,5
5	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	2,0
6	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	3,0
7	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	Без облучения / No radiation exposure
8	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	1,0
9	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	2,0
10	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	3,0
11	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	Без облучения / No radiation exposure
12	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	1,0
13	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	2,0
14	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	3,0
15	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	Без облучения / No radiation exposure
16	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	1,0
17	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	2,0
18	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	3,0
19	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	Без облучения / No radiation exposure
20	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	0,25
21	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	0,50
22	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	0,75
23	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,5	0,25
24	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,5	0,50
25	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,5	0,75
26	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	Без облучения / No radiation exposure
27	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	0,25
28	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	0,50
29	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	0,75
30	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,25	0,25
31	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,25	0,50
32	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,25	0,75

цессе облучения на каждый исследуемый образец прикрепляется 2 пленочных дозиметра. После проявки и охлаждения дозиметров до комнатной температуры производится измерение их оптического поглощения на спектрофотометре при длине волны $\lambda = 554$ нм. Сравнительный анализ проводился с необлученным пленочным дозиметром. На основе средней величины оптического поглощения двух дозиметров для каждого образца рассчитывалась фактическая доза облучения с использованием программы WINdose (GEX Corporation, США).

Дизайн эксперимента, в рамках которого исследовался процесс электронно-лучевого крос-

CAMP-1 concentration of 0,05% was used. For analysis purposes, 0,5 g of gel was placed in a 2 ml centrifuge tube, then 0,5 ml of deionized water was added. The gel was carefully re-suspended using a glass rod, and then centrifuged for 5 min at 5000 g. A supernatant was used without dilution. 10 μ l of the supernatant was applied to the column. A HPLC-MS (high performance liquid chromatography-mass spectrometry) system (Thermo Scientific LCQ Fleet, USA) was used for the analysis in the mode of selective registration of ions at m/z of 789,0 \pm 0,5 and 395,0 \pm 0,5, which correspond to the molecular ion of CAMP-1 and its doubly charged ion (Table 1).

слинкинга ПЭГ с различной молекулярной массой в зависимости от его концентрации и дозы облучения, представлен в табл. 1. Каждый образец подвергался анализу в трехкратных повторных измерениях.

Встраивание антибактериального пептидомиметика в гидрогелевую депо-матрицу проводилось с использованием ротационного гомогенизатора AD145S-P-10G (U-Therm International Limited, Китай) путем вмешивания для равномерного распределения КАМП-1 в гелевой массе.

Для определения содержания пептидомиметика КАМП-1 в геле полиэтиленоксида был использован гель с концентрацией КАМП-1 0,05 %. Для анализа 0,5 г геля помещали в центрифужную пробирку объемом 2 мл, после чего добавляли 0,5 мл деионизированной воды. Гель аккуратно ресуспенсировали с помощью стеклянной палочки, а затем центрифугировали в течение 5 минут при 5000 г. Супернатант использовался без разбавления. На хроматографическую колонку наносили 10 мкл супернатанта. Для анализа использовалась система ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) (Thermo Scientific LCQ Fleet, США) в режиме селективной регистрации ионов с m/z 789,0 \pm 0,5 и 395,0 \pm 0,5, которые соответствуют молекулярному иону КАМП-1 и его двухзарядному иону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа исследуемых образцов были построены две калибровочные прямые на основании данных, полученных при проведении ГП-ВЭЖХ стандартных растворов ПЭГ до электронно-лучевого облучения (табл. 2).

Таблица 2. Экспериментальные значения времени выхода пиков стандартных образцов полиэтиленгликоля (ПЭГ) в процессе гель-проникающей высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке PL aquagel-OH MIXED (подвижная фаза 1 и 2)

Table 2. Experimental values of peaks of standard polyethylene glycol (PEG) samples during gel filtration high-performance liquid chromatography on a PL aquagel-OH MIXED column (mobile phase 1 and 2)

Стандартный образец Standard sample	Концентрация стандартного образца, мг/мл Concentration of the standard sample, mg/ml	Время выхода пика стандартного образца, мин Peak output time of the standard sample, min	
		подвижная фаза 1 mobile phase 1	подвижная фаза 2 mobile phase 2
ПЭГ 400 / PEG 400	0,50	9,50	9,50
ПЭГ 1500 / PEG 1500	0,75	9,13	9,14
ПЭГ 4000 / PEG 4000	0,75	8,78	8,81
ПЭГ 6000 / PEG 6000	0,50	8,62	8,67
ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	0,75	8,37	8,43
ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,75	8,06	8,14
ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,50	7,85	7,93

RESULTS OF THE RESEARCH

To analyze the studied samples, two calibration curves were plotted based on the data obtained during GF-HPLC of standard PEG solutions before electron beam radiation (Table 2).

The results of GP-HPLC of PEG aqueous solutions after electron beam radiation are shown in Table 3.

The electron beam radiation-exposed samples showed significant differences in chromatographic profiles compared to the baseline samples. Even at low radiation doses (0,25 Mrad), significant aggregation of PEG molecules in aqueous solutions was observed (Table 3), which lead to the formation of supramolecular structures with extremely high molecular weights (107–109 kDa). The size of these structures for PEG with a molecular weight ranging from 4000 to 40 000 Da is almost the same, which may indicate that the reactions of structure formation do not depend on the molecular weight of PEG and the dose applied.

The exceptions are PEGs with a molecular weight of 400 and 1500 Da. Even an increase in the dose to 3 Mrad does not cause a significant raise in the molecular weight of the reaction products. At the same time, the peak asymmetry observed which increases with dose raising indicates the polymerization process. It should be emphasized that the obtained particles are covalently bound, but not supramolecular aggregates (the change of mobile phase 1 to 0,1 M $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ solution does not cause changes in molecular weight). We note that a particle obtained by irradiating PEG with a molecular weight of 4000 Da has a molecular weight of approximately 34 000 Da, but in water it forms an aggregate with

Таблица 3. Результаты исследования облученных водных растворов полиэтиленгликоля (ПЭГ)

методом гель-проникающей высокоэффективной жидкостной хроматографии

Table 3. Results of the analysis of irradiated aqueous solutions of polyethylene glycol (PEG) by gel filtration high-performance liquid chromatography

№ No.	Молекулярная масса исходного ПЭГ, Да (концентрация, %) Molecular weight of the initial PEG, Da (concentration, %)	Доза облучения, Мрад Radiation dose, Mrad	Время выхода образца, мин Sample output time, min		Молекулярная масса образца после облучения, Да Molecular weight of the irradiated sample, Da	
			в воде in water	в $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ in $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$	в воде in water	в $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ in $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$
1	400 (5)	1	9,506	9,51	430	452
2	1500 (5)	1,5	9,137	9,143	1800	1800
		2,0	9,142	—	1870	—
		3,0	9,140	9,141	2000	2070
3	4000 (5)	1,0	4,493	7,987	$4,66 \times 10^9$	32 400
		2,0	4,625	8,051	$3,90 \times 10^9$	26 400
		3,0	4,567	7,975	$4,47 \times 10^9$	33 700
4	6000 (2)	1,0	4,625	7,832	$3,99 \times 10^9$	65 500
		2,0	4,598	7,885	$4,46 \times 10^9$	51 000
		3,0	4,609	7,877	$4,41 \times 10^9$	52 400
5	10 000 (1)	2,0	4,376	7,687	$8,70 \times 10^9$	133 800
		2,5	4,361	7,696	$9,09 \times 10^9$	124 400
		3,0	4,336	7,642	$7,58 \times 10^9$	150 200
6	20 000 (1)	0,25	5,052	7,628	$8,36 \times 10^8$	244 200
			5,320		$2,36 \times 10^8$	
			5,828		$4,27 \times 10^7$	
			8,294		19 442	
		0,50	4,028	6,843	$1,93 \times 10^9$	2 805 600
		0,75	4,026	6,983	$2,10 \times 10^9$	2 159 200
		0,25	4,895	7,631	$1,33 \times 10^9$	138 000
			5,354		$1,89 \times 10^8$	
7	20 000 (0,5)		5,930		$2,86 \times 10^7$	
			8,812		9300,450	
		0,50	4,588	7,498	$5,15 \times 10^9$	270 700
		0,75	4,591	7,562	$5,7 \times 10^9$	234 000
8	40 000 (0,5)	0,25	4,813	7,560	$1,92 \times 10^9$	249 000
			5,312		$2,25 \times 10^8$	
			5,906		$3,29 \times 10^7$	
			8,887		10000,1500	
		0,50	4,502	7,494	$7,64 \times 10^9$	262 700
		0,75	4,477	7,563	$8,50 \times 10^9$	214 000
		0,25	4,695	7,745	$3,47 \times 10^9$	79 500
			5,217		$3,24 \times 10^8$	
			5,858		$3,7 \times 10^7$	
		0,50	4,545	7,766	$6,18 \times 10^9$	78 000
		0,75	4,564	7,790	$6,36 \times 10^9$	70 000

Результаты исследования методом ГП-ВЭЖХ водных растворов ПЭГ после электронно-лучевой обработки приведены в табл. 3.

Образцы, прошедшие электронно-лучевую обработку, продемонстрировали существенные различия в хроматографических профилях по сравнению с исходными образцами. Даже при низких дозах облучения (0,25 Мрад) отмечена значительная агрегация молекул ПЭГ в водных растворах (см. табл. 3), что приводит к образова-

нию макромолекул с молекулярной массой

а молекулярной массой приблизительно 109 Да. At the same time, non-irradiated PEG with a molecular weight of 40 000 Da does not form supramolecular aggregates. These data indicate a branched structure of the particles has formed after irradiation. This is also confirmed by the appearance of luminescence in the ultraviolet spectrum ($\lambda = 192-220$ nm) of the irradiated samples, which indicates an increase in the number of terminal carbonyl groups in PEG.

нию надмолекулярных структур со сверхбольшими молекулярными массами (107–109 кДа). Размер этих структур для ПЭГ с молекулярной массой в диапазоне от 4000 до 40 000 Да практически одинаков, что может указывать на отсутствие зависимости реакций структурообразования от молекулярной массы ПЭГ и применяемой дозы.

Исключение составляют ПЭГ с молекулярной массой 400 и 1500 Да. Даже увеличение дозы воздействия до 3 Мрад не вызывает значительного роста молекулярной массы продуктов реакции. В то же время наблюдаемая асимметрия пиков, усиливающаяся с ростом дозы, говорит о процессе полимеризации. Следует подчеркнуть, что полученные частицы являются ковалентно связанными, а не надмолекулярными агрегатами (смена подвижной фазы 1 на 0,1 М в растворе $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ не вызывает изменений в молекулярной массе). Отметим, что частица, полученная при облучении ПЭГ с молекулярной массой 4000 Да, имеет молекулярную массу около 34 000 Да, но в воде образует агрегат с молекулярной массой около 109 Да. В то же время необлученный ПЭГ с молекулярной массой 40 000 Да не формирует надмолекулярные агрегаты. Эти данные свидетельствуют о разветвленной структуре частиц, образовавшихся после облучения. Это также подтверждается появлением свечения в ультрафиолетовом спектре ($\lambda = 192\text{--}220$ нм) облученных образцов, что указывает на увеличение количества концевых карбонильных групп в ПЭГ.

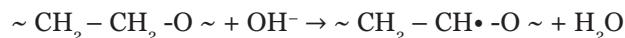
Образование гидрогеля посредством электронно-лучевого кросслинкинга объясняется накоплением в растворах ПЭГ карбонильных группировок, детектируемых в глубокой ультрафиолетовой области ($\lambda = 192\text{--}220$ нм). Данное предположение находит подтверждение в данных о концентрации карбонильных групп ($>\text{C=O}$), полученных дифенилгидразиновым методом, которые показали увеличение концентрации $>\text{C=O}$ групп в облученных образцах ПЭГ в зависимости от дозы облучения (рис. 1).

Полученные нами данные демонстрируют общую схему процессов, проходящих при электронно-лучевой обработке ПЭГ:

1. Радиолиз воды:



2. Образование радикалов ПЭГ:



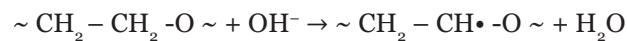
The formation of hydrogel by electron beam crosslinking is explained by the accumulation of carbonyl groups in PEG solutions detected in the deep ultraviolet region ($\lambda = 192\text{--}220$ nm). This assumption is confirmed by data on the concentration of carbonyl groups ($>\text{C=O}$) obtained by the diphenylhydrazine method, which showed an increase in the concentration of $>\text{C=O}$ groups in irradiated PEG samples depending on the radiation dose (Fig. 1).

The data obtained demonstrate the general scheme of processes that are underway during electron beam irradiation of PEG:

1. Water radiolysis:



2. Formation of PEG radicals:

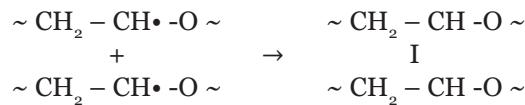


3. Depending on the conditions, the following processes take place:

a) degradation of PEG with carbonyl group formation



б) PEG crosslinking



Since PEG belongs to predominantly crosslinkable polymers, electron beam crosslinking is much more intensive than the destruction process, which ultimately leads to gel formation. Fig. 2 shows a scheme of crosslinking processes of various molecular weight PEGs.

Irradiation of low- and high-molecular-weight PEGs at the same dose leads to forming various structures, from intermediates to crosslinked polymers. A gel can be obtained using either low-molecular-weight PEG with a radiation dose of 1,5–3 Мрад or high-molecular-weight PEG (greater than 4000 Да) with a radiation dose of 0,25 Мрад. We propose that the optimal approach is to change the dose for low molecular weight. An increase in the radiation dose leads to a proportional decrease in gel flowability, which makes it possible to synthesize a depot-matrix in accordance with certain requirements. For example, a liquid gel is needed to fill closed cavities, while a gel with the cohesiveness effect is preferable for open wounds. To achieve gel formation by crosslinking, we used a low-molecular-weight PEG (1500 Да) and a radiation dose of 2 Мрад. The antibacterial peptidomimetic CAMP-1 was implanted into the gel obtained

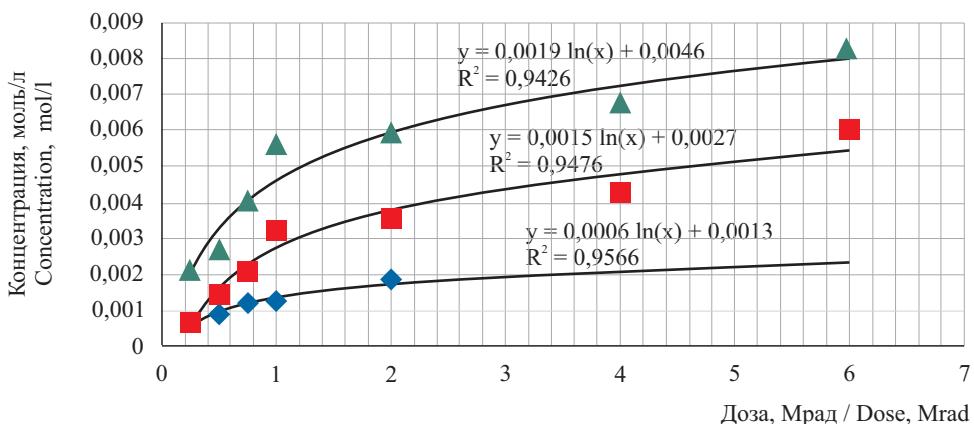
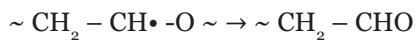


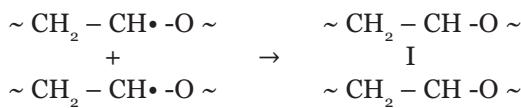
Рис. 1. Зависимость концентрации карбонильных групп в образцах полиэтиленгликоля от дозы облучения
Fig. 1. Dependence of the concentration of carbonyl groups in polyethylene glycol samples on the radiation dose

3. В зависимости от условий проходят следующие процессы:

а) деструкция ПЭГ с образованием карбонильной группы



б) сшивание ПЭГ



Так как ПЭГ относится к преимущественно сшивавшимся полимерам, то процесс электронно-лучевой сшивки идет намного интенсивней, чем процесс деструкции, что и приводит в конечном итоге к образованию геля. На рис. 2 представлена схема процессов сшивки ПЭГ различной молекулярной массы.

Облучение в одинаковой дозе низко- и крупномолекулярных ПЭГ создает различные струк-

without technological difficulties using a rotary homogenizer.

The development of a hydrogel- and peptidomimetic-based antibacterial drug prototype involves determination of CAMP-1 in a polyethylene oxide gel. Direct determination of a peptidomimetic by the molecular weight scanning all components is difficult, since PEG is inevitably detected in water, which is washed off by a wide-band eluent, complicating the identification of CAMP-1 peaks. Fig. 3 shows the spectra of CAMP-1 solution in aqua and aqueous gel extraction. A pair of ions (molecular and doubly charged) is reliably identified at an output time of 13,4 min, which corresponds to the CAMP-1 output time in a standard aqueous solution and visually coincides with the band intensity. However, it is not known how close the concentration of CAMP-1 observed is to steady state one. Further, more long-term experiments will be required to answer this question.

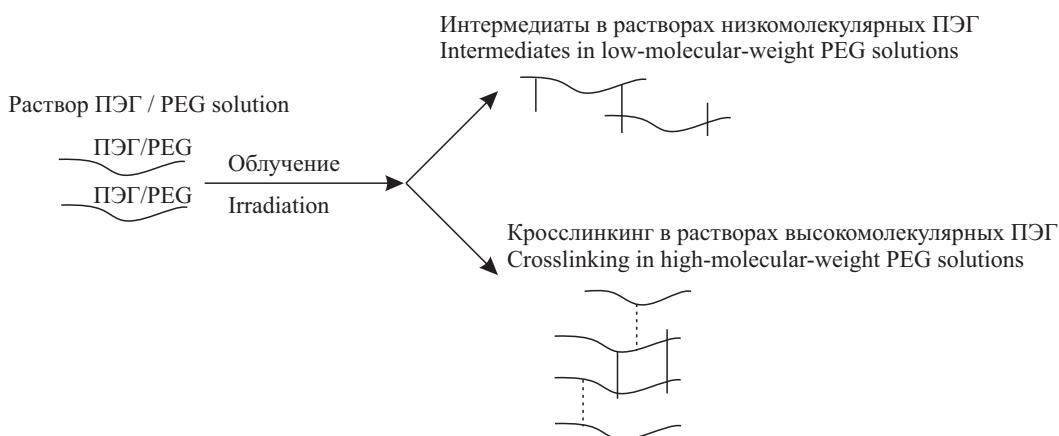


Рис. 2. Электронно-лучевая иммобилизация молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ)
Fig. 2. Electron beam immobilization of polyethylene glycol (PEG) molecules

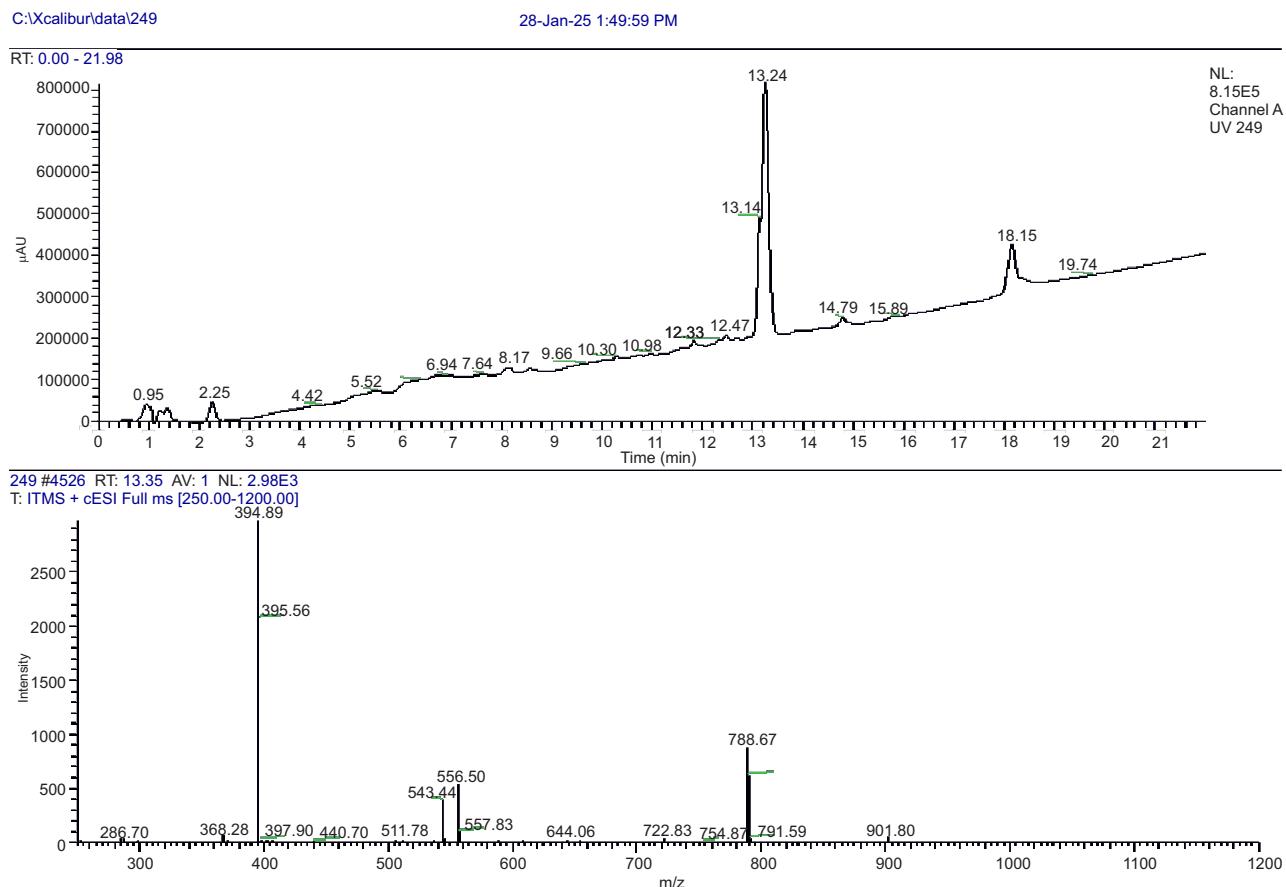


Рис. 3. Спектры раствора КАМП-1 в воде (высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия)
Fig. 3. Spectra of aqueous CAMP-1 solution (high performance liquid chromatography-mass spectrometry)

туры – от интермедиатов до кросслинкинга полимера. Гель можно получить, используя низкомолекулярный ПЭГ и диапазон дозы радиации от 1,5 до 3 Мрад или высокомолекулярный ПЭГ (более 4000 Да) с дозой облучения 0,25 Мрад. Мы считаем, что оптимальным подходом является изменение дозы для низкомолекулярной массы. Увеличение дозы излучения приводит к пропорциональному снижению текучести геля, что позволяет синтезировать депо-матрицу в соответствии с определенными требованиями. Например, жидкий гель необходим для заполнения закрытых полостей, в то время как гель с эффектом наполнения предпочтительнее для открытых ран. Для достижения гелеобразования путем кросслинкинга мы использовали низкомолекулярный ПЭГ (1500 Да) и дозу облучения 2 Мрад. В полученный гель антибактериальный пептидомиметик КАМП-1 был имплантирован без технологических сложностей с помощью ротационного гомогенизатора.

Создание прототипа антибактериального лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика включает инструментальное

CONCLUSION

The findings of this study lead to the following conclusions:

1. In non-irradiated PEG solutions with a molecular weight of 400–40 000 Da, PEG-PEG interactions are absent, and supramolecular complexes are not formed.
2. PEG irradiation leads to a dose-dependent accumulation of carbonyl groups, which triggers the transformation from a linear structure to a cross-linked one, regardless of the molecular weight of the polymer being irradiated.
3. After irradiation, high-molecular-weight PEGs (4000–40 000 Da) undergo a transition to a pre-gelation state, which is associated with forming ultrahigh-molecular-weight intermediates and may be determined by irradiation-induced cross-linking. In solutions of low-molecular-weight PEGs (400 and 1500 Da), linking processes between individual short polymer chains occur via a radical mechanism.
4. Variation of the parameters of electron beam exposure and PEG concentration makes it possible to

определение КАМП-1 в геле полиэтиленоксида. Прямое определение пептидомиметика через сканирование молекулярных масс всех компонентов оказывается затруднительным, так как в воде неизбежно обнаруживается ПЭГ, который смывается элюентом с широкой полосой, сильно затрудняя идентификацию пиков КАМП-1. На рис. 3 представлены спектры раствора КАМП-1 в воде и водной экстракции из геля. Пара ионов – молекулярный и двухзарядный – надежно идентифицируется при времени выхода 13,4 мин, что соответствует времени выхода КАМП-1 в «модельном» водном растворе и визуально совпадает с интенсивностью полос. Однако неизвестно, насколько наблюдаемая концентрация КАМП-1 близка к равновесной. Для выяснения этого потребуются дальнейшие более продолжительные эксперименты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. В необлученных растворах ПЭГ с молекулярной массой от 400 до 40 000 Да отсутствуют взаимодействия типа ПЭГ – ПЭГ и не образуются надмолекулярные комплексы.
2. Облучение ПЭГ приводит к дозозависимому накоплению карбонильных группировок, что инициирует переход от линейной структуры к сетчатой, вне зависимости от молекулярной массы облучаемого полимера.
3. После облучения у высокомолекулярных ПЭГ (4000–40 000 Да) наблюдается эффект перехода в состояние предгелирования, что связано с образованием ассоциатов с сверхвысокими молекулярными массами и может быть обусловлено процессом кросслинкинга, инициированным облучением. В растворах низкомолекулярных ПЭГ (400 и 1500 Да) происходят процессы связывания между отдельными короткими цепями полимера по радикальному механизму.

4. Вариация параметров электронно-лучевого воздействия и концентрации ПЭГ позволяет получать гидрогели с необходимыми свойствами для депо-матрицы, предназначенной для имплантации фармакологически активных агентов.

5. КАМП-1 удерживается в гелеобразной депоматрице, и диффузия этого пептидомиметика в водную фазу происходит с низкой интенсивностью.

6. The technology we designed for developing an antimicrobial drug allows to produce prototypes of finished dosage forms for topical use.

Funding. This research was carried out as part of a State Assignment on theme No. FWNR-2024-0005.

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

4. Вариация параметров электронно-лучевого воздействия и концентрации ПЭГ позволяет получать гидрогели с необходимыми свойствами для депо-матрицы, предназначенной для имплантации фармакологически активных агентов.

5. КАМП-1 удерживается в гелеобразной депоматрице, и диффузия этого пептидомиметика в водную фазу происходит с низкой интенсивностью.

6. Разработанная технология создания antimикробного лекарственного средства позволяет производить прототипы готовых лекарственных форм для местного применения.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания по теме № FWNR-2024-0005.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Asokan-Sheejaa H., Das D., Nguyen J.N. et al. pH-responsive peptide-polymer hydrogel for biofilm disruption // ACS Appl. Bio Mater. 2025;8(7):6415-6425. DOI: 10.1021/acsabm.5c00897.
2. Du W., Gong J.S., Chen X. et al. Ångstrom-scale silver particle-infused hydrogels eliminate orthopedic implant infections and support fracture healing // Biomater. Transl. 2025;6(1):85-102. DOI: 10.12336/biomatertransl.2025.01.007.
3. Oliver-Cervelló L., Martin-Gómez H., Gonzalez-Garcia C. et al. Protease-degradable hydrogels with multifunctional biomimetic peptides for bone tissue engineer-

- neering // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1192436. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1192436.
- 4. Tolentino M.A.K., Du E.Y., Silvani G. et al. Decoding hydrogel porosity: advancing the structural analysis of hydrogels for biomedical applications // *Adv. Healthc. Mater.* 2025;14(22):e2500658. DOI: 10.1002/adhm.202500658.
 - 5. Muttenthaler M., King G.F., Adams D.J., Alewood P.F. Trends in peptide drug discovery // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20(4):309-325. DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8.
 - 6. Chen C.H., Lu T.K. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications // *Antibiotics*. 2020;9:24. DOI: 10.3390/antibiotics9010024.
 - 7. Сиггия С., Ханна Дж.Г. Количественный органический анализ по функциональным группам/ пер. с англ. А.П. Сергеева. М.: Химия, 1983. 672 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мадонов Павел Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом экспериментальной фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0002-1093-8938.

Мишенина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0001-8377-7648

Бондарева Елена Александровна – аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0002-3921-4677.

Евстропов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0002-1551-3154.

Ярославцев Дмитрий Викторович – магистр химии, младший научный сотрудник лаборатории фармакологических активных соединений НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0002-8388-3026.

- ing. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1192436. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1192436.
- 4. Tolentino M.A.K., Du E.Y., Silvani G. et al. Decoding hydrogel porosity: advancing the structural analysis of hydrogels for biomedical applications. *Adv. Healthc. Mater.* 2025;14(22):e2500658. DOI: 10.1002/adhm.202500658.
 - 5. Muttenthaler M., King G.F., Adams D.J., Alewood P.F. Trends in peptide drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20(4):309-325. DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8.
 - 6. Chen C.H., Lu T.K. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Antibiotics*. 2020;9:24. DOI: 10.3390/antibiotics9010024.
 - 7. Siggia S., Hanna J.G. (1983). Quantitative Organic Analysis via Functional Groups (Transl. from Engl. by A.P. Sergeev). Moscow: Chemistry. 672 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Pavel G. Madonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0002-1093-8938.

Svetlana V. Mishenina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0001-8377-7648.

Elena A. Bondareva – Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0002-3921-4677.

Alexander N. Evstropov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0002-1551-3154.

Dmitry V. Yaroslavtsev – Master of Chemistry, Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Active Compounds, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0002-8388-3026.

Marina S. Soldatova – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Design and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0003-1050-6921.

Dmitry V. Klyuev – Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based

Солдатова Марина Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-ooo3-1050-6921.

Клюев Дмитрий Валерьевич – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: ooo9-ooo2-6672-4696.

Любушкина Елизавета Михайловна – старший лаборант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-ooo2-3035-3400.

Королёв Максим Александрович – д-р мед. наук, руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-ooo2-0471-652X.

Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: ooo9-ooo2-6672-4696.

Elizaveta M. Lyubushkina – Senior Laboratory Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-ooo2-3035-3400.

Maxim A. Korolev – Dr. Sci. (Med.), Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-ooo2-0471-652X.

Тетрациклин снижает повреждение гиппокампа и мозжечка в модели легкой черепно-мозговой травмы у крыс подросткового возраста: кандидат на перепрофилирование?

Ф.А. Абариботе, Ф.К. Нвагор, Г.О. Оньеке, Ч.А. Ойинбо

Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, о-в Уилберфорс, Нигерия

АННОТАЦИЯ

Введение. Легкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) может стать критической для нормального развития подросткового организма вследствие поражения областей головного мозга, ответственных за когнитивные и двигательные функции. Современные методы лечения ЛЧМТ, основанные в большинстве своем на опыте лечения этого состояния у взрослых, слабо ориентированы на подростков, что вызывает необходимость разработки стратегий терапии для этой группы пациентов.

Цель. Данное исследование изучает потенциальные нейропротективные эффекты тетрациклина у крыс-подростков стока Вистар после ЛЧМТ, уделяя особое внимание повреждению гиппокампа и коры мозжечка.

Материалы и методы. Пятьнадцать крыс были разделены на три группы: контрольную, группу с ЛЧМТ и группу с ЛЧМТ + тетрациклин в суточной дозе 44,3 мг/кг массы тела. ЛЧМТ была моделирована методом падающего груза, когнитивные и моторные функции оценивались в тестах Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки.

Результаты. Гистологический анализ с использованием окрашивания гематоксилином и эозином и оценка поведенческих реакций показали, что у крыс с ЛЧМТ без введения тетрациклина наблюдались выраженные негативные изменения в функционировании и структуре головного мозга, а также нарушение когнитивных и двигательных функций. В то же время у крыс, получавших тетрациклин, негативные изменения нейрональной структуры и поведения были менее выражены, хотя и полностью не восстанавливались до уровня контрольной группы. Применение тетрациклина также уменьшало воспаление и окислительный стресс в головном мозге.

Заключение. Полученные результаты показывают, что тетрациклин обладает нейропротекторным потенциалом при ЛЧМТ у крыс-подростков, что обосновывает его изучение в качестве кандидата для перепрофилирования.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекция, когнитивные функции, моторная координация.

Образец цитирования: Абариботе Ф.А., Нвагор Ф.К., Оньеке Г.О., Ойинбо Ч.А. Тетрациклин снижает повреждение гиппокампа и мозжечка в модели легкой черепно-мозговой травмы у крыс подросткового возраста: кандидат на перепрофилирование? // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):105-120. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-105-120

Tetracycline attenuates hippocampal and cerebellar damage in a weight-drop model of mild traumatic brain injury in adolescent rats: A candidate for drug repurposing?

F.A. Abaribote, F.C. Nwagor, G.O. Onyeke, C.A. Oyinbo

Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria

ABSTRACT

Introduction. Mild traumatic brain injury (mTBI) represents a critical risk factor for disrupted neurodevelopment during adolescence, particularly affecting brain regions involved in cognition and motor function. Current treat-

Поступила в редакцию 28.10.2025
Прошла рецензирование 13.11.2025
Принята к публикации 01.12.2025

Автор, ответственный за переписку
Ойинбо Чарльз Айдемайз: Университет дельты Нигера, штат Байэлса,
о-в Вилберфорс, Нигерия
E-mail: charles.oyinbo@ndu.edu.ng

Received 28.10.2025
Revised 13.11.2025
Accepted 01.12.2025

Corresponding author
Charles A. Oyinbo: Niger Delta University, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria.
E-mail: charles.oyinbo@ndu.edu.ng

ments, which are mostly derived from adult studies, highlight a gap in addressing adolescent needs, warranting the need for targeted therapeutic strategies.

Aim. This study explores the potential neuroprotective effects of tetracycline in adolescent Wistar rats following mTBI, focusing on damage to the hippocampus and cerebellar cortex. mTBI poses a significant risk to brain development in adolescents.

Materials and methods. Fifteen rats were divided into three groups: a control group, an injury group only, and an injury group treated with tetracycline at a daily dose of 44.3 mg/kg body weight. mTBI was induced using a weight-drop method, and cognitive and motor functions were assessed through T-maze and beam-walking tests.

Results. Histological analysis using hematoxylin and eosin staining revealed that untreated rats with mTBI showed significant neural degeneration and disrupted brain architecture, alongside impaired cognitive and motor performance. In contrast, rats treated with tetracycline exhibited reduced neuronal damage and improved performance, although not fully restored to control levels. The treatment also appeared to lower inflammation and oxidative stress in the brain.

Conclusion. These findings suggest that tetracycline has neuroprotective potential in adolescent rats with mTBI, supporting its consideration as a therapeutic target for drug repurposing.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotection, cognition, motor coordination.

Citation example: Abaribote F.A., Nwagor F.C., Onyeke G.O., Oyinbo C.A. Tetracycline attenuates hippocampal and cerebellar damage in a weight-drop model of mild traumatic brain injury in adolescent rats: A candidate for drug repurposing? *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):105-120. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-105-120

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее распространенных неврологических нарушений и представляет собой серьезную глобальную проблему для здравоохранения. Примерно 90 % случаев ЧМТ классифицируются как легкие (ЛЧМТ): с такой травмой сталкивается около 42 млн чел. ежегодно, что часто приводит к госпитализации, инвалидности или летальному исходу [1–3]. Помимо непосредственных последствий, ЛЧМТ связана с долгосрочными осложнениями, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, хроническая травматическая энцефалопатия, а также с повышенным риском суицида [4]. Эти данные подчеркивают серьезность последствий ЛЧМТ для общественного здравоохранения.

В то время как молодые (15–24 года) и пожилые (≥ 75 лет) люди часто считаются группами риска по ЛЧМТ, организм детей и подростков не имеет потенциала, который бы смягчал последствия ЛЧМТ [5, 6]. У подростков патофизиология и исходы ЛЧМТ существенно отличаются от таковых у взрослых вследствие продолжающегося формирования центральной нервной системы [7, 8]. Хотя клинические симптомы могут быть схожими во всех возрастных группах, у подростков, как правило, наблюдается более медленное восстановление и большая длительность нарушений когнитивной сферы, особенно

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is among the most prevalent neurological conditions and constitutes a major global health burden. Approximately 90% of TBIs are classified as mild (mTBI), affecting about 42 mln individuals annually and frequently resulting in hospitalization, disability, or death [1–3]. Beyond the immediate impact, mTBI has been linked to long-term complications such as Alzheimer's and Parkinson's diseases, chronic traumatic encephalopathy, and an increased risk of suicide [4]. These outcomes underscore the significant public health implications of mTBI.

While young adults (15–24 years) and the elderly (≥ 75 years) are often regarded as the most vulnerable groups, children and adolescents are not immune to the effects of mTBI [5, 6]. In adolescents, the pathophysiology and outcomes of mTBI differ substantially from those of adults due to the ongoing maturation of the central nervous system [7, 8]. Although clinical symptoms may appear similar across age groups, adolescents tend to experience slower recovery and prolonged cognitive deficits, particularly in memory, attention, and processing speed [9, 10]. Anatomical and physiological differences, including heightened neuroplasticity and incomplete myelination, contribute to their distinct vulnerability. As Mayer et al. [11] aptly described, the developing adolescent brain functions as a "double-edged sword," where the same mechanisms that facilitate recovery may amplify injury severity.

памяти, внимания и скорости обработки информации [9, 10]. Анатомические и физиологические различия, включая повышенную нейропластичность и незавершенную миелинизацию, обуславливают их особую уязвимость. Согласно A.R. Mayer et al. [11], функционирование развивающегося мозга подростка подобно обюдо-острому мечу: механизмы, которые способствуют выздоровлению, могут и усиливать тяжесть травмы.

Несмотря на эти особенности, тема ЛЧМТ у подростков остается достаточно слабо разработанной, а лечебные подходы часто основаны на данных, полученных в ходе исследований у взрослых пациентов [7, 8]. Этот дефицит данных, специфичных для данной возрастной группы, препятствует разработке эффективных стратегий лечения, учитывающих нейробиологию подросткового возраста.

Дополнительным усложняющим фактором является сохраняющаяся противоречивость в определениях и диагностических критериях ЛЧМТ. Целевая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выявила более 30 определений и дублирующих друг друга терминов, таких как «легкая ЧМТ», «незначительная ЧМТ» и « сотрясение мозга » [10]. Шкала комы Глазго (ШКГ), стандартный инструмент оценки тяжести травмы, оценивает пациентов с 3–15 баллами на основе зрительных, вербальных и двигательных реакций, однако ее надежность применительно к детям и подросткам ограничена [12]. Американский конгресс по реабилитационной медицине определяет ЛЧМТ как состояние с оценкой 13–15 баллов по ШКГ в течение 30 мин после травмы, однако вариабельность симптомов остается значительной даже в рамках этого подхода [13]. Эта диагностическая неоднородность затрудняет сопоставление результатов различных исследований и препятствует прогрессу в разработке стратегий терапии.

С учетом этих сложностей наблюдается растущий интерес к фармакологическим препаратам, обладающим нейропротекторным потенциалом. Тетрациклин, широко используемый антибиотик, обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, которые способствуют снижению выраженности негативных последствий ЧМТ. В одном из исследований показано, что тетрациклин подавляет активацию микроглии и уменьшает окислительный стресс, тем самым сохраняя целостность нейронов [13]. Основываясь на описанных выше механизмах, мы предположили,

Despite these unique considerations, adolescents remain underrepresented in mTBI research, and treatment approaches are frequently extrapolated from adult data [7, 8]. This lack of age-specific evidence impedes the development of effective management strategies tailored to adolescent neurobiology.

Adding to this complexity is the persistent inconsistency in mTBI definitions and diagnostic criteria. The World Health Organization (WHO) Task Force identified over 30 definitions and overlapping terms such as “mild TBI,” “minor TBI,” and “concussion” [10]. The Glasgow Coma Scale (GCS), a standard classification tool, rates patients from 3 to 15 based on eye, verbal, and motor responses, yet its reliability in pediatric and adolescent populations is limited [12]. The American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) defines mTBI as a GCS score of 13–15 within 30 minutes post-injury; however, symptom variability remains wide, even within these parameters [13]. This diagnostic heterogeneity complicates cross-study comparisons and impedes therapeutic progress.

Given these challenges, there is a growing interest in pharmacological agents with neuroprotective potential. Tetracycline, a widely used antibiotic, possesses anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties that may mitigate secondary injury processes following TBI. Study suggests it inhibits microglia activation and reduces oxidative stress, thereby preserving neuronal integrity [13]. Based on these reported mechanisms, we hypothesized that tetracycline may confer neuroprotective benefits in adolescents rats with induced mild traumatic brain injury (mTBI) in a novel drug repurposing experiment.

Rat-to-human age equivalents are complicated [14]. Weight-based and chronological age comparisons have been used to estimate rat-to-human age equivalence, but these methods have limitations. Weight, for instance, can be influenced by external factors such as feeding practices, and overfeeding can lead to excess weight, further complicated by diet quality and nature [15]. Chronological age, while straightforward, may not accurately reflect developmental stage [14]. In contrast, sexual maturity provides a more reliable benchmark for comparison. Rats typically attain sexual maturity at about 6–8 weeks of age, which is analogous to human adolescence, 11–17 years [16]. Study has used sexual maturity in the rats (which corresponds to puberty in human) for estimate of rat-to-human age equivalent. A rat aged 1 month is equivalent to a 6 to 8 year old human, while a 2-month-old rat equates a human of 12 to 17 year old. Rats aged 3–4 and 6 months cor-

что тетрациклин может оказывать нейропротекторное действие у крыс-подростков в модели ЛЧМТ в рамках нового эксперимента по перепрофилированию данного лекарственного средства.

Соответствие возраста у крыс и человека является сложным вопросом [14]. Для оценки возрастной эквивалентности использовались сравнения на основе массы тела и хронологического возраста, однако эти методы имеют ограничения. Например, масса тела может зависеть от внешних факторов, таких как режим питания, а передание может приводить к избыточной массе тела, что дополнительно осложняется качеством и характером рациона [15]. Хотя хронологический возраст является достаточно простым и удобным показателем, он может не точно отражать стадию развития организма [14]. В отличие от них, половая зрелость является более надежным критерием для сравнения. Крысы обычно достигают половой зрелости примерно к 6–8 нед, что аналогично подростковому возрасту человека 11–17 лет [16]. В исследовании по оценке эквивалентности возраста крысы и человека использовался критерий половой зрелости у крыс (соответствующий периоду полового созревания у человека). Крыса в возрасте 1 мес соответствует ребенку 6–8 лет, тогда как 2-месячная крыса эквивалентна подростку 12–17 лет. Крысы в возрасте 3–4 и 6 мес соответствуют человеку 18–20 и 30–40 лет. В возрасте одного года крыса сопоставима с человеком 50–60 лет. Хотя процесс старения может различаться у разных особей, как и у людей, эта оценка по-прежнему широко применяется при проведении исследований [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании, представляющем собой эксперимент на животных по перепрофилированию лекарственного средства, изучался нейропротекторный потенциал тетрациклина на модели крыс-подростков с ЛЧМТ. В частности, мы оценивали влияние тетрациклина на цитоархитектонику гиппокампа и коры мозжечка, а также на восстановление памяти и моторных функций у крыс-подростков стока Вистар после ЛЧМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соответствие возрасту человека и уход за животными. Были отобраны пятнадцать крыс в возрасте 6–8 нед (массой 130–175 г), что соответствует подростковому возрасту чело-

века 18–20 и 30–40 лет соответственно. At one year of age a rat is comparable to a human aged 50–60 years. Though the actual age process may vary between individuals, just as in humans, this estimate still finds useful applications in research [16].

AIM OF THE RESEARCH

The present study, a drug repurposing animal experiment, investigated the neuroprotective potential of tetracycline in an adolescent rat model of mTBI. Specifically, we examined the effects of tetracycline on histopathological changes in the hippocampus and cerebellar cortex, as well as its impact on memory and motor function recovery in adolescent Wistar rats following mTBI.

MATERIALS AND METHODS

Human age matching and animal care. Fifteen rats 6–8 weeks old (130 to 175 g) were selected to cross-match with the human adolescent period of ages 11–17 years old [17]. We emphasized age in cross-matching rather than weight [16, 17]. The animals were obtained from a certified breeder in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. They were acclimatized for two weeks under standard laboratory conditions at a temperature of $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, humidity of 68%, and a 12-hour light-dark cycle, with free access to water and a balanced diet. Care and experimentation were conducted according to the National Research Council guidelines (USA) for the care and use of laboratory animals [17].

Experimental design. The rats were divided into three groups of five animals each. Group I served as the control and received distilled water (1 ml) orally for four consecutive days. Group II was subjected to mTBI without any post-injury treatment. Group III was subjected to mTBI and treated with tetracycline at a dose of 44,3 mg/kg body weight per day, administered orally via gavage. The dose was derived using the body surface area normalization method, based on a human equivalent dose of 500 mg/70 kg, multiplied by the conversion factor of 6,2 for rats [13]. Tetracycline treatment commenced two days before injury induction and continued post-injury for a total of four days.

Induction of mTBI. The mTBI model was induced using a modified weight-drop technique [17]. A blunt metal rod weighing 150 g was dropped from a height of 50 cm through a PVC guide tube (2,2 cm diameter, 1,5 m length) onto the anesthetized rat's head. The animal was positioned chest-down on a scored aluminum foil placed above a foam pad in a PVC container (38×27×27 cm). Upon impact, the foil

века 11–17 лет [17]. При поиске эквивалентности возраста человека и крыс приоритетным мы считали возраст, а не массу тела [16, 17]. Животные были получены из сертифицированного центра (Порт-Харкорт, штат Риверс, Нигерия). Животные акклиматизировались в течение двух недель в стандартных лабораторных условиях: температура воздуха 24 ± 2 °C, влажность 68 %, 12-часовое освещение в цикле день/ночь, свободный доступ к воде и сбалансированному корму. Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с принципами Национального исследовательского совета (США) по содержанию и использованию лабораторных животных [17].

Дизайн эксперимента. Крысы были разделены на три группы по пять животных в каждой. Группа I – контрольная: крысы получали дистиллированную воду (1 мл) перорально в течение четырех дней подряд. Группа II – модель ЛЧМТ без последующего лечения. Группа III – модель ЛЧМТ + тетрациклин в дозе 44,3 мг/кг массы тела в сутки, который вводили перорально через зонд. Доза рассчитана с использованием метода нормирования по площади поверхности тела на основе эквивалентной дозы для человека (500 мг/70 кг), умноженной на коэффициент пересчета для крыс, равный 6,2 [13]. Введение тетрациклина начинали за два дня до моделирования травмы и продолжали в течение 2 суток после ЛЧМТ; общая продолжительность лечения составила четыре дня.

Моделирование ЛЧМТ. ЛЧМТ моделирование с использованием модифицированной методики падающего груза [17]. Тупой металлический стержень массой 150 г сбрасывали с высоты 50 см через направляющую ПВХ-трубку (диаметр 2,2 см, длина 1,5 м) на предварительно анестезированную поверхность головы крысы. Животное фиксировали в положении лежа на груди на листе алюминиевой фольги, который размещали поверх поролоновой подушки, находившейся в контейнере из ПВХ (38×27×27 см). В момент удара алюминиевый лист разрывался, позволяя крысе упасть на поролон, что минимизировало риск вторичной травмы при падении в контейнер. Процедуру проводили под анестезией кетамином во избежание реакции на болевые раздражители. Крысы контрольной группы подвергались тем же манипуляциям, но без падения груза [18].

Оценка психомоторного функционирования. Оценку поведения проводили с использованием тестов Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки. Для оценки простран-

ruptured, allowing the rat to fall onto the foam to minimize rebound injury. The procedure was performed under ketamine anesthesia to ensure loss of response to pain stimuli. Rats in the sham control group underwent the same handling procedures without weight impact [18].

Psychomotor assessments. Behavioral assessments were performed using the T-maze and Beam walking tests. The T-maze, consisting of a start arm and two goal arms (each 50×10 cm), was used to evaluate spatial learning and working memory through spontaneous alternation behavior across 10 trials per rat [19, 20]. The Beam walking test assessed motor coordination and balance using beams of decreasing widths (4, 3, and 2 cm). The time taken to traverse the beam was recorded for each animal [21, 22].

Brain isolation and microtomy. At the end of the experiment, rats were sacrificed humanely under urethane anesthesia (1,2 g/kg) followed by decapitation. Brain tissues, including the hippocampus and cerebellar cortex, were excised and fixed in 10% formaline saline for 72 hours. Standard histological techniques were employed for tissue processing, including dehydration in graded ethanol, clearing in xylene, paraffin embedding, and sectioning at 10 μ m thickness using a rotary microtome [23, 24]. Sections were stained with hematoxylin and eosin for general morphology and examined under a digital microscope (ScopeTek DCM500, 5.0 MP). Photomicrographs were captured for analysis of neuronal morphology, myelination patterns, and structural integrity.

Statistical analysis. Data were analyzed using GraphPad Prism version 9.0. Results were expressed as mean \pm SEM. One-way analysis of variance was performed, followed by Duncan's multiple range *post hoc* test to determine statistical significance between groups. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

RESULTS

Outcomes from T-maze and Beam walking tests. To elucidate the functional impact of mTBI and the potential therapeutic effects of tetracycline, performance outcomes from cognitive and motor assessments were systematically evaluated. Table 1 and Fig. 1, 2 present the performance outcomes of three experimental groups: Control, Injury only, and Injury + Tetracycline on two behavioral assessments: the T-maze test, which evaluates cognitive and motor function, and the Beam walking test, which assesses motor coordination and balance.

ственного ориентирования и рабочей памяти с помощью спонтанного чередования в 10 испытаниях для каждой крысы использовался Т-образный лабиринт, состоящий из стартового рукава и двух боковых рукавов (каждый размером 50×10 см) [19, 20]. Двигательную координацию и равновесие оценивали с помощью теста на прохождение суживающейся дорожки, используя дорожки последовательно уменьшающейся ширины (4, 3 и 2 см). Для каждого животного регистрировали время, затраченное на преодоление всей длины дорожки [21, 22].

Изоляция мозга и приготовление микросрезов. По окончании эксперимента крыс подвергали эвтаназии гуманным способом – под уретановой анестезией (1,2 г/кг) с последующей декапитацией. Ткани головного мозга, включая гиппокамп и кору мозжечка, извлекали и фиксировали в 10% растворе формалина в физиологическом растворе в течение 72 часов. Для проводки тканей использовались стандартные гистологические методы, включая дегидратацию в этаноле восходящей концентрации, просветление в ксиололе, заливку в парафин и изготовление срезов толщиной 10 мкм на ротационном микротоме [23, 24]. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей морфологии и изучали под цифровым микроскопом (ScopeTek DCM500, 50 МР). Были получены микрофотографии для анализа морфологии нейронов, характера миелинизации и структурной целостности.

Статистический анализ. Данные были проанализированы с помощью программного обеспечения GraphPad Prism версии 9.0. Результаты представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего. Использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим *post hoc* тестом Дункана для определения статистической значимости различий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты тестирования по прохождению Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки. С целью изучения функциональных нарушений, вызванных ЛЧМТ, и потенциального лечебного действия тетрациклина проведена систематическая оценка результатов когнитивных и двигательных (функциональных) тестов. В табл. 1 и на рис. 1, 2 представлены результаты оценки поведения в трех группах животных: контрольной, группы с травмой и группы с травмой, получавшей тетрациклин, – в

The results from the T-maze and Beam walking tests reveal significant differences between the groups. In the T-maze test, the Control group outperformed the other two groups, scoring 88,00% with minimal variability. The Injury-only Group showed a noticeable decline, with a score of 56,00%, indicating substantial impairments due to injury. The Injury + Tetracycline group demonstrated some recovery, achieving 72,00%, suggesting that tetracycline may help mitigate injury-related cognitive and motor deficits.

For the Beam walking test, the Control group showed the best performance, completing the task with minimal difficulty ($7,80 \pm 0,39$ s). In contrast, the Injury-only group faced significant challenges, with an average time of $35,07 \pm 1,30$ s, indicating marked difficulties in motor coordination and balance. The Injury + Tetracycline group showed moderate improvement, taking $22,07 \pm 0,83$ s, suggesting that tetracycline has a beneficial impact on motor coordination and balance, though their performance still lagged behind the Control group.

Histological outcomes. The histological progression from Fig. 3 illustrates a trajectory from normal cerebellar architecture to increasingly severe degeneration. In the Control group (Panel A), the cerebellar cortex maintains its normal structure and cellular organization. Subsequent figures demonstrate progressive neurodegeneration, marked by vacuolation, cellular hypertrophy, and disorganization, which are hallmark features of neurotoxic or neurodegenerative conditions. The presence of reactive glial cells suggests an attempt at cellular repair or clearance of damaged neurons.

In control rats (Panel A), the cerebellar cortex exhibits well-delineated Purkinje cells within the Purkinje cell layer between the molecular layer and densely packed granule cells in the granular layer, with prominent blood capillaries and preserved cortical microarchitecture. In injured rats (Panel B), hypertrophy and degenerative changes are evident in Purkinje and granule cells, accompanied by supporting glial proliferation around the Purkinje layer and marked disruption of normal cortical organization. In tetracycline-treated rats (Panel C), increased neuroglial cellularity surrounds the Purkinje cells, and multiple vacuoles are observed within the granular layer, indicating mild distortion of the cortical microarchitecture).

The hippocampal photomicrographs (Fig. 4) mirror a degenerative progression similar to that observed in the cerebellum. The transition from a normal histological appearance in the control group (Panel A) to pronounced cytoarchitectural disrupt-

Таблица 1. Результаты оценки по тестам Т-образного лабиринта и суживающейся дорожки
Table 1. Performance on T-maze and Beam walking tests across groups

Группа Group	Т-образный лабиринт (%) T-maze test (%)	Суживающаяся дорожка (с) Beam walking test (s)
Контрольная (A) / Control (A)	88,00 ± 2,00	7,80 ± 0,39
Только травма (C) / Injury only (C)	56,00 ± 2,00	35,07 ± 1,30
Травма + тетрациклин (B) Injury + Tetracycline (B)	72,00 ± 3,74	22,07 ± 0,83
Значимость различий ($p < 0,05$) Significance ($p < 0,05$)	A существенно отличается от B и C B существенно отличается от C A is significantly different from B and C B is significantly different from C	A ≠ B ≠ C (существенные различия между всеми тремя группами) A ≠ B ≠ C (all three groups are significantly different from each other)

П р и м е ч а н и е . Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Результат теста «Т-образный лабиринт» отражает процент правильных ответов; результат теста на прохождение суживающейся дорожки – время (с), затраченное на прохождение (меньшие значения соответствуют лучшей двигательной функции). В тесте «Т-образный лабиринт» животные контрольной группы показали лучшие результаты по сравнению с группой только травмы и группой травмы + тетрациклин. На фоне введения тетрациклина наблюдалось улучшение показателей по сравнению с группой только травмы ($p < 0,05$). В тесте на прохождение суживающейся дорожки результаты по всем трем группам значительно отличались друг от друга ($p < 0,05$).
 Note . Values are expressed as mean ± SEM. T-maze test (%) represents the percentage of correct responses, and Beam walking test (s) indicates the time taken to traverse the beam (lower values reflect better motor performance). Control animals performed significantly better than both the injury-only and injury + tetracycline groups on the T-maze test. Tetracycline treatment improved performance relative to injury-only animals ($p < 0,05$). For the Beam walking test, all groups differed significantly from one another ($p < 0,05$).

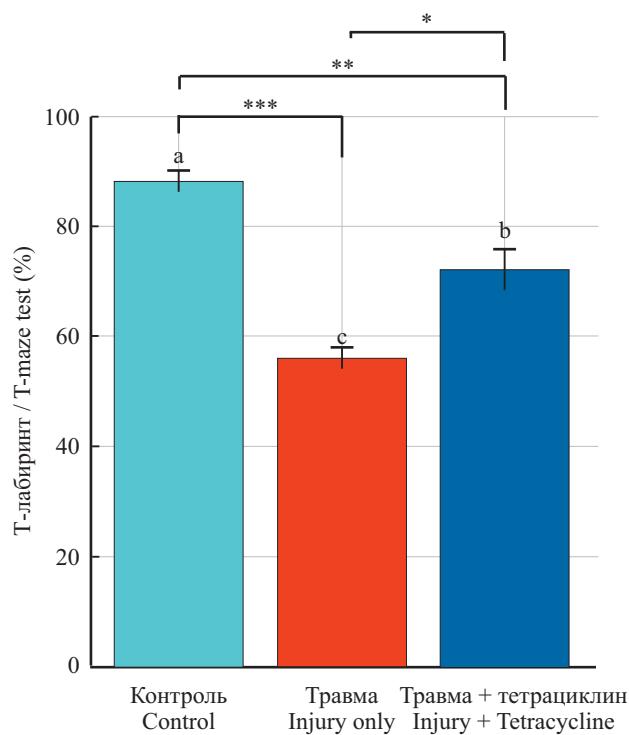


Рис. 1. Результаты тестирования в Т-образном лабиринте по группам (буквы a, b, c указывают на значимые различия между группами – многогранковый критерий Дункана ($p < 0,05$))

Fig. 1. Chart showing performance on the T-maze test across groups (different letters (a, b, c) indicate statistically significant differences between groups based on Duncan's multiple range test ($p < 0,05$))

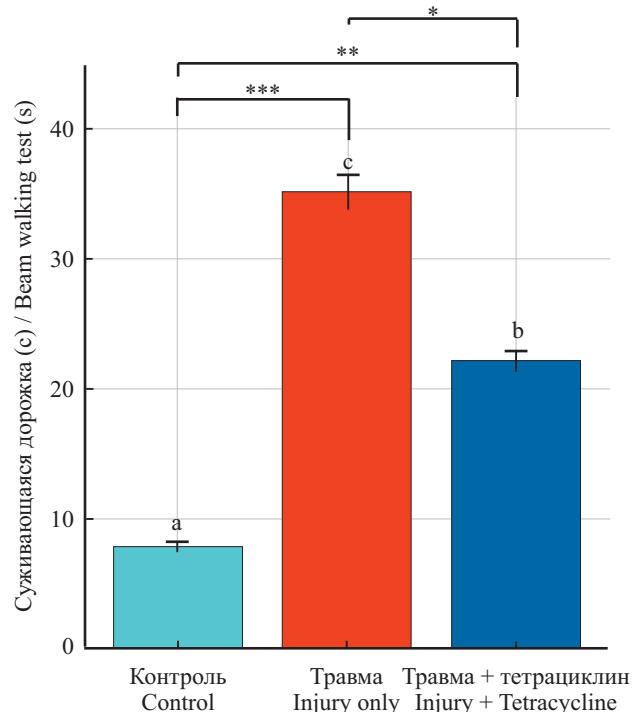


Рис. 2. Результаты теста на прохождение суживающейся дорожки в разных группах (буквы a, b, c указывают на значимые различия между группами – многогранковый критерий Дункана ($p < 0,05$))

Fig. 2. Chart showing performance on the Beam walking test across groups (different letters (a, b, c) indicate statistically significant differences between groups based on Duncan's multiple range test ($p < 0,05$))

двух тестах: Т-образном лабиринте (когнитивные и двигательные функции) и тесте суживающейся дорожки (координация и равновесие).

Результаты тестирования в Т-образном лабиринте и суживающейся дорожке выявили существенные различия между группами. В тесте Т-образного лабиринта контрольная группа показала лучшие результаты по сравнению с двумя другими группами – 88,00 % при минимальной вариабельности. Группа животных с травмой продемонстрировала значительное снижение – 56,00 %, что указывает на существенные нарушения, вызванные травмой. Группа животных с травмой и введением тетрациклина показала определенное улучшение – 72,00 %, что позволяет предположить, что тетрациклин способен в определенной степени нивелировать когнитивные и двигательные нарушения, вызванные травмой.

В тесте на прохождение суживающейся дорожки лучший результат показала контрольная группа, которая прошла дистанцию с минимальными затруднениями ($7,80 \pm 0,39$ с). В отличие от нее, группа животных с травмой продемонстрировала значительные трудности при прохождении дистанции – $35,07 \pm 1,30$ с, что свидетельствует о выраженном нарушении координации и равновесия. В группе животных с травмой + тетрациклин наблюдалось умеренное улучшение в прохождении дистанции – $22,07 \pm 0,83$ с, что свидетельствует о позитивном влиянии тетрациклина на координацию и равновесие, хотя показатели в этой группе не достигали уровня контрольной группы.

Результаты гистологического исследования. Рис. 3 иллюстрирует переход от нормальной структуры мозжечка к выраженным дегенеративным изменениям. В контрольной группе (рис. 3, А) кора мозжечка имеет нормальную структуру и клеточную организацию. Рис. 3, В и С демонстрирует прогрессирующую нейродегенерацию, выражющуюся вакуолизацией, гипертрофией и дезорганизацией клеток, что служит характерными признаками нейротоксических или нейродегенеративных состояний. Наличие реактивных глиальных клеток свидетельствует об идущем процессе восстановления или удаления поврежденных нейронов.

У крыс контрольной группы (рис. 3, А) в коре мозжечка выявляются клетки Пуркинье с четкой структурой в ганглиозном слое между молекулярным слоем и плотно упакованными гранулярными клетками в гранулярном слое, с выраженным кровеносными капиллярами и нор-

тационными венами. В группе животных с травмой (рис. 3, В) наблюдается выраженная дегенерация и дисторция в CA2 и CA3 регионах, а также в пресубиккулярных регионах, с нарушением архитектуры пирамидальных клеток. В группе животных с травмой и введением тетрациклина (рис. 3, С) видны признаки восстановления и регенерации в CA3 и CA4 регионах.

In the injured group (Panel B) suggests a targeted vulnerability of hippocampal subfields, particularly the CA2–CA4 regions. Interestingly, granule cells in the dentate gyrus appear resilient, maintaining structural integrity across all conditions. The proliferation observed in CA3 neurons (Panel C) might reflect a neuroadaptive or inflammatory response to damage.

In control rats (Panel A), the hippocampus shows normal cytoarchitecture with well-defined pyramidal neurons and intact granule cells. In injured rats (Panel B), pronounced neuronal degeneration and distortion are observed in the CA2 and CA3 regions, along with presubiculum degeneration and disrupted pyramidal alignment. These alterations are consistent with extensive neuronal injury and disrupted hippocampal architecture. In tetracycline-treated rats (Panel C), proliferated CA3 neurons and mildly distorted CA4 neurons are evident, indicating partial restoration of hippocampal architecture.

DISCUSSION

The long-term consequences of mTBI on the developing brain underscore the pressing need for the identification of potentially effective therapeutic interventions. Precise histological and behavioral analyses were conducted to explore the neuroprotective efficacy of tetracycline treatment in adolescent rats following mTBI. Results reveal that tetracycline administration markedly mitigates mTBI-induced neuropathology, preserving neuronal integrity within the hippocampus and cerebellar cortex. Rats subjected to mTBI displayed significant histopathological alterations, including neuronal pyknosis, cytoplasmic vacuolation, and architectural disorganization of the hippocampal CA1 region and cerebellar Purkinje cell layer, consistent with previous findings [25, 26]. These observations suggest that tetracycline exerts strong neuroprotective effects, potentially offering a viable strategy for mitigating mTBI-related neurodegeneration.

The morphological disruptions observed highlight two critical themes: first, the region-specific vulnerability within the hippocampus, particularly the CA1 subfield, which is known for its dense synaptic activity and glutamatergic transmission, rendering it susceptible to excitotoxicity following injury. Second, the cerebellum displayed diffuse degeneration, with widespread loss of Purkinje and granule cells, supporting theories that cerebellar damage after mTBI may arise not only from direct mechanical strain but also from delayed secondary injury sequences such as mitochondrial dysfunction, inflammation, and oxidative stress [27].

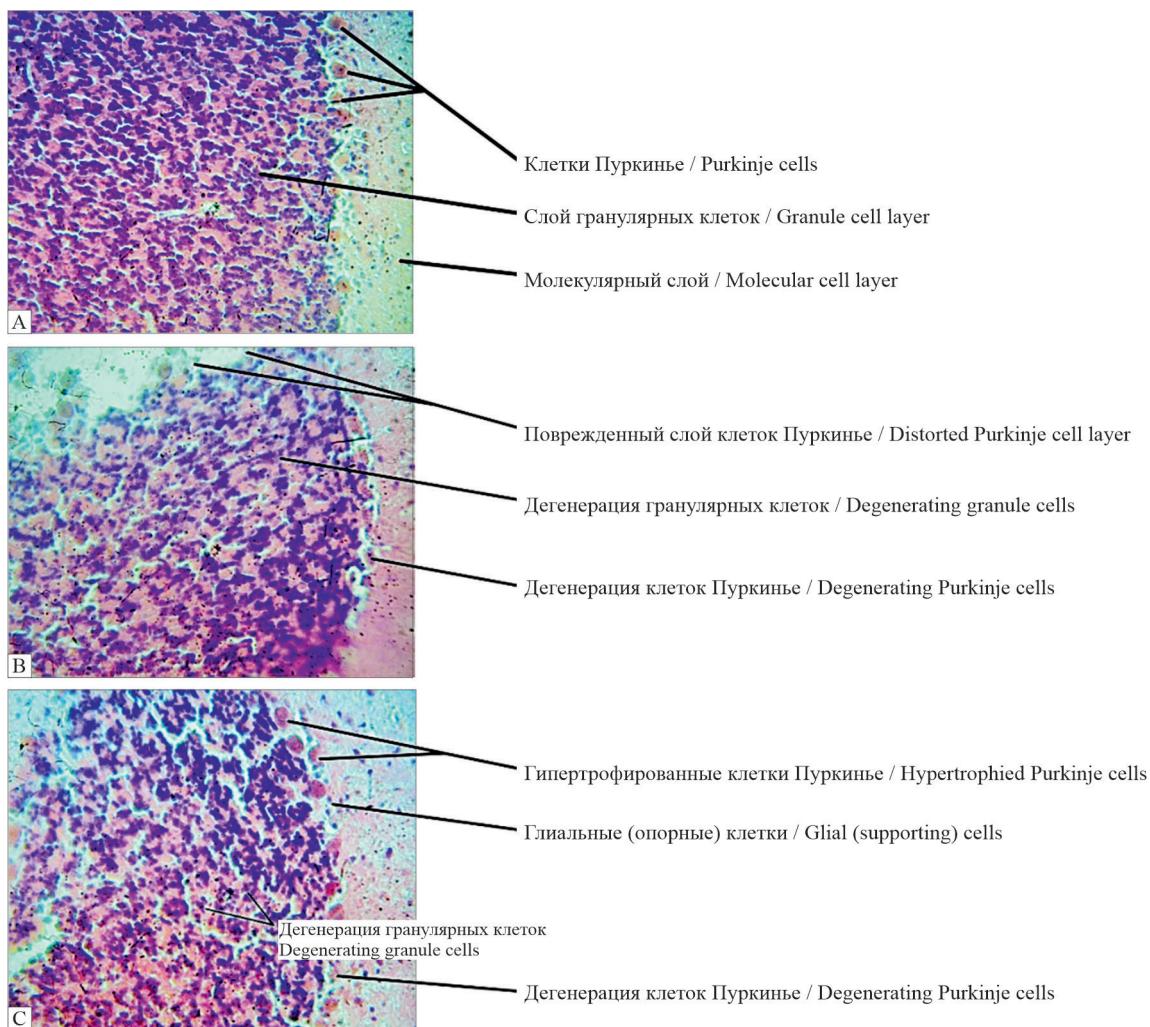


Рис. 3. Микрофотографии коры мозжечка (А – группа контроля; В – животные с травмой; С – животные с травмой + тетрациклин). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$
Fig. 3. Representative photomicrographs of the cerebellar cortex (A – Control group; B – Injury-only group; C – Injury + Tetracycline group). Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$

мальной микроструктурой коры. У крыс с травмой (рис. 3, В) наблюдаются гипертрофия и дегенеративные изменения в клетках Пуркинье и гранулах, сопровождающиеся глиальной пролиферацией вокруг ганглиозного слоя и выраженным нарушением архитектоники коры. У крыс, получавших тетрациклин (рис. 3, С), определяется активация нейроглии вокруг клеток Пуркинье и множество вакуолей в зернистом слое, что свидетельствует о незначительном нарушении цитоархитектоники коры.

Микрофотографии гиппокампа (рис. 4) демонстрируют прогрессирование дегенерации, аналогичное наблюдаемому в мозжечке. Переход от нормальной клеточной структуры в контрольной группе (рис. 4, А) к выраженному нарушению цитоархитектоники в группе с травмой

Interestingly, the administration of tetracycline appeared to mitigate some of these histological aberrations. The neuroprotective potential of tetracycline and its derivatives has been widely reported [28]. Tetracyclines exert anti-apoptotic and anti-inflammatory effects, in part by inhibiting microglial activation and reducing the production of pro-inflammatory cytokines. This aligns with the reduced histopathological damage observed in the Injury + Tetracycline group, suggesting that even standard tetracycline may exert clinically relevant neuroprotective action.

However, some studies have failed to replicate the beneficial effects of tetracycline derivatives [29, 30]. The timing and dosage of administration remain crucial, as delayed treatment or excessively high doses may fail to confer benefit or could exacerbate

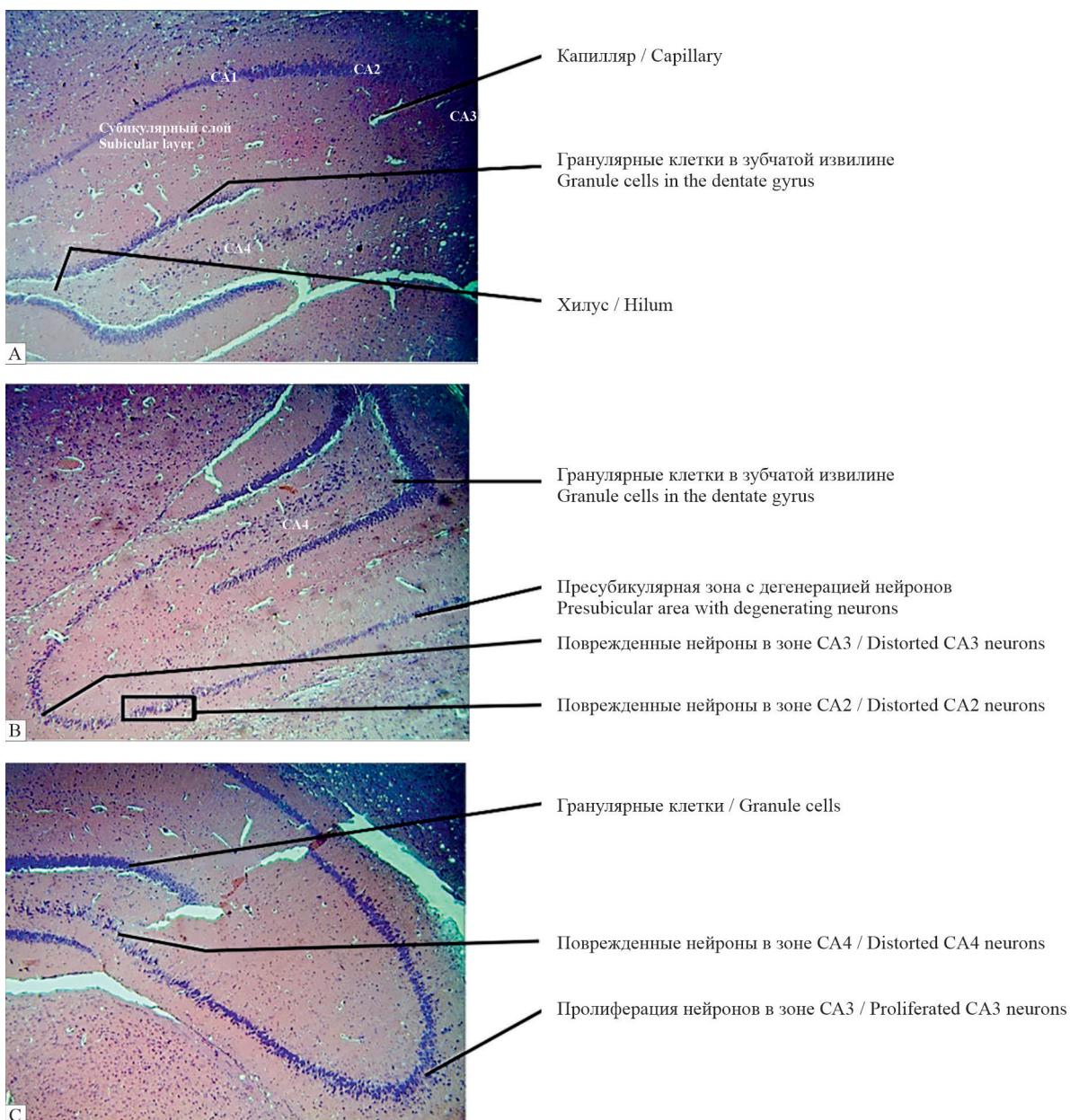


Рис. 4. Микрофотографии гиппокампа (А – группа контроля; В – животные с травмой; С – животные с травмой + тетрациклин). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 4. Representative photomicrographs of the hippocampus (A – Control group; B – Injury-only group; C – Injury + Tetracycline group). Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

(рис. 4, В) свидетельствует о значительной уязвимости определенных зон гиппокампа, в частности CA2–CA4. Примечательно, что гранулярные клетки зубчатой извилины проявляют устойчивость, поддерживая структурную целостность ткани в различных экспериментальных условиях. Наблюдаемая пролиферация нейронов в зоне CA3 (рис. 4, С) может свидетельствовать о нейроадаптивном или воспалительном ответе на повреждение.

injury [31]. Therefore, while the results of the present investigation are promising, they must be contextualized within the broader literature.

In our behavioral assessments, rats subjected to mTBI alone demonstrated marked deficits in motor coordination and exploratory behavior, as evidenced by poorer performance in Beam walking and T-maze tests. These impairments are consistent with earlier reports [32]. The cerebellar damage observed histologically may underlie the deficits in motor coordina-

У крыс контрольной группы (рис. 4, А) гиппокамп демонстрирует нормальную цитоархитектонику с четко определяемыми пирамидальными нейронами и сохранными гранулярными клетками. У крыс с травмой (рис. 4, В) в зонах CA2 и CA3 наблюдается выраженная нейрональная дегенерация и нарушение структуры, а также дегенеративные изменения в пресубикулярной области и нарушение структуры пирамидального слоя. Выявленные изменения соответствуют картине обширного нейронального повреждения и нарушения цитоархитектоники гиппокампа. У крыс, получавших тетрациклин (рис. 4, С), визуализируются пролиферация нейронов в зоне CA3 и слабая деформация нейронов в зоне CA4, что указывает на частичное восстановление цитоархитектоники гиппокампа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгосрочные последствия легкой ЧМТ для формирующегося мозга определяют актуальность поиска потенциально эффективных методов терапии. Для изучения нейропротекторного потенциала тетрациклина у крыс-подростков после ЛЧМТ были проведены детальный гистологический и поведенческий анализы. Результаты показывают, что введение тетрациклина существенно снижает выраженность нейропатологических изменений, вызванных ЛЧМТ, способствуя сохранению целостности нейронов в гиппокампе и коре мозжечка. Крысы с ЛЧМТ демонстрировали значительные изменения цитоархитектоники, включая пикноз нейронов, вакуолизацию цитоплазмы и нарушение структуры в зоне CA1 гиппокампа и ганглиозном слое мозжечка, что согласуется с данными предыдущих исследований [25, 26]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что тетрациклин оказывает мощное нейропротекторное действие и имеет потенциал для разработки эффективной стратегии коррекции нейродегенеративных изменений, вызванных ЛЧМТ.

Наблюдаемые морфологические нарушения указывают на два важных аспекта: во-первых, уязвимость определенных областей гиппокампа, особенно зоны CA1, известной своей высокой синаптической активностью и глутаматергической передачей, что делает ее восприимчивой к эксайтотоксичности, вызванной травмой; во-вторых, в мозжечке наблюдалась диффузная дегенерация с массивной потерей клеток Пуркинье и гранулярных клеток, что подтверждает гипотезу о том, что повреждение мозжечка вследствие ЛЧМТ может быть обусловлено не

только повреждением нейронов, но и нарушением функции глии, что может привести к дальнейшему ухудшению состояния мозжечка.

Tetracycline-treated animals showed partial restoration of function, suggesting behavioral recovery. These results are consistent with prior findings showing functional improvements following tetracycline or minocycline treatment [30]. Yet, other reports have shown a dissociation between histological preservation and behavioral improvement [33]. Reports suggest that an increased presence of neuroglia in both the hippocampus and cerebellum post-injury may reflect ongoing inflammatory responses or endogenous attempts at repair [34]. Although this study did not directly assess glial mechanisms, previous research has shown that tetracycline derivatives enhance recovery after brain injury by modulating glial activity [35]. The increased neuroglial presence observed in the hippocampus and cerebellum may reflect a similar effect, indicating that tetracycline's glial modulation could underlie the partial functional restoration seen in treated animals.

CONCLUSION

Overall, this study provides evidence supporting the hypothesis that tetracycline, with its anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties, may potentially offer neuroprotection in the rat concussion model of brain injury. The treatment showed promising improvements in histological and behavioral outcomes, suggesting that tetracycline could mitigate secondary injury processes associated with concussion injury. These findings indicate that tetracycline may be a potential therapeutic target for drug repurposing in adolescent mTBI, warranting further investigation. Perhaps our finding may be an hypothesis generating study.

Author contributions

F.A. Abaribote, F.C. Nwagor, G.O. Onyeke, and C.A. Oyinbo were involved in conceptualization, design, experimentation, data analysis/interpretation, and manuscript writing processes, and contributed significantly to the study's design, data interpretation, and manuscript preparation.

C.A. Oyinbo and F.A. Abaribote revised the manuscript for its intellectual content.

All authors approved the final version to be published.

Furthermore, all authors take full responsibility for the integrity and accuracy of all aspects of this work.

AI declaration. AI-assisted grammar correction was used; content generation and analysis were performed solely by the authors.

только прямым механическим воздействием, но и отсроченными косвенными последствиями, такими как дисфункция митохондрий, воспаление и окислительный стресс [27].

Примечательно, что введение тетрациклина способствовало снижению выраженности некоторых нарушений в клетках. В литературе есть немало данных о нейропротекторном потенциале тетрациклина и его производных [28]. Тетрациклины оказывают антиапоптотическое и противовоспалительное действие, частично подавляя активацию микроглии и снижая выработку провоспалительных цитокинов. Это согласуется с уменьшением повреждений в клетках, наблюдавшихся в группе ЛЧМТ + тетрациклин, что позволяет предположить, что тетрациклин, широко известный как противомикробный препарат, может оказывать клинически значимое нейропротекторное действие.

Вместе с тем в ряде исследований не удалось доказать наличие терапевтического потенциала у производных тетрациклина [29, 30]. Своевременность применения и правильная дозировка тетрациклина по-прежнему имеют решающее значение, поскольку поздно начатое лечение или чрезмерно высокие дозы препарата могут не только не принести пользы, но и усугубить травму [31]. По этой причине, несмотря на то, что результаты настоящего исследования представляются многообещающими, они должны быть рассмотрены в контексте более широкого спектра исследований.

В ходе поведенческого тестирования крысы с ЛЧМТ демонстрировали выраженные нарушения двигательной координации и исследовательского поведения, о чем свидетельствовали более низкие показатели в тестах на прохождение суживающейся дорожки и Т-образного лабиринта. Наличие этих нарушений вполне согласуется с имеющимися данными [32]. Выявленное в ходе гистологического исследования нарушение цитоархитектоники мозжечка может быть причиной нарушений двигательной координации, в то время как травма гиппокампа, вероятно, способствует возникновению нарушений пространственной памяти и процессов принятия решений.

У животных, получавших тетрациклин, наблюдалось частичное восстановление функций, что свидетельствует об улучшении поведенческих реакций. Эти результаты согласуются с предыдущими данными о восстановлении функций после лечения тетрациклином или миноциклином [30]. Между тем в других исследованиях связь между сохранностью клеток и восстановле-

Data availability statement. The data underlying this article will be shared on reasonable request by the corresponding author.

Ethical approval. Study protocols were approved by the Ethics Committee of the Faculty of Basic Medical Sciences, Niger Delta University (Approval No. 01/2025/004/FBMS), experiments conducted according to the National Research Council guidelines for the care and use of laboratory animals.

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

нием поведенческих реакций не была установлена [33]. Согласно имеющимся данным, обилие нейроглии в гиппокампе и мозжечке после травмы может отражать наличие ответа на воспаление или запуск эндогенных процессов восстановления [34]. Хотя в данном исследовании глиальные механизмы напрямую не изучались, предыдущие работы показали, что производные тетрациклина улучшают восстановление после повреждения мозга за счет модуляции глиальной активности [35]. Активация нейроглии, наблюдаваемая в гиппокампе и мозжечке, может отражать аналогичный эффект, указывая на то, что модуляция глии тетрациклином может лежать в основе частичного восстановления функций у получавших его животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом данное исследование представляет доказательства в поддержку гипотезы о том, что тетрациклин, благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам, может оказывать нейропротекторное действие в модели ЛЧМТ у крыс. Проведенное лечение показало определенное улучшение как по результатам гистологического исследования, так и при оценке поведения, что позволяет предположить, что тетрациклин может корректировать вторичные последствия, вызванные ЛЧМТ. Полученные данные указывают на то, что тетрациклин может быть кандидатом на перепрофилирование при ЛЧМТ у подростков, что требует дальнейшего изучения. Возможно, полученные нами данные являются лишь гипотезой, возникшей в связи с проведенным исследованием.

Вклад авторов

Абарибите Ф.А., Нвагор Ф.К., Оньеке Г.О. и Ойинбо Ч.А. участвовали в разработке концепции, дизайна исследования, модели экспериментов, анализе/интерпретации данных, написании текста статьи и внесли значительный вклад в разработку дизайна исследования, интерпретацию данных и подготовку рукописи.

Ойинбо Ч.А. и Абарибите Ф.А. провели научное редактирование рукописи.

Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи для публикации.

Все авторы несут полную ответственность за достоверность и точность всех представленных в работе сведений.

Декларация об искусственном интеллекте. Искусственный интеллект был использован для исправления грамматических ошибок;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research // *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
2. Pearn M.L., Niesman I.R., Egawa J. et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017;37(4):571-585. DOI: 10.1007/s10571-016-0400-1.
3. Gardner R.C., Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease // *Mol. Cell. Neurosci.* 2015;66(Pt B):75-80. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.03.001.
4. Haarbauer-Krupa J., Arbogast K.B., Metzger K.B. et al. Variations in mechanisms of injury for children with concussion // *J. Pediatr.* 2018;197:241-248e. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.075.
5. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes // *J. Neurotrauma.* 2015;32(23):1834-1848. DOI: 10.1089/neu.2014.3352
6. Giza C.C., Hovda D.A. The new neurometabolic cascade of concussion // *Neurosurgery.* 2014;75(4):S24-33. DOI: 10.1227/NEU.oooooooooooo0000505.
7. Goh M.S.L., Looi D.S.H., Goh J.L. et al. The impact of traumatic brain injury on neurocognitive outcomes in children: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021; Mar 31:jnnp-2020-325066. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325066.
8. Duhaime A.C., Ferry B. Traumatic brain injury in the developing brain: neurobiological mechanisms and clinical challenges // *Dev. Neurosci.* 2017;39(1-4):1-4.
9. Lumba-Brown A., Yeates K.O., Sarmiento K. et al. Diagnosis and management of mild traumatic brain injury in children: a systematic review // *JAMA Pediatr.*

вся остальная работа выполнена исключительно авторами.

Заявление о доступности данных. Данные, лежащие в основе этой статьи, будут представлены по обоснованному запросу соответствующему автору.

Этическое одобрение. Протокол исследования одобрен этическим комитетом факультета базовой медицины Университета дельты Нигера (№ 01.2025.004.FBMS). Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с международными рекомендациями Национального исследовательского совета США по содержанию и использованию лабораторных животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
2. Pearn M.L., Niesman I.R., Egawa J. et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017;37(4):571-585. DOI: 10.1007/s10571-016-0400-1.
3. Gardner R.C., Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol. Cell. Neurosci.* 2015;66(Pt B):75-80. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.03.001.
4. Haarbauer-Krupa J., Arbogast K.B., Metzger K.B. et al. Variations in mechanisms of injury for children with concussion. *J. Pediatr.* 2018;197:241-248e. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.075.
5. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. *J. Neurotrauma.* 2015;32(23):1834-1848. DOI: 10.1089/neu.2014.3352
6. Giza C.C., Hovda D.A. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery.* 2014;75(4):S24-33. DOI: 10.1227/NEU.oooooooooooo0000505.
7. Goh M.S.L., Looi D.S.H., Goh J.L. et al. The impact of traumatic brain injury on neurocognitive outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021; Mar 31:jnnp-2020-325066. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325066.
8. Duhaime A.C., Ferry B. Traumatic brain injury in the developing brain: neurobiological mechanisms and clinical challenges. *Dev. Neurosci.* 2017;39(1-4):1-4.
9. Lumba-Brown A., Yeates K.O., Sarmiento K. et al. Diagnosis and management of mild traumatic brain injury in children: a systematic review. *JAMA Pediatr.*

- atr. 2018;172(11):e182847. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.2847.
10. Carroll L.J., Cassidy J.D., Peloso P.M. et al. Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Center Task Force on Mild Traumatic Brain Injury // *J. Rehabil. Med.* 2004;43(43 Suppl):84-105. DOI: 10.1080/16501960410023859.
 11. Mayer A.R., Quinn D.K., Master C.L. The spectrum of mild traumatic brain injury: A review // *Neurology.* 2017;89(6):623-632. DOI: 10.1212/WNL.oooooooooooo04214.
 12. Sercy E., Orlando A., Carrick M. et al. Long-term mortality and causes of death among patients with mild traumatic brain injury: a 5-year multicenter study // *Brain Inj.* 2020;34(4):556-566. DOI: 10.1080/02699052.2020.1725981.
 13. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited // *FASEB J.* 2008;22(3):659-661. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF.
 14. Scott G., Zetterberg H., Jolly. A. et al. Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration // *Brain.* 2018;141(2), 459-471. DOI: 10.1093/brain/awx339.
 15. Andreollo N.A., Santos E.F., Araújo M.R., Lopes L.R. Rat's age versus human's age: what is the relationship? // *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2012;25(1):49-51. DOI: 10.1590/s0102-67202012000100011.
 16. Keenan K.P., Laroque P., Ballam G.C. et al. The effects of diet, ad libitum overfeeding, and moderate dietary restriction on the rodent bioassay: the uncontrolled variable in safety assessment // *Toxicol. Pathol.* 1996;24(6):757-768. DOI: 10.1177/019262339602400620.
 17. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with humans // *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(6): 624-630.
 18. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press, 2010.
 19. Kane M.J., Angoa-Pérez M., Briggs D.I. et al. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury // *J. Neurosci Methods.* 2012;203(1):41-49. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.09.003.
 20. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Animal models of traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14(2):128-142. DOI: 10.1038/nrn3407.
 21. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent // *Nat. Protoc.* 2006;1(1):7-12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2.
 22. d'Isa R., Comi G., Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation Tmaze // *Sci. Rep.* 2021;11(1):21177. DOI: 10.1038/s41598-021-00402-7.
 23. Luong T.N., Carlisle H.J., Southwell A., Patterson P.H. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam // *J. Vis. Exp.* 2011;49:2376. DOI: 10.3791/2376.
 24. Bancroft J.D., Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008.
 25. Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections // *atr.* 2018;172(11):e182847. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.2847.
 10. Carroll L.J., Cassidy J.D., Peloso P.M. et al. Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Center Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil Med.* 2004;43(43 Suppl):84-105. DOI: 10.1080/16501960410023859.
 11. Mayer A.R., Quinn D.K., Master C.L. The spectrum of mild traumatic brain injury: A review. *Neurology.* 2017;89(6):623-632. DOI: 10.1212/WNL.oooooooooooo04214.
 12. Sercy E., Orlando A., Carrick M. et al. Long-term mortality and causes of death among patients with mild traumatic brain injury: a 5-year multicenter study. *Brain Inj.* 2020;34(4):556-566. DOI: 10.1080/02699052.2020.1725981.
 13. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659-661. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF.
 14. Scott G., Zetterberg H., Jolly. A. et al. Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration. *Brain.* 2018;141(2), 459-471. DOI: 10.1093/brain/awx339.
 15. Andreollo N.A., Santos E.F., Araújo M.R., Lopes L.R. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2012;25(1):49-51. DOI: 10.1590/s0102-67202012000100011.
 16. Keenan K.P., Laroque P., Ballam G.C. et al. The effects of diet, ad libitum overfeeding, and moderate dietary restriction on the rodent bioassay: the uncontrolled variable in safety assessment. *Toxicol. Pathol.* 1996;24(6):757-768. DOI: 10.1177/019262339602400620.
 17. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with humans. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(6): 624-630.
 18. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press, 2010.
 19. Kane M.J., Angoa-Pérez M., Briggs D.I. et al. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. *J. Neurosci Methods.* 2012;203(1):41-49. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.09.003.
 20. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14(2):128-142. DOI: 10.1038/nrn3407.
 21. Deacon R.M.J., Rawlins J.N.P. T-maze alternation in the rodent. *Nat. Protoc.* 2006;1(1):7-12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2.
 22. d'Isa R., Comi G., Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation Tmaze. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21177. DOI: 10.1038/s41598-021-00402-7.
 23. Luong T.N., Carlisle H.J., Southwell A., Patterson P.H. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *J. Vis. Exp.* 2011;49:2376. DOI: 10.3791/2376.
 24. Bancroft J.D., Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008.
 25. Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections.

- CSH Protoc. 2008;3(5):pdb.prot4986. DOI: 10.1101/pdb.prot4986.
26. Kharatishvili I., Pitkänen A. Association of the severity of cortical damage with spontaneous seizures and neuronal hyperexcitability after traumatic brain injury // *Epilepsy Res.* 2010;90(1-2):47-59. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.03.007.
27. Browne K.D., Chen X.H., Meaney D.F., Smith D.H. Mild traumatic brain injury and diffuse axonal injury in swine // *J. Neurotrauma.* 2011;28(9):1747-1755. DOI: 10.1089/neu.2011.1913.
28. Osier N.D., Dixon C.E. The controlled cortical impact model: applications, considerations for researchers, and future directions // *Front. Neurol.* 2016;7:134. DOI: 10.3389/fneur.2016.00134.
29. Plane J.M., Shen Y., Pleasure D.E., Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection // *Arch. Neurol.* 2010;67(12):1442-1448. DOI: 10.1001/archneurol.2010.191.
30. Bye N., Habgood M.D., Callaway J.K. et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration // *Exp. Neurol.* 2007;204(1):220-233. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.10.013.
31. Wells J.E., Hurlbert R.J., Fehlings M.G., Yong V.W. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice // *Brain.* 2003;126(Pt 7):1628-1637. DOI: 10.1093/brain/awg178.
32. Milman A., Rosenberg A., Weizman R., Pick C.G. Mild traumatic brain injury induces persistent cognitive deficits and behavioral disturbances in mice // *J. Neurotrauma.* 2005;22(9):1003-1010. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1003.
33. Sanchez Mejia R.O., Ona V.O., Li M., Friedlander R.M. Minocycline reduces traumatic brain injury-induced caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction // *Neurosurgery.* 2001;48(6):1393-1399; discussion 1399-401. DOI: 10.1097/00006123-200106000-00051.
34. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated // *Exp. Neurol.* 2016;275(Pt 3):316-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
35. Celorio M., Shumilov K., Payne C. et al. Acute minocycline administration reduces brain injury and improves long-term functional outcomes after delayed hypoxemia following traumatic brain injury // *Acta Neuropathol. Commun.* 2022;10(1):10. DOI: 10.1186/s40478-022-01310-1.
- CSH Protoc. 2008;3(5):pdb.prot4986. DOI: 10.1101/pdb.prot4986.
26. Kharatishvili I., Pitkänen A. Association of the severity of cortical damage with spontaneous seizures and neuronal hyperexcitability after traumatic brain injury. *Epilepsy Res.* 2010;90(1-2):47-59. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.03.007.
27. Browne K.D., Chen X.H., Meaney D.F., Smith D.H. Mild traumatic brain injury and diffuse axonal injury in swine. *J. Neurotrauma.* 2011;28(9):1747-1755. DOI: 10.1089/neu.2011.1913.
28. Osier N.D., Dixon C.E. The controlled cortical impact model: applications, considerations for researchers, and future directions. *Front. Neurol.* 2016;7:134. DOI: 10.3389/fneur.2016.00134.
29. Plane J.M., Shen Y., Pleasure D.E., Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch. Neurol.* 2010;67(12):1442-1448. DOI: 10.1001/archneurol.2010.191.
30. Bye N., Habgood M.D., Callaway J.K. et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp. Neurol.* 2007;204(1):220-233. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.10.013.
31. Wells J.E., Hurlbert R.J., Fehlings M.G., Yong V.W. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain.* 2003;126(Pt 7):1628-1637. DOI: 10.1093/brain/awg178.
32. Milman A., Rosenberg A., Weizman R., Pick C.G. Mild traumatic brain injury induces persistent cognitive deficits and behavioral disturbances in mice. *J. Neurotrauma.* 2005;22(9):1003-1010. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1003.
33. Sanchez Mejia R.O., Ona V.O., Li M., Friedlander R.M. Minocycline reduces traumatic brain injury-induced caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. *Neurosurgery.* 2001;48(6):1393-1399; discussion 1399-401. DOI: 10.1097/00006123-200106000-00051.
34. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated. *Exp. Neurol.* 2016;275(Pt 3):316-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
35. Celorio M., Shumilov K., Payne C. et al. Acute minocycline administration reduces brain injury and improves long-term functional outcomes after delayed hypoxemia following traumatic brain injury. *Acta Neuropathol. Commun.* 2022;10(1):10. DOI: 10.1186/s40478-022-01310-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абарибите Физибе Амбруоз – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0009-0002-4889-7817.

Нвагор Фейсфул Крис – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0009-0009-9368-108X.

ABOUT THE AUTHORS

Fiezibe Ambrose Abaribote – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0009-0002-4889-7817.

Faithful Chris Nwagor – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0009-0009-9368-108X.

Оньеке Грэйс Ойома – бакалавр, младший научный сотрудник, Университет дельты Нигера, факультет базовой медицины, кафедра анатомии человека, штат Байэлса, о-в Вилберфорс, Нигерия. ORCID: 0009-0009-7212-3695.

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

Grace Ojoma Onyeke – Bachelor of Science, Research Assistant, Niger Delta University, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, Bayelsa State, Wilberforce Island, Nigeria. ORCID: 0009-0009-7212-3695.

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



Роль ожирения в патогенезе миомы матки

В.К. Бабичев, Л.А. Пивень, С.Г. Кучеренко, Т.В. Киселева, З.Б. Хаятова, И.О. Маринкин

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

АННОТАЦИЯ

Миома матки представляет собой самую распространенную доброкачественную моноклональную опухоль у гинекологических пациенток. Данное заболевание имеет высокую социальную и экономическую значимость, снижая качество жизни, трудоспособность и репродуктивный потенциал в женской популяции, являясь наиболее частой причиной гистерэктомии в мире. В настоящее время проводится поиск новых факторов, влияющих на возникновение и рост миоматозных узлов. Вместе с тем патогенез миомы матки и полный спектр возможных причин различного течения опухолевого роста остается невыясненным. В последние годы все больше исследований указывают на значимую роль жировой ткани и продуцируемых ею адипокинов в развитии миоматозных узлов. Особенно важным поиск подобных корреляций становится в условиях эпидемии ожирения в развитых странах. Настоящий обзор суммирует данные существующих исследований, представленных на платформах PubMed, Scopus, eLIBRARY, CyberLeninka, в которых изучалось влияние ожирения на образование новых и рост существующих миоматозных узлов.

Ключевые слова: миома матки, ожирение, патогенез, адипокины.

Образец цитирования: Бабичев В.К., Пивень Л.А., Кучеренко С.Г., Киселева Т.В., Хаятова З.Б., Маринкин И.О. Роль ожирения в патогенезе миомы матки // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):121-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-121-132

The role of obesity in the pathogenesis of uterine leiomyoma

V.K. Babichev, L.A. Piven, S.G. Kucherenko, T.V. Kiseleva, Z.B. Khayatova, I.O. Marinkin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Uterine fibroids are the most common benign monoclonal tumors in gynecological patients. This disease has a high social and economic significance, as it reduces quality of life, work capacity, and reproductive potential in women, and is the most common cause of hysterectomy worldwide. Currently, ongoing research is aimed at identifying new factors influencing the tumorigenesis and growth of fibroid nodules. However, the pathogenesis of uterine fibroids and the full range of causes underlying the variability in tumor growth remain insufficiently understood. In recent years, increasing evidence has highlighted the significant role of adipose tissue and the adipokines it produces in the development of uterine fibroids. The search for such correlations is particularly relevant in the context of the obesity epidemic in developed countries. In this context, we reviewed existing studies available on platforms such as PubMed, Scopus, eLIBRARY, and Cyberleninka, which reflect current understanding of the influence of obesity on the formation and growth of uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, obesity, pathogenesis, adipokines.

Citation example: Babichev V.K., Piven L.A., Kucherenko S.G., Kiseleva T.V., Khayatova Z.B., Marinkin I.O. The role of obesity in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):121-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-121-132

Поступила в редакцию 18.08.2025
Прошла рецензирование 23.09.2025
Принята к публикации 02.10.2025

Автор, ответственный за переписку
Бабичев Валентин Константинович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: vkbabichev@gmail.com

Received 18.08.2025
Revised 23.09.2025
Accepted 02.10.2025

Corresponding author
Valentin K. Babichev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prospr., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: vkbabichev@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение представляет собой одну из наиболее значимых проблем здравоохранения в современном мире. По данным на 2022 г. около 890 млн взрослых людей в мире страдают ожирением, а более 2,5 млрд имеют избыточную массу тела, что составляет около 43 % взрослого населения планеты. С 1990 г. распространенность ожирения удвоилась [1, 2]. Прогнозы показывают, что к 2050 г. более половины взрослого населения и треть детей будут иметь избыточную массу тела или ожирение [3, 4]. В России, по результатам национальных исследований, ожирением страдают до 30 % взрослого населения, а доля лиц с избыточной массой тела составляет 55,5 % [5].

Вместе с тем неуклонно растут и показатели заболеваемости миомой матки. С 1990 по 2019 г. глобальная стандартизированная по возрасту заболеваемость миомой матки увеличилась на 6,87 % – с 225,67 до 241,18 на 100 000 населения. В 2019 г. самая высокая региональная стандартизированная по возрасту заболеваемость миомой матки наблюдалась в Восточной Европе (582,03 на 100 000 населения), среди стран на первом месте оказалась Латвия (667,14 на 100 000 населения), далее следуют Российская Федерация (586,64 на 100 000 населения) и Украина (578,21 на 100 000 населения) [3].

Учитывая общую тенденцию роста распространенности как ожирения, так и миомы матки, исследование патогенетических взаимосвязей между этими состояниями приобретает особую актуальность. Современные работы все чаще указывают на влияние жировой ткани и адипокинов на формирование и рост миоматозных узлов. В настоящем обзоре мы попытались суммировать имеющиеся данные о роли ожирения в патогенезе миомы матки [6].

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА МИОМЫ МАТКИ

Существуют доказательства, подтверждающие значимость ожирения для репродуктивного здоровья женщин. Сообщается о нескольких механизмах его влияния, один из которых представляет собой эндокринную реакцию, при которой образование избыточной жировой ткани увеличивает превращение циркулирующих андрогенов в эстрогены. Предполагается, что повышенное преобразование надпочечниковых андрогенов в эстрогены жировой тканью способствует возникновению и росту миоматозных

INTRODUCTION

Obesity is one of the most significant public health problems in the modern world. As of 2022, approximately 890 mln adults worldwide were obese, and more than 2,5 bln were overweight, which is equal to approximately 43% of the global adult population. Since 1990, the prevalence of obesity has doubled [1, 2]. As per estimates, by 2050, more than a half of the adult population and a third of children will be overweight or obese [3, 4]. In Russia, according to national studies, up to 30% of the adult population suffers from obesity, and the proportion of overweight individuals is 55,5% [5].

At the same time, the incidence rates of uterine fibroids (leiomyomas) are also increasing steadily. From 1990 to 2019, the global age-standardized incidence rate of uterine fibroids increased by 6,87%, from 225,67 to 241,18 per 100 000. In 2019, the highest regional age-standardized incidence rate of uterine fibroids was observed in Eastern Europe (582,03 per 100,000), with Latvia ranking first among the countries (667,14 per 100 000), followed by the Russian Federation (586,64 per 100 000 population) and Ukraine (578,21 per 100 000 population) [3].

Given a common increase in prevalence of both obesity and uterine fibroids, research into the pathogenetic relationships between these conditions is particularly relevant. Recent studies increasingly point to the influence of adipose tissue and adipokines on the formation and growth of myoma nodules. In this review, we attempt to summarize the available data on the role of obesity in the pathogenesis of uterine fibroids [6].

OBESITY AS A RISK FACTOR FOR UTERINE FIBROIDS

There is evidence supporting the importance of obesity for women's reproductive health. Several mechanisms of its influence have been reported, one of which is an endocrine response in which the formation of excess adipose tissue increases the conversion of circulating androgens to estrogens. It is suggested that increased conversion of adrenal androgens to estrogens by adipose tissue contributes to the development and growth of uterine myomas [7]. As an endocrine organ, adipose tissue is responsible for the peripheral conversion of circulating androgens to estrogens. Uterine myomas, characterized by increased smooth muscle cell proliferation and extracellular matrix hyperproduction were subject to a strong influence of estrogen and progesterone and have increased sensitivity to sex

узлов [7]. Как эндокринный орган, жировая ткань отвечает за периферическое преобразование циркулирующих андрогенов в эстрогены. Миоматозные узлы, характеризующиеся повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток и гиперпродукцией внеклеточного матрикса, как известно, подвержены значительному влиянию эстрогена и прогестерона и имеют повышенную чувствительность к половым стероидным гормонам. Таким образом, увеличение жировой ткани в организме может привести к гиперпродукции эстрогена с усиленной пролиферацией клеток миомы [8].

Другой механизм предполагает, что ожирение с большей вероятностью снижает выработку печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровня периферических несвязанных эстрогенов. Следовательно, циркулирующие эстрогены могут стимулировать пролиферацию клеток миоматозных узлов. Кроме того, повышенный биосинтез холестерина у женщин с избыточной массой тела может способствовать выработке эстрогена и прогестерона, а затем вызывать рост и пролиферацию миоматозных клеток [9]. Сообщается, что симвастатин, ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, оказывает дифференцированное влияние на клетки миомы и миометрия в концентрациях, регулярно достижаемых клинически, включая разрушение внеклеточного матрикса миомы и индукцию апоптотических механизмов [7, 9]. Третий потенциальный механизм предполагает ассоциацию между секрецией adipokines и воспалительных цитокинов и чрезмерным накоплением жировой ткани в организме.

Наиболее изученными в контексте влияния на развитие миомы матки adipokinами являются лептин, адипонектин, резистин, оментин и TNF α (фактор некроза опухоли α). Роль ряда adipokinов в развитии миомы неясна или вообще неизвестна. Понимая, что избыток жировой ткани является одним из факторов риска развития миомы матки, мы можем ожидать, что adipokины могут способствовать возникновению и росту миоматозных узлов [10].

Лептин – это белок, обычно называемый гормоном сытости. Он играет важную роль в регуляции энергетических процессов, включая увеличение потребления энергии и уменьшение чувства голода за счет способности преодолевать гематоэнцефалический барьер, ингибируя секрецию нейропептида Y и пептида Агути [11, 12]. Кроме того, лептин активирует проопиомелано-

стероид гормоны. Таким образом, увеличение жировой ткани в организме может привести к гиперпродукции эстрогена с усиленной пролиферацией клеток миомы [8].

Другой механизм предполагает, что ожирение с большей вероятностью снижает выработку печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровня периферических несвязанных эстрогенов. Следовательно, циркулирующие эстрогены могут стимулировать пролиферацию клеток миоматозных узлов. Кроме того, повышенный биосинтез холестерина у женщин с избыточной массой тела может способствовать выработке эстрогена и прогестерона, а затем вызывать рост и пролиферацию клеток миоматозных узлов [9]. Симвастатин, ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, оказывает дифференцированное влияние на клетки миомы и миометрия в концентрациях, регулярно достижаемых клинически, включая разрушение внеклеточного матрикса миомы и индукцию апоптотических механизмов [7, 9]. Третий потенциальный механизм предполагает ассоциацию между секрецией adipokines и воспалительных цитокинов и чрезмерным накоплением жировой ткани в организме.

The adipokines most studied in their influence on the development of uterine fibroids are leptin, adiponectin, resistin, omentin, and TNF α (tumor necrosis factor α). The role of some adipokines in the development of fibroids is unclear or unknown. Given that excess of adipose tissue is a risk factor for the development of uterine fibroids, we can expect that adipokines may contribute to occurrence and growth of myoma nodules [10].

Лептин – это белок, обычно называемый гормоном сытости. Он играет важную роль в регуляции энергетических процессов, включая увеличение потребления энергии и уменьшение чувства голода за счет способности преодолевать гематоэнцефалический барьер, ингибируя секрецию нейропептида Y и пептида Агути [11, 12]. В дополнение, лептин активирует проопиомеланоцитин (POMC), который вызывает уменьшение аппетита [13], и может также влиять на опухолевые клетки, индуцируя воспаление, оксидативный стресс, ингибируя апоптоз и регулируяangiogenesis и иммунную реакцию [14]. Три исследования изучили изменения в экспрессии лептина у пациентов с миомами матки по сравнению с здоровыми женщинами. Joo et al. не обнаружили значимой разницы в экспрессии лептина и висфатина в миомах матки и нормальном миометрии [15]. Однако, Markowska et al. доказали, что экспрессия лептина и его рецепторных генов происходит в миомах матки и в окружающем миометрии, в отличие от миометрия здоровых женщин [16]. Это указывает на потенциальную роль лептина в развитии миом.

кортина (ПОМК), что вызывает снижение аппетита [13], а также может влиять на опухолевые клетки, вызывая воспаление, окислительный стресс, ингибируя апоптоз или регулируя ангиогенез и иммунный ответ [14]. Три исследования изучали изменения экспрессии лептина у пациенток с миомой матки в сравнении со здоровыми женщинами. B.S. Joo et al. не обнаружили значительной разницы между экспрессией лептина и висфатина в миоматозных узлах и нормальном эндотелии матки [15]. Однако A. Markowska et al. продемонстрировали, что экспрессия лептина и его рецепторных генов имела место в миоматозных узлах и окружающем их миометрии, в отличие от миометрия здоровых женщин [16]. Это указывает на потенциальную роль лептина в развитии миомы. D. Ribatti et al. выявили положительную корреляцию между количеством триптазоположительных и лептин-положительных мастоцитов и ангиогенезом в миоматозной ткани [17]. Повышенные плотность капилляров и уровень триптазоположительных и лептин-положительных тучных клеток отмечались в тканях миомы по сравнению со здоровой тканью. Гистологическое исследование миомы показало широкое распространение тучных клеток в узлах и интерстициальной строме, тогда как более высокие концентрации их наблюдались в области кровеносных сосудов. Наличие иммунореактивного лептина как в нормальном миометрии, так и в стенках кровеносных сосудов было выявлено с использованием иммуногистохимических методов, чего не наблюдалось в контрольных образцах. Более ранние исследования M.R. Sierra-Honigmann et al. и D. Ribatti et al. показали, что накопление тучных клеток связано с усилением ангиогенеза при миоме матки [18, 19]. Лептин и триптаза, находящиеся в гранулах тучных клеток, также могут влиять на усиление ангиогенеза при миоме матки. Концентрация лептина в сыворотке крови женщин с миомой матки и здоровых женщин измерялась в двух разных исследованиях, которые пришли к различным выводам. B.S. Dingiloglu et al. не обнаружили существенных различий в уровнях лептина в сыворотке между группой с миомой матки и группой здоровых женщин [20]. Однако концентрация лептина снижалась с увеличением узлов.

Адипонектин – это белок, вырабатываемый жировой тканью, который влияет на энергетические процессы в организме. Его концентрация в кровотоке отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), уровнем триглицеридов и инсулина и положительно – с липопротеидами

mas. Ribatti et al. found a positive correlation between the count of tryptase- and leptin-positive mast cells and angiogenesis in myomatous tissue [17]. Increased capillary density and levels of tryptase- and leptin-positive mast cells were noted in uterine myomas compared to healthy tissues. Histological examination of myomas showed an abundance of mast cells in the nodes and interstitial stroma, while higher concentrations were observed in the area of blood vessels. The presence of immunoreactive leptin in both normal myometrium and blood vessel walls was detected using immunohistochemical methods, which was not observed in control samples. Earlier studies by Sierra-Honigmann et al. and Ribatti et al. showed that mast cell accumulation is associated with increased angiogenesis in uterine fibroids [18, 19]. Leptin and tryptase, which are located in mast cell granules, may also influence the increased angiogenesis in uterine fibroids. Serum leptin concentrations in women with uterine fibroids and healthy women were measured in two different studies, which came to different conclusions. Dingiloglu et al. did not find significant differences in serum leptin levels between the group with uterine fibroids and the group of healthy women [20]. However, leptin concentrations decreased with increasing myoma size.

Adiponectin is a protein produced by adipose tissue that influences energy processes in the body. Its blood concentration negatively correlates with body mass index (BMI), triglyceride and insulin levels, and positively – with high-density lipoprotein [21, 22]. Adiponectin increases insulin sensitivity and has an anti-inflammatory effect by inhibiting TNF α [23] or activating anti-inflammatory interleukins [21]. Depending on its form, adiponectin binds to one of its receptors, Adipo R1 or Adipo R2. Full-length adiponectin, which binds to the Adipo R2 receptor, is the most common form of this protein in the body. Globular adiponectin, which binds to Adipo R1, is a less common form. Wakabayashi et al. confirmed the expression of Adipo R1 and AdipoR 2 in uterine myoma cells and investigated the antiproliferative effect of full-length adiponectin in rat myoma cell culture [24]. Adiponectin had the potential to inhibit myoma proliferation. The authors suggested that adiponectin inhibits the development of myoma except in certain conditions, such as metabolic syndrome, in which plasma adiponectin concentrations are reduced, as is its inhibitory effect on myoma tissue, leading to accelerated nodule growth [25].

A significant decrease in serum adiponectin levels was found in women with uterine myoma and

высокой плотности [21, 22]. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину и оказывает противовоспалительное действие, ингибируя TNF α [23] или активируя противовоспалительные интерлейкины [21]. Адипонектин, в зависимости от формы, связывается с одним из своих рецепторов – Adipo R1 или Adipo R2. Полноразмерный адипонектин, который связывается с рецептором Adipo R2, является наиболее распространенной формой этого белка в организме. Глобулярный же адипонектин, который связывается с Adipo R1, – менее распространенная форма. A. Wakabayashi et al. подтвердили экспрессию Adipo R1 и AdipoR 2 в клетках миомы матки и исследовали антитролиферативный эффект полноразмерного адипонектина в культуре миоматозных клеток крысы [24]. Адипонектин обладал потенциалом к ингибиции пролиферации миомы. Авторы предположили, что адипонектин тормозит развитие миомы за исключением некоторых состояний, таких как метаболический синдром, при котором концентрация адипонектина в плазме снижается, как и его ингибирующее действие на ткани миомы, что приводит к ускорению роста узлов [25].

Значительное снижение уровня адипонектина в сыворотке крови было обнаружено у женщин с миомой матки и здоровых женщин в другом исследовании [23]. Авторы предположили возможную роль адипонектина в развитии миомы, реализуемую через инсулин- или эстроген-зависимый пути. В инсулин-зависимом пути инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) влияет на рост миомы [26, 27], а его биоактивность зависит от белка, связывающего IGF1 (IGFBP-1) [28]. IGFBP-1 регулируется инсулином: повышенная концентрация инсулина в кровотоке способствует снижению концентрации IGFBP-1 в сыворотке [29, 30]. Снижение концентрации адипонектина вызывало уменьшение чувствительности к инсулину и повышение концентрации инсулина в сыворотке [31, 32]. В эстроген-зависимом пути инсулин регулирует выработку ГСПГ: повышенная резистентность к инсулину вызывает подавление экспрессии ГСПГ, что, в свою очередь, может привести к увеличению концентрации биоактивного эстрогена и, следовательно, к росту миоматозных узлов [33]. По этой причине важность эстроген-зависимого пути может оказаться существенной, но как регуляторные пути E2/ER α , так и IGF-1/IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста) тесно связаны в клетках миомы. Перекрестные помехи между эстроген- и инсулин- зависимыми путями делают оба этих пути

healthy women in another study [23]. The authors suggested a possible role of adiponectin in the development of myoma, realized through insulin- or estrogen-dependent signaling pathways. In the insulin-dependent pathway, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) influences myoma growth [26, 27], and its bioactivity depends on IGF1-binding protein (IGFBP-1) [28]. IGFBP-1 is regulated by insulin: increased insulin concentrations lead to a decrease in serum IGFBP-1 levels [29, 30]. Decreased adiponectin concentrations resulted in a decrease in insulin sensitivity and an increase in serum insulin values [31, 32]. In the estrogen-dependent pathway, insulin regulates SHBGs production: increased insulin resistance causes SHBG downexpression, which, in turn, can lead to increased bioactive estrogen concentrations and, consequently, to myoma nodule growth [33]. For this reason, the importance of the estrogen-dependent signaling pathway may be significant, but both the E2/ER α and IGF-1/IGF-1R (insulin-like growth factor receptor) regulatory pathways are closely linked in fibroid cells. The crosstalk between the estrogen- and insulin-dependent signaling pathways makes both pathways very important in further research on the role of adiponectin in the development of uterine fibroids [34]. The impact of these pathways could be minimized by reducing the percentage of body fat, as well as by inhibiting both pathways at different stages. Research is ongoing into the treatment of uterine fibroids by inhibiting the IGF-1 pathway [35]. A deeper understanding of this complex interplay may provide many potential therapeutic targets, including adiponectin itself.

TNF α is actively involved in inflammatory response. It can activate intracellular pathways that induce oxidative stress and trigger the acute phase of inflammatory response, which, in turn, leads to cell degradation. Moreover, TNF α stimulates phagocytosis, causes fever, and increases the expression of adhesion molecules [36, 37]. In studies on the effect of TNF α on uterine fibroids, the authors suggest various mechanisms of action of this adipokine. Actinin A is a protein of the TNF β family produced by macrophages and playing an important role in the regulation of immunity. Protic et al. observed an overexpression of actinin A on co-incubation with TNF α [38]. These results indicate that actinin A inhibits the production of macrophage anti-inflammatory markers and thereby increases their proinflammatory effects [18]. It is also known that actinin A can induce myofibroblastic transformation, for example, in the liver, lungs or heart [39]. Furthermore, previ-

очень важными в дальнейших исследованиях роли адипонектина в развитии миомы матки [34]. Влияние этих путей можно было бы минимизировать путем уменьшения процента жира в организме, а также путем ингибиования обоих путей в различных фазах. Продолжаются исследования по лечению миомы матки с помощью ингибиования пути IGF-1 [35]. Более глубокое понимание этого сложного взаимодействия может предоставить множество потенциальных терапевтических целей, включая сам адипонектин.

TNF α активно участвует в воспалительной реакции. Он может активировать внутриклеточные пути, которые индуцируют окислительный стресс, а также запускать острую фазу воспалительной реакции, что, в свою очередь, приводит к деградации клеток. Более того, TNF α стимулирует фагоцитоз, вызывает лихорадку и увеличивает экспрессию молекул, ответственных за адгезию [36, 37]. В исследованиях по влиянию TNF α на миому матки авторы предполагают различные механизмы действия этого адипокина. Актинин А – белок семейства TNF β , вырабатываемый макрофагами и играющий важную роль в регуляции иммунитета. О. Protic et al. наблюдали повышенную экспрессию актинина А при коинкубации TNF α [38]. Эти результаты указывают на то, что актинин А ингибирует выработку макрофагальных противовоспалительных маркеров и тем самым увеличивает их провоспалительные эффекты [18]. Также известно, что актинин А может вызывать миофибробластическую трансформацию, например, в печени, легких или сердце [39]. Кроме того, предыдущие исследования показали, что актинин А стимулирует фиброз в лейомиомах за счет увеличения экспрессии белков внеклеточного матрикса [40]. Результаты исследования показали, что TNF α увеличивает выработку актинина А макрофагами, что, в свою очередь, может играть роль в патогенезе миомы. M. Wolańska et al. оценили экспрессию гена TNF α и рецепторов TNF-R1, которые обеспечивают цитотокическое действие TNF α на опухолевые клетки. Они обнаружили более высокую концентрацию TNF α в здоровом миометрии по сравнению с миоматозными узлами и подтвердили с помощью антител, что локализованный в тканях TNF α является эндогенным. Также было показано, что большее количество рецепторов TNF-R1 присутствовало в мышцах матки, чем в лейомиомах [41]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что TNF α и его рецепторы влияют на рост миоматозных узлов. Однако результаты, касающиеся концентрации TNF α в сыворотке у

ous studies have shown that actinin A stimulates fibrosis in leiomyomas via the overexpression of extracellular matrix proteins [40]. The results of the study indicate that TNF α increases actinin A production by macrophages, which, in turn, may play a role in the pathogenesis of myomas. Wolańska et al. assessed the expression of the TNF α gene and TNF-R1 receptors, which provide the cytotoxic effect of TNF α on tumor cells. They found a higher concentration of TNF α in the healthy myometrium compared to uterine fibroids and confirmed using antibodies that TNF α localized in tissues is endogenous. It was also shown that more TNF-R1 receptors were in the uterine muscles than in leiomyomas [41]. The results obtained indicate that TNF α and its receptors influence the growth of uterine fibroids. However, the results regarding serum TNF α concentrations in women with myomas and healthy women are not always convincing. Protic et al. showed that women with uterine myomas had decreased serum TNF α levels compared to the reference values of TNF α of $68,70 \pm 19,39$ pg/ml [38]. However, in a study of Ciebiera et al., the TNF α concentration in the group of women with clinically symptomatic myomas was significantly elevated compared to the control group [42]. Furthermore, Sikorski et al. found a slightly higher serum TNF α concentration in women with myomas [43]. These discrepancies can be explained by the study of Ciebiera et al., who showed that serum TNF α concentrations vary depending on size and location of leiomyomas and have a positive correlation only with subserosal nodules. In cases of intramural and submucosal myomas, the difference is statistically insignificant. Moreover, differences in the selection of study groups or different study methodologies may lead to different results [42]. The differences between studies indicate that methods may be imprecise, which necessitates further research that will clearly demonstrate the origin of TNF α in myoma cells.

Adipose tissue is currently recognized not only as a reservoir for energy but also as an immune organ. In the context of obesity caused by hyperalimentation and/or decreased physical activity, the development of insulin resistance is believed to be initiated by inflammatory processes in adipose tissue [44]. Adipokines and inflammatory cytokines are known to activate key signaling pathways associated with inflammation, proliferation, autophagy, and mitosis, and subsequently induce the development of uterine fibroids [45]. The development and progression of fibroids also depends on growth factors, and the abundance of fibrous connective tissue and extracellular matrix components are among fibroid's impor-

женщин с миомой и здоровых женщин, не всегда неубедительны. O. Protic et al. показали, что у женщин с миомой матки наблюдалось снижение уровня TNF α в сыворотке по сравнению с контрольным значением TNF α , составляющим 68,70 \pm 19,39 пг/мл [38]. Однако в исследовании M. Ciebiera et al. концентрация TNF α в группе женщин с симптомной миомой была значительно повышена по сравнению с контрольной группой [42]. Кроме того, R. Sikorski et al. выявили несколько более высокую концентрацию TNF α в сыворотке у женщин с миомой [43]. Эти расхождения можно объяснить на основе исследования Ciebiera et al., которые показали, что концентрация TNF α в сыворотке варьируется в зависимости от размера и расположения лейомиом и положительно коррелирует только для субсерозных узлов. В случаях интрамуральных и субмукозных миом разница статистически незначима. Более того, различия в выборе исследовательских групп или разная методология исследования могут привести к разным результатам [42]. Продемонстрированные различия между исследованиями указывают на то, что методы могут быть неточными, что делает необходимым проведение дальнейших исследований, которые четко покажут происхождение TNF α в клетках миомы.

Жировая ткань в настоящее время признана не только резервуаром энергии, но и иммунным органом. В контексте ожирения, вызванного повышенным потреблением пищи и/или снижением физической активности, считается, что развитие инсулинорезистентности инициируется процессами воспаления в жировой ткани [44]. Известно, что адипокины и воспалительные цитокины активируют ключевые пути, связанные с воспалением, пролиферацией, аутофагией и митозом, и впоследствии индуцируют развитие миомы матки [45]. Развитие и прогрессирование миомы также зависит от факторов роста, причем обилие фиброзной соединительной ткани и компонентов внеклеточного матрикса является одной из важных ее особенностей. Семейство трансформирующих факторов роста (TGF), как один из важнейших регуляторов процессов фиброза, может способствовать образованию миоматозной ткани через пути SMAD, PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK и путь киназы фокальной адгезии [46].

Возможно, что посредством любого из этих биологических механизмов ожирение может быть связано с увеличением частоты возникновения миомы матки [47]. Было проведено несколько эпидемиологических исследований для изучения связи ожирения с риском миомы у женщин в пре-

тант features. The transforming growth factor (TGF) family, as one of the most important regulators of fibrosis, can promote the formation of myoma tissue through the SMAD, PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK, and focal adhesion kinase signaling pathways [46].

It is possible that obesity may be associated with an increasing incidence of uterine fibroids through any of these biological mechanisms [47]. Several epidemiological studies have been performed to examine the association of obesity with the risk of fibroids in premenopausal women, with conflicting results: one of them reported a strong positive association between obesity and risk of fibroids, while others showed only a weak association [48–50]. In 2021, a meta-analysis of the literature on this topic over the recent years (22 articles, 24 studies, 325 899 participants and 19 593 cases) was published. The meta-analysis showed a positive, albeit nonlinear, association between obesity rates and the prevalence/risk of uterine fibroids (odds ratio 1,19; 95% confidence interval 1,09–1,29, $p = 0,00$) [51].

CONCLUSION

Obesity and uterine fibroids are two global health problems whose prevalence continues to rise. Epidemiological data indicate that by 2050, more than a half of the world's adult population will be overweight or obese, posing significant risks to women's reproductive health. Simultaneously, the incidence of uterine fibroids is increasing, particularly in regions with a high prevalence of obesity, such as Eastern Europe. Despite the accumulated data, unanswered questions remain that require further research. In particular, large-scale clinical and molecular studies are needed to clarify the role of individual adipokines and cytokines in the pathogenesis of uterine fibroids. Furthermore, exploring the potential of targeted therapies for metabolic disturbances associated with obesity to reduce the risk of developing and progressing uterine fibroids appears promising.

Thus, obesity is a significant modifiable risk factor for uterine fibroids, and its effects are realized through a complex interaction of hormonal, metabolic, and inflammatory mechanisms. Prevention and treatment of obesity may be an important component in reducing the incidence of uterine fibroids and improving women's reproductive health.

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

менопаузе, результаты которых оказались противоречивыми: в некоторых из них сообщалось о сильной положительной связи между ожирением и риском миомы, в то время как в других была показана лишь слабая связь [48–50]. В 2021 г. был опубликован мета-анализ литературы на эту тему за последние годы, в ходе которого было изучено 22 статьи, представлявших 24 исследования, которые включали 325 899 участников и 19 593 случая. Анализ показал положительную, хотя и нелинейную, связь между показателями ожирения и распространенностью/риском возникновения миомы (отношение шансов 1,19; 95% доверительный интервал 1,09–1,29, $p = 0,00$) [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и миома матки представляют собой две глобальные проблемы здравоохранения, распространенность которых продолжает неуклонно расти. Как показывают эпидемиологические данные, к 2050 году более половины взрослого населения планеты будет иметь избыточную массу тела или ожирение, что создает значительные риски для репродуктивного здоровья женщин. Одновре-

менно отмечается увеличение заболеваемости миомой матки, особенно в регионах с высокой распространенностью ожирения, таких как Восточная Европа. Несмотря на накопленные данные, остаются нерешенные вопросы, требующие дальнейших исследований. В частности, необходимы более масштабные клинические и молекулярные исследования для уточнения роли отдельных адипокинов и цитокинов в патогенезе миомы. Кроме того, перспективным направлением представляется изучение возможностей таргетной терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений при ожирении с целью снижения риска развития и прогрессирования миомы матки.

Таким образом, ожирение является значимым модифицируемым фактором риска миомы матки, а его влияние реализуется через сложное взаимодействие гормональных, метаболических и воспалительных механизмов. Профилактика и лечение ожирения могут стать важным компонентом в снижении заболеваемости миомой и улучшении репродуктивного здоровья женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. 2024;403(10440):2162–2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 03.08.2025).
3. More than half of adults worldwide will be overweight or obese by 2050 – report // The Guardian. 2025, March 3. URL: <https://www.theguardian.com/society/2025/mar/03/more-than-half-of-adults-worldwide-obese-by-2050-report-says> (дата обращения: 03.08.2025).
4. Reuters, 2025. Obesity rates soaring globally, monumental social failure. URL: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/obesity-rates-soaring-globally-2025-03-03> (дата обращения: 03.08.2025).
5. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96–105. DOI: 10.14341/omet12809.
6. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. 2025;405(10481):813–838. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1.

REFERENCES

1. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2162–2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 03.08.2025).
3. More than half of adults worldwide will be overweight or obese by 2050 – report // The Guardian. 2025, March 3. URL: <https://www.theguardian.com/society/2025/mar/03/more-than-half-of-adults-worldwide-obese-by-2050-report-says> (accessed 03.08.2025).
4. Reuters, 2025. Obesity rates soaring globally, monumental social failure. URL: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/obesity-rates-soaring-globally-2025-03-03> (accessed 03.08.2025).
5. Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):96–105. DOI: 10.14341/omet12809. (In Russ.)
6. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):813–838. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1.
7. Li B., Wang F., Chen L., Tong H. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. *Arch. Med. Sci.* 2023;19(6):1802–1810. DOI: 10.5114/aoms/171786.

7. Li B., Wang F., Chen L., Tong H. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids // *Arch. Med. Sci.* 2023;19(6):1802-1810. DOI: 10.5114/aoms/171786.
8. Soave I., Marci R. From obesity to uterine fibroids: an intricate network // *Curr. Med. Res. Opin.* 2018;34(11):1877-1879. DOI: 10.1080/03007995.2018.1505606.
9. Malik M., Britten J., Borahay M. et al. Simvastatin, at clinically relevant concentrations, affects human uterine leiomyoma growth and extracellular matrix production // *Fertil. Steril.* 2018;110(7):1398-1407.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.024.
10. Strzalkowska B., Dawidowicz M., Ochman B., Świętochowska E. The role of adipokines in leiomyomas development // *Exp. Mol. Pathol.* 2021;123:104693. DOI: 10.1016/j.yexmp.2021.104693.
11. Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M. et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men // *J. Clin. Invest.* 2003;111(9):1409-1421. DOI: 10.1172/JCI17490.
12. Broberger C., Johansen J., Johansson C. et al. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(25):15043-15048. DOI: 10.1073/pnas.95.25.15043
13. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system // *Nat. Neurosci.* 2005;8 (5):571-578. DOI: 10.1038/nn1455.
14. Ray A., Cleary M.P. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;38:80-97. DOI: 10.1016/j.cytoogr.2017.11.002.
15. Joo B.S., Park M.J., Kim C.W. et al. Differential expression of visfatin, leptin, stromal cell derived factor-1 α , endothelial nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in human leiomyomas // *Gynecol. Endocrinol.* 2017;33(4):306-310. DOI: 10.1080/09513590.2016.1255326.
16. Markowska A., Rucinski M., Drews K., Malendowicz L.K. Further studies on leptin and leptin receptor expression in myometrium and uterine myomas // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2005;26(5): 517-525.
17. Ribatti D., Belloni A.S., Nico B. et al. Tryptase- and leptin-positive mast cells correlate with vascular density in uterine leiomyomas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(5):470e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.12.039.
18. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science.* 1998;281(5383):1683-1686. DOI: 10.1126/science.281.5383.1683.
19. Ribatti D., Crivellato E., Roccaro A.M. et al. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression // *Clin. Exp. Allergy.* 2004;34(11):1660-1664. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02104.x.
20. Dingiloglu B.S., Gungor T., Ozdal B. et al. Serum leptin levels in women with uterine leiomyomas // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007;46(1):33-37. DOI: 10.1016/S1028-4559(08)60103-5.
21. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;323(2):630-635. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145.
22. Chan K.C., Chou H.H., Wu D.J. et al. Diabetes mellitus has an additional effect on coronary artery disease.
8. Soave I., Marci R. From obesity to uterine fibroids: an intricate network. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018;34(11):1877-1879. DOI: 10.1080/03007995.2018.1505606.
9. Malik M., Britten J., Borahay M. et al. Simvastatin, at clinically relevant concentrations, affects human uterine leiomyoma growth and extracellular matrix production. *Fertil. Steril.* 2018;110(7):1398-1407.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.024.
10. Strzalkowska B., Dawidowicz M., Ochman B., Świętochowska E. The role of adipokines in leiomyomas development. *Exp. Mol. Pathol.* 2021;123:104693. DOI: 10.1016/j.yexmp.2021.104693.
11. Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M. et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.* 2003;111(9):1409-1421. DOI: 10.1172/JCI17490.
12. Broberger C., Johansen J., Johansson C. et al. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(25):15043-15048. DOI: 10.1073/pnas.95.25.15043
13. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat. Neurosci.* 2005;8 (5):571-578. DOI: 10.1038/nn1455.
14. Ray A., Cleary M.P. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;38:80-97. DOI: 10.1016/j.cytoogr.2017.11.002.
15. Joo B.S., Park M.J., Kim C.W. et al. Differential expression of visfatin, leptin, stromal cell derived factor-1 α , endothelial nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in human leiomyomas. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;33(4):306-310. DOI: 10.1080/09513590.2016.1255326.
16. Markowska A., Rucinski M., Drews K., Malendowicz L.K. Further studies on leptin and leptin receptor expression in myometrium and uterine myomas. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2005;26(5): 517-525.
17. Ribatti D., Belloni A.S., Nico B. et al. Tryptase- and leptin-positive mast cells correlate with vascular density in uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(5):470e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.12.039.
18. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 1998;281(5383):1683-1686. DOI: 10.1126/science.281.5383.1683.
19. Ribatti D., Crivellato E., Roccaro A.M. et al. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression. *Clin. Exp. Allergy.* 2004;34(11):1660-1664. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02104.x.
20. Dingiloglu B.S., Gungor T., Ozdal B. et al. Serum leptin levels in women with uterine leiomyomas. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007;46(1):33-37. DOI: 10.1016/S1028-4559(08)60103-5.
21. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;323(2):630-635. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145.
22. Chan K.C., Chou H.H., Wu D.J. et al. Diabetes mellitus has an additional effect on coronary artery disease.

- Res. Commun. 2004;323(2):630-635. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145.
22. Chan K.C., Chou H.H., Wu D.J. et al. Diabetes mellitus has an additional effect on coronary artery disease// *Jpn. Heart J.* 2004;45(6):921-927. DOI: 10.1536/jhj.45.921.
23. Chen H.S., Chan T.F., Chung Y.F. et al. Aberrant serum adiponectin levels in women with uterine leiomyomas // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004;58(3):160-163. DOI: 10.1159/000079553.
24. Wakabayashi A., Takeda T., Tsuji K. et al. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells // *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27(1):33-38. DOI: 10.3109/09513590.2010.487605.
25. Takeda T., Sakata M., Isobe A. et al. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008;66(1):14-17. DOI: 10.1159/000114250.
26. Strawn E.Y., Novy M.J., Burry K.A., Bethea C.L. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172(6):1837-1844. DOI: 10.1016/0002-9378(95)91420-X.
27. van der Ven L.T., Gloudemans T., Roholl P.J. et al. Growth advantage of human leiomyoma cells compared to normal smooth-muscle cells due to enhanced sensitivity toward insulin-like growth factor I // *Int. J. Cancer.* 1994;59(3):427-434. DOI: 10.1002/ijc.2910590323.
28. Sara V.R., Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins // *Physiol. Rev.* 1990;70 (3):591-614. DOI: 10.1152/physrev.1990.70.3.591.
29. Suikkari A.M., Koivisto V.A., Koistinen R. et al. Dose-response characteristics for suppression of low molecular weight plasma insulin-like growth factor-binding protein by insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;68(1):135-140. DOI: 10.1210/jcem-68-1-135.
30. Suikkari A.M., Koivisto V.A., Rutanen E.M. et al. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988;66(2):266-272. DOI: 10.1210/jcem-66-2-266.
31. Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans // *Diabetes.* 2002;51(6):1884-1888. DOI: 10.2337/diabetes.51.6.1884.
32. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population // *Clin. Sci. (Lond.).* 2002;103(2):137-142. DOI: 10.1042/cs1030137.
33. Abate N., Haffner S.M., Garg A. et al. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(10):4522-4527. DOI: 10.1210/jc.2002-020567.
34. Gkioka E., Msaouel P., Philippou A. et al. Review: The role of insulin-like growth factor-1 signaling pathways in uterine leiomyoma. *In Vivo.* 2015;29(6):637-649.
35. Shen Q., Zou S., Sheng B. et al. Mifepristone inhibits IGF1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:3161-3170. DOI: 10.2147/DDDT.S212157.
36. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative dis- *Jpn. Heart J.* 2004;45(6):921-927. DOI: 10.1536/jhj.45.921.
23. Chen H.S., Chan T.F., Chung Y.F. et al. Aberrant serum adiponectin levels in women with uterine leiomyomas. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004;58(3):160-163. DOI: 10.1159/000079553.
24. Wakabayashi A., Takeda T., Tsuji K. et al. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells. *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27(1):33-38. DOI: 10.3109/09513590.2010.487605.
25. Takeda T., Sakata M., Isobe A. et al. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008;66(1):14-17. DOI: 10.1159/000114250.
26. Strawn E.Y., Novy M.J., Burry K.A., Bethea C.L. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172(6):1837-1844. DOI: 10.1016/0002-9378(95)91420-X.
27. van der Ven L.T., Gloudemans T., Roholl P.J. et al. Growth advantage of human leiomyoma cells compared to normal smooth-muscle cells due to enhanced sensitivity toward insulin-like growth factor I. *Int. J. Cancer.* 1994;59(3):427-434. DOI: 10.1002/ijc.2910590323.
28. Sara V.R., Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol. Rev.* 1990;70 (3):591-614. DOI: 10.1152/physrev.1990.70.3.591.
29. Suikkari A.M., Koivisto V.A., Koistinen R. et al. Dose-response characteristics for suppression of low molecular weight plasma insulin-like growth factor-binding protein by insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;68(1):135-140. DOI: 10.1210/jcem-68-1-135.
30. Suikkari A.M., Koivisto V.A., Rutanen E.M. et al. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988;66(2):266-272. DOI: 10.1210/jcem-66-2-266.
31. Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2002;51(6):1884-1888. DOI: 10.2337/diabetes.51.6.1884.
32. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin. Sci. (Lond.).* 2002;103(2):137-142. DOI: 10.1042/cs1030137.
33. Abate N., Haffner S.M., Garg A. et al. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(10):4522-4527. DOI: 10.1210/jc.2002-020567.
34. Gkioka E., Msaouel P., Philippou A. et al. Review: The role of insulin-like growth factor-1 signaling pathways in uterine leiomyoma. *In Vivo.* 2015;29(6):637-649.
35. Shen Q., Zou S., Sheng B. et al. Mifepristone inhibits IGF1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:3161-3170. DOI: 10.2147/DDDT.S212157.
36. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative dis-

- leiomyomas // Drug Des. Devel. Ther. 2019;13:3161-3170. DOI: 10.2147/DDDT.S212157.
36. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF // *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2015;2015:610813. DOI: 10.1155/2015/610813.
37. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell.* 2001;104(4):487-501. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00237-9.
38. Protic O., Toti P., Islam M.S. et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids // *Cell Tissue Res.* 2016;364(2):415-427. DOI: 10.1007/s00441-015-2324-3.
39. Werner S., Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(3):157-171. DOI: 10.1016/j.cytofr.2006.01.001.
40. Islam M.S., Catherino W.H., Protic O. et al. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(5):E775-E785. DOI: 10.1210/jc.2013-2623.
41. Wolańska M., Taudul E., Bańska-Guszczyk E., Kinalski M. Tumor necrosis factor in uterine leiomyomas at various stages of tumor growth // *Ginekol. Pol.* 2010;81(6): 431-434.
42. Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M. et al. TNF- α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2018;32: 2058738418779461. DOI: 10.1177/2058738418779461.
43. Sikorski R., Kapeć E., Zaleska W. Serum levels of proinflammatory cytokines in women with uterine myomas // *Ginekol. Pol.* 2001;72(12A):1485-1488.
44. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;37:35-40. DOI: 10.1016/j.coph.2017.08.006.
45. Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczynska M. et al. The role of tumor necrosis factor alpha in the biology of uterine fibroids and the related symptoms // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(12):3869. DOI: 10.3390/ijms19123869.
46. Bao H., Sin T.K., Zhang G. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;504(2):447-453. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.171.
47. Соляников Д.А., Пивень Л.А., Волчек А.В. и др. Корреляции между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале при миомэктомии // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2023;7(3):109-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-109-122.
48. Grodstein F., Goldman M.B., Cramer D.W. Body mass index and ovulatory infertility // *Epidemiology.* 1994;5(2):247-250. DOI: 10.1097/00001648-199403000-00016.
49. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D. et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors // *Am. J. Epidemiol.* 2004;160(8):784-796. DOI: 10.1093/aje/kwh275.
- ease: role of TNF. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2015;2015:610813. DOI: 10.1155/2015/610813.
37. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001;104(4):487-501. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00237-9.
38. Protic O., Toti P., Islam M.S. et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016;364(2):415-427. DOI: 10.1007/s00441-015-2324-3.
39. Werner S., Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(3):157-171. DOI: 10.1016/j.cytofr.2006.01.001.
40. Islam M.S., Catherino W.H., Protic O. et al. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(5):E775-E785. DOI: 10.1210/jc.2013-2623.
41. Wolańska M., Taudul E., Bańska-Guszczyk E., Kinalski M. Tumor necrosis factor in uterine leiomyomas at various stages of tumor growth. *Ginekol. Pol.* 2010;81(6): 431-434.
42. Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M. et al. TNF- α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2018;32: 2058738418779461. DOI: 10.1177/2058738418779461.
43. Sikorski R., Kapeć E., Zaleska W. Serum levels of proinflammatory cytokines in women with uterine myomas. *Ginekol. Pol.* 2001;72(12A):1485-1488.
44. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;37:35-40. DOI: 10.1016/j.coph.2017.08.006.
45. Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczynska M. et al. The role of tumor necrosis factor alpha in the biology of uterine fibroids and the related symptoms. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(12):3869. DOI: 10.3390/ijms19123869.
46. Bao H., Sin T.K., Zhang G. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;504(2):447-453. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.171.
47. Solyanikov D.A., Piven' L.A., Volchek A.V. et al. Correlations between clinical laboratory parameters and angiogenesis and fibrosis markers in myomectomy surgery. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2023;7(3):109-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-109-122.
48. Grodstein F., Goldman M.B., Cramer D.W. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology.* 1994;5(2):247-250. DOI: 10.1097/00001648-199403000-00016.
49. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D. et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 2004;160(8):784-796. DOI: 10.1093/aje/kwh275.
50. Shah D.K., Correia K.F., Vitonis A.F., Missmer S.A. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II pro-

50. Shah D.K., Correia K.F., Vitonis A.F., Missmer S.A. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort // *Hum. Reprod.* 2013;28(7):1783-1792. DOI: 10.1093/humrep/det120.
51. Qin H., Lin Z., Vásquez E. et al. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis // *J. Epidemiol. Community Health.* 2021;75(2):197-204. DOI: 10.1136/jech-2019-213364.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Бабичев Валентин Константинович** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9694-8274.
- Пивень Людмила Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2205-3982.
- Кучеренко Светлана Геннадиевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6029-8791.
- Киселева Татьяна Вячеславовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4378-7945.
- Хаятова Зульфия Базарбековна** – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3284-9810.
- Маринкин Игорь Олегович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9409-4823.

spective cohort. *Hum. Reprod.* 2013;28(7):1783-1792. DOI: 10.1093/humrep/det120.

51. Qin H., Lin Z., Vásquez E. et al. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health.* 2021;75(2):197-204. DOI: 10.1136/jech-2019-213364.

ABOUT THE AUTHORS

Valentin K. Babichev – Post-Graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9694-8274.

Ludlmila A. Piven – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Svetlana G. Kucherenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6029-8791.

Tatiana V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4378-7945.

Zulfiya B. Khayatova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3284-9810.

Igor O. Marinkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9409-4823.

Особенности и сложности медицинского сопровождения пациентов при постановке клинического диагноза наследственных болезней обмена, входящих в группу расширенного неонатального скрининга (на примере клинического случая изовалериановой ацидемии)

М.С. Панова¹, Т.В. Белоусова^{1, 2}, И.В. Андрюшина¹, А.В. Лебедева^{1, 2}

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

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Внедрение расширенного неонатального скрининга (РНС) в медицинскую практику в Российской Федерации (РФ), в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 274н от 21.04.2022 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», существенно повысило выявляемость наследственных болезней обмена веществ (НБО) у детей. Однако, ввиду ряда причин, диагностика орфанных заболеваний по-прежнему сопряжена с большими трудностями.

В этом обзоре мы представляем имеющиеся на настоящий момент сведения об изовалериановой ацидемии/ацидуреи (ИВА) – одной из НБО, входящих в группу РНС. Рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клинической манифестации, диагностики и лечения этого орфанного заболевания. В качестве иллюстрации особыхностей медицинского сопровождения педиатрических пациентов с предварительным положительным результатом РНС по ИВА и сложностей на пути к верификации диагноза представляем случай из собственной практики.

Ключевые слова: изовалериановая ацидемия, расширенный неонатальный скрининг, наследственные болезни обмена, орфанская патология.

Образец цитирования: Панова М.С., Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Лебедева А.В. Особенности и сложности медицинского сопровождения пациентов при постановке клинического диагноза наследственных болезней обмена, входящих в группу расширенного неонатального скрининга (на примере клинического случая изовалериановой ацидемии) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):133-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-133-144

Features and difficulties of medical supportive care for patients in making a clinical diagnosis of hereditary metabolic diseases from the group of extended neonatal screening (exemplified by a clinical case of isovaleric acidemia)

М.С. Панова¹, Т.В. Белоусова^{1, 2}, И.В. Андрюшина¹, А.В. Лебедева^{1, 2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introducing expanded neonatal screening (ENS) into medical practice in the Russian Federation (RF), in accordance with the Order of the Ministry of Health of the RF No. 274n dated 21.04.2022 “On approval of the procedure for providing

Поступила в редакцию 06.05.2025
Прошла рецензирование 22.05.2025
Принята к публикации 29.05.2025

Автор, ответственный за переписку
Панова Марина Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: merik2002@mail.ru

Received 06.05.2025
Revised 22.05.2025
Accepted 29.05.2025

Corresponding author
Marina S. Panova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny pros., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: merik2002@mail.ru

medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases", significantly increased the detection of hereditary metabolic diseases (HMDs) in children. However, due to several reasons, the diagnosis of orphan diseases is still fraught with great difficulties.

In this review, we present the currently available data on isovaleric acidemia/aciduria (IVA), one of the HMDs from the ENS group of diseases. The issues of epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and treatment of this orphan disease are considered. As an illustration of the features of medical supportive care for pediatric patients with a preliminary positive ENS for IVA, and the difficulties at the stage of verifying the diagnosis, we present a case from our own practice.

Keywords: isovaleric acidemia, advanced neonatal screening, hereditary metabolic diseases, orphan diseases.

Citation example: Panova M.S., Belousova T.V., Andryushina I.V., Lebedeva A.V. Features and difficulties of medical supportive care for patients in making a clinical diagnosis of hereditary metabolic diseases from the group of extended neonatal screening (exemplified by a clinical case of isovaleric acidemia). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):133-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-133-144

ВВЕДЕНИЕ

В 2024 г. в рамках расширенного неонатального скрининга (РНС) на наличие наследственных заболеваний было обследовано около 1 млн 230 тыс. новорожденных в 85 субъектах РФ и сформирована группа риска, составившая 1,86 % от общего числа живорожденных детей. Подтверждающую диагностику провели у 87,12 % детей из группы риска, по результатам которой выявлено 379 случаев наследственных болезней обмена веществ (НБО), 117 детей со спинальной мышечной атрофией и 180 случаев первичных иммунодефицитов [1].

Общеизвестно, что раннее выявление НБО позволяет своевременно, еще до их клинической манифестации, применить ряд специфических лечебных мероприятий для предотвращения неблагоприятных последствий, включая случаи летального исхода, и улучшить качество жизни пациентов [1].

Одной из таких НБО является изовалериановая ацидурия/ацидемия (ИВА). Благодаря широкому внедрению современных технологий диагностики, накопилось определенное количество данных, позволяющих составить в целом представление об этом заболевании и тактике медицинского и социального сопровождения пациентов. Вместе с тем последние научные исследования представляют информацию о вновь выявляемых видах патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах и связанных с этими генетическими «поломками» особенностях течения заболевания [2, 3].

В настоящем обзоре освещены вопросы этиопатогенеза, диагностики, клинической картины и тактики ведения пациентов с ИВА. Поскольку

INTRODUCTION

In 2024, as part of the expanded neonatal screening (ENS) for hereditary diseases, about 1 230 000 newborns were examined in 85 regions of the Russian Federation (RF), and a risk group was formed, accounting for 1,86% of the total number of live-born children. Confirming testing was performed in 87,12% of children at-risk, which revealed 379 cases of hereditary metabolic diseases (HMDs), 117 children with spinal muscular atrophy, and 180 cases of primary immunodeficiency [1].

It is well known that early detection of HMDs makes it possible to apply a number of specific therapeutic interventions in a timely manner, even before their clinical manifestation, to prevent adverse effects, including deaths, and improve the quality of life of patients [1].

One of these HMDs is isovaleric acidemia/aciduria (IVA). Due to the widespread introduction of modern diagnostic technologies, a certain amount of data has accumulated, allowing us to form a general understanding of this disease and the tactics of medical and social support of patients. At the same time, recent scientific studies provide data on newly identified types of pathogenic and probably pathogenic variants of the nucleotide sequence in genes and the features of the disease course associated with these genetic abnormalities [2, 3].

This review highlights the issues of etiopathogenesis, diagnosis, clinical picture and management of patients with IVA. Since the description of each individual case of orphan disease allows to expand the understanding of the features of its development and course, we found it possible to demonstrate not only the features, but also the difficulties in the process of diagnosing HMDs from the group of organic acide-

описание каждого отдельного случая орфанного заболевания позволяет расширить представление об особенностях его развития и течения, то мы сочли возможным продемонстрировать не только особенности, но и сложности в процессе диагностики НБО из группы органических ацидурий/ацидемий, в частности ИВА, представив случай из собственной клинической практики.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИВА представляет собой наследственное нарушение обмена веществ, вызванное изменениями в гене, кодирующем фермент изовалерил-КоА-дегидрогеназу, что приводит к его недостаточной активности или отсутствию в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах. Данный фермент отвечает за один из этапов в расщеплении лейцина, а его дефицит приводит к накоплению химических субстратов в крови [4, 5]. По патофизиологической классификации наследственных болезней ИВА относится к группе органических ацидурий [4].

Первое упоминание симптомов, характерных для ИВА, представлено в 1966 г. K. Tanaka et al. В 1967 г. M. Budd et al. описали семейные случаи среди больных детей, у которых также отмечалась клиническая картина данного заболевания [4].

Частота возникновения ИВА по данным разных авторов весьма вариабельна. Так, в США она составляет 1 случай на 250 000, в Китае – 1 на 190 000 [6, 7]. В отдельно взятых китайских провинциях частота встречаемости составляет примерно 1:85 000 [2]. В РФ частота заболевания на настоящий период времени не определена [8].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Возникновение ИВА обусловлено дефектом гена изовалерил-КоА-дегидрогеназы – *IVD* в локусах 15q14-q15. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу. Если оба родители являются гетерозиготами по патогенному варианту нуклеотидной последовательности в *IVD*, то каждый сиб имеет вероятность 25 % быть пораженным и в 50 % случаев стать бессимптомным носителем [9].

Данный патогенный вариант нуклеотидной последовательности приводит к снижению активности фермента митохондриальной изовалерил-КоА-дегидрогеназы и его недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах и фибробластах [9]. В свою очередь, указанная недостаточность фермента сопровождается нарушением синтеза 3-метилкетонил-КоА из изовалерил-

мии/ацидуря, in particular IVA, by presenting a case from our own clinical practice.

DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY

IVA is a hereditary metabolic disorder caused by changes in the gene encoding isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) enzyme, which leads to its deficiency or absence in the liver, kidneys, skeletal muscles, fibroblasts. This enzyme is responsible for one of the steps of leucine breakdown, and its deficiency leads to the accumulation of chemical substrates in the blood [4, 5]. According to the pathophysiological classification of hereditary diseases, IVA belongs to the group of organic aciduria [4].

The first mentioning of symptoms characteristic of IVA was presented in 1966 by Tanaka et al. In 1967, Budd et al. described family cases among sick children who also had a clinical picture of this disease [4].

The incidence of IVA according to different authors is very variable. For example, in the USA, it is 1 case per 250 000, in China it is 1 per 190 000 [6, 7]. In individual Chinese provinces, the incidence is approximately 1:85 000 [2]. In the RF, the incidence of IVA has not been determined at the present time [8].

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS

The occurrence of IVA is caused by a defect in the *IVD* gene at loci 15q14-q15. Inheritance is autosomal recessive. If both parents are heterozygous by the pathogenic variant of the nucleotide sequence in *IVD*, then each sib has a 25% chance of being affected and in 50% of cases becoming an asymptomatic carrier [9].

This pathogenic variant of the nucleotide sequence leads to a decrease in the activity of mitochondrial IVD and its deficiency in the liver, kidneys, skeletal muscles and fibroblasts [9]. In turn, this enzyme deficiency is accompanied by a disturbance of the synthesis of 3-methylcrotonyl-CoA from isovaleryl-CoA (products of leucine catabolism), which leads to the accumulation of isovaleryl-CoA derivatives in tissues and biological fluids (isovaleric, 3-hydroxyisovaleric, 4-hydroxyisovaleric acids, isovalerylcarnitine (C5), isovalerylglycine, etc.). As a result of the above processes, toxic effects of metabolites occur causing the changes in the central nervous system, liver, and bone marrow and leading to the development of severe metabolic ketoacidosis, secondary hyperammonemia, hyperglycinemia, and hyper-/hypoglycemia. A consequence of high renal excretion of isovalerylcarnitine is secondary carnitine deficiency [5].

КоА (продуктов катаболизма лейцина), что сопровождается накоплением в тканях и биологических жидкостях производных изовалерил-КоА (изовалериановой, 3-гидроксизовалериановой, 4-гидроксизовалериановой кислот, изовалерилкарнитина (C5), изовалерилглицина и др.). В результате вышеописанных процессов возникают токсические эффекты метаболитов с изменениями в центральной нервной системе, печени, костном мозге, обусловливая развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипер-/гипогликемии. Следствием высокой почечной экскреции изовалерилкарнитина является вторичная недостаточность карнитина [5].

Наиболее часто встречается и описывается многими авторами патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *IVD* в точке 932C>T (p.A282V), считающийся бессимптомной формой, при которой частично сохранена ферментативная активность. Однако появляется всё больше данных об отдаленных неблагоприятных последствиях вышеописанных метаболических нарушений и всё больше информации о регистрации новых и ранее не описанных типов патогенных вариантов гена. Например, Y. Lin et al. (2020) зарегистрировали такие варианты однонуклеотидного полиморфизма, как c.499A>G (p.M167V), c.640A>G (p.T214A), c.740G>A (p.G247E), c.832G>C (p.V278L) и c.1195G>C (p.D399H). Эти виды нарушений являются патогенными и способны вызывать структурные повреждения и органные дисфункции [2].

R. Rock et al. (2025) наблюдали 38 пациентов с ИВА, и подавляющее большинство (69%) имели самый распространенный патогенный, но бессимптомный вариант c.932C>T (p.Ala311Val). Вместе с тем выявлены и два новых патогенных варианта, а именно c.487G>A (p.Ala163Thr) и c.985A>G (p.Met329Val), при этом у трети обследуемых был симптомный вариант течения болезни [3].

Всего по данным литературы при ИВА описано порядка 70 видов патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По времени появления симптомов различают неонатальную и хроническую интермиттирующую форму заболевания. Неонатальная форма манифестирует до 14-го дня жизни, хроническая интермиттирующая – на первом году жизни и позднее [2]. ИВА характеризуется острой метабо-

The pathogenic variant of the nucleotide sequence in the *IVD* gene, missense mutation 932C>T (p.A282V) is most often found and described by many authors as an asymptomatic form in which enzymatic activity is partially preserved. However, there are more and more data on the long-term adverse effects of the above-described metabolic disorders, and more and more information about the identification of new and previously undescribed types of pathogenic gene variants. For example, Lin et al. (2020) documented such single-nucleotide polymorphisms as c.499A>G (p.M167V), c.640A>G (p.T214A), c.740G>A (p.G247E), c.832G>C (p.V278L) and c.1195G>C (p.D399H). These types of disorders are mutant and can cause structural damage and organ dysfunction [2].

Rock et al. (2025) followed up 38 patients with IVA, and the vast majority (69%) had the most common pathogenic but asymptomatic variant, c.932C>T (p.Ala311Val). At the same time, two new pathogenic variants were identified, namely c.487G>A (p. Ala163Thr) and c.985A>G (p. Met329Val), while one third of the subjects had symptomatic IVA [3].

In total, according to the literature, about 70 types of pathogenic and probably pathogenic variants of the nucleotide sequence have been described in IVA [4].

CLINICAL MANIFESTATIONS

According to the time of the onset of symptoms, neonatal and chronic intermittent forms of the disease are distinguished. The neonatal form manifests up to the 14th day of life, the chronic intermittent form – in the first year of life and later [2]. IVA is characterized by acute metabolic decompensation: vomiting, poor appetite, lethargy, hypotonia, seizure disorders, and the characteristic odor of sweaty feet. Trigger factors for metabolic crisis include fasting, digestive disorders such as gastroenteritis, or increased protein intake. In the neonatal form, clinical deterioration often occurs within a few hours or days after birth [3].

The literature provides limited data on the correlation between genotype and phenotype of the disease. Patients with classic IVA, which was not diagnosed via neonatal screening, develop acute metabolic decompensation after a short asymptomatic period following birth. Within hours or days after birth, repeated vomiting occurs, children refuse feeding, and lose body weight. Generalized hypotonia develops, accompanied by abnormal movements; a distinct specific odor of sweaty feet may be present. Characteristic laboratory findings include severe metabolic acidosis, high

лической декомпенсацией в виде рвоты, снижения аппетита, вялости, гипотонии мышц, судорожным синдромом и характерным запахом «потных ног». Триггерными факторами возникновения метаболического криза являются голодание, заболевания органов пищеварения по типу гастроэнтерита или повышенное потребление белка. При неонатальной форме клиническое ухудшение часто наступает в течение нескольких часов или дней после рождения [3].

В литературе представлено мало сведений о корреляции между генотипом и фенотипом болезни. У пациентов с классической формой ИВА, которая не была диагностирована в ходе неонатального скрининга, развивается острая метаболическая декомпенсация в течение короткого бессимптомного периода после рождения. Спустя несколько часов или дней после рождения возникает многократная рвота, дети отказываются от кормления, теряют массу тела. Возникает генерализованная мышечная гипотония с присоединением патологических движений, может присутствовать специфический запах «потных ног». Характерными лабораторными критериями являются тяжелый метаболический ацидоз, высокий уровень лактата крови, кетоз и гипераммониемия (от 200 до 1200 мкмоль/л). В плазме крови изовалериановая кислота превышает значения в несколько сотен раз, другие метаболиты также высокие. К патогномоничным признакам заболевания относится выявление в моче повышенного уровня изовалерилглицина (от 2000 до 15 000 нмоль/сут при норме менее 15 нмоль/сутки). При прогрессировании заболевания и отсутствии лечения отмечается угнетение сознания вплоть до комы с присоединением судорожного синдрома, что может закончиться либо летальным исходом, либо тяжелыми неврологическими последствиями. Метаболические приступы развиваются в разные периоды детства, а также у взрослых людей, в том числе и у лиц, у которых была ранее выявлена ИВА с помощью неонатального скрининга [9–13].

У детей с ИВА по мере роста может формироваться задержка психомоторного развития. Дети с классической и рано диагностированной с помощью РНС формой имели метаболическую декомпенсацию в периоде новорожденности, задержку развития речи и моторного развития (крупной и мелкой моторики) [9, 10]. Кроме того, у пациентов могут появиться различные по степени выраженности патологические движения в виде трепора, дисметрии, экстрапирамидных расстройств. Они возникают на ранних стадиях

blood lactate levels, ketosis, and hyperammonemia (200–1200 μ mol/l). Plasma isovaleric acid levels are elevated several hundred-fold, and other metabolites are also markedly high. Pathognomonic signs of the disease include elevated urinary isovalerylglycine levels (2000–15 000 nmol/day, reference values: >15 nmol/day). With disease progression and lack of treatment, impairment of consciousness up to coma is observed, accompanied by the onset of seizures, this can result either in a lethal outcome or in severe neurological consequences. Metabolic crises occur at various periods during childhood, as well as in adults, including individuals previously diagnosed with IVA through neonatal screening [9–13].

In children with IVA, psychomotor retardation may develop as they grow. Children with the classic form and with early diagnosis via ENS had experienced metabolic decompensation in the neonatal period, as well as speech and motor retardation (both gross and fine motor skills) [9, 10]. Furthermore, patients may develop abnormal movements of varying severity, such as tremor, dysmetria, and extrapyramidal disorders. They manifest in the early stages of the disease, particularly in children with recurrent metabolic decompensations [9].

A number of studies have demonstrated impaired cognitive abilities in patients with IVA. However, children who received early therapy showed better results compared to the cohort with those diagnosed late. The lowest IQs were registered in individuals who had experienced severe metabolic decompensations [10, 14]. During periods of metabolic disorders, behavioral problems such as attention-deficit/hyperactivity disorder may occur [9].

Due to bone marrow suppression during metabolic crises, the development of pancytopenia, as well as isolated neutropenia, thrombocytopenia, or anemia, are possible [9].

In rare cases, with late onset or delayed diagnosis, individuals with IVA may develop pancreatitis [10, 12].

In a prospective multicenter study, in which patients with confirmed IVA were followed up for 10 years, the effectiveness of metabolic maintenance therapy in classical (severe) IVA is questioned [10]. It has been shown that ENS for IVA reduces the mortality, but does not prevent the development of severe neonatal metabolic decompensation, which is crucial for a favorable neurocognitive outcome. At the same time, patients with mild IVA had favorable neurocognitive outcomes regardless of metabolic maintenance therapy.

заболевания, особенно у детей с рецидивирующими метаболическими декомпенсациями [9].

Ряд исследований показал нарушение когнитивных способностей у больных с ИВА. Однако дети, которые получали раннюю терапию, имели более высокие результаты в отличие от когорты с поздно диагностированным заболеванием. Наиболее низкие показатели интеллекта были выявлены у лиц, перенесших тяжелую метаболическую декомпенсацию [10, 14]. В период метаболических расстройств возможны проблемы в поведенческой сфере по типу синдрома дефицита внимания и гиперактивности [9].

В результате подавления функции костного мозга во время метаболических кризов возможно развитие панцитопении, а также изолированной нейтропении, тромбоцитопении или анемии [9].

В редких случаях при позднем начале заболевания или поздней диагностике у лиц с ИВА наблюдается панкреатит [10, 12].

В одном из проспективных многоцентровых исследований, в ходе которого наблюдали пациентов с подтвержденной ИВА в течение 10 лет, ставится под сомнение эффективность метаболической поддерживающей терапии при классической (тяжелой) ИВА [10]. Было показано, что проведение РНС, ориентированного на данную патологию, снижает количество смертельных случаев, но не предотвращает развитие тяжелой неонатальной метаболической декомпенсации, что имеет решающее значение для благоприятного нейрокогнитивного исхода. В то же время пациенты с легкой формой ИВА имели благоприятные нейрокогнитивные исходы независимо от метаболической поддерживающей терапии.

ДИАГНОСТИКА

Специфическим методом лабораторной диагностики в нашей стране является РНС методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Характерный признак ИВА – повышение концентрации C5, соотношения C5/C2 [2, 4]. C5-карнитин имеет несколько изомеров (изовалерилкарнитин, 2-метилбутирилкарнитин или пивалоилкарнитин). Высокие уровни данных изомеров могут быть следствием других наследственных заболеваний, а также специфической терапии. Так, например, пивалоилкарнитин является производным антибиотиков (принимаемых матерью и/или ребенком), содержащих пивалиновую кислоту. При их приеме возможно получение ложноположительных результатов [5, 15].

Для подтверждения диагноза необходимо провести анализ органических кислот и молеку-

DIAGNOSIS

A specific method of laboratory testing in our country is tandem mass spectrometry (TMS) within a framework of ENS. A characteristic sign of IVA is an increase in the concentration of C5, the C5/C2 ratio [2, 4]. C5-carnitine has several isomers (isovalerylcarinidine, 2-methylbutyrylcarnitine, or pivaloylcarnitine). High levels of these isomers may be the result of other hereditary diseases, as well as specific therapies. For example, pivaloylcarnitine is a derivative of antibiotics (taken by a mother and/or child) containing pivalic acid. When taking them, false positive results are possible [5, 15].

To confirm the diagnosis, analysis of organic acids and molecular genetic testing (MGT) in order to identify biallelic pathogenic variants of *IVD* are necessary. When pathogenic variants of the nucleotide sequence in the *IVD* gene are detected in a family member, carrier testing is possible for at-risk relatives, as well as prenatal and preimplantation genetic testing [9, 16].

In the presence of neurological symptoms or in the acute phase of the disease, computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) is necessary, which reveals cortical atrophy, ventricular hypertrophy, delayed myelination, disorders in the basal ganglia, signs of cerebral edema [4, 5].

In addition to the above mentioned, patients should undergo echocardiography and electrocardiography to detect/exclude cardiomyopathy and cardiac arrhythmias, as well as abdominal ultrasound for diagnosis of pancreatitis, and ophthalmoscopy – for optic atrophy [8].

TREATMENT

The basis of pathogenetic treatment for IVA is a diet with natural protein restriction. Particularly important is limitation of such amino acid as leucine (1 g of protein contains 85 mg of leucine).

As is known, the only source of protein in the first months of a child's life is either breast milk or standard infant formula. However, the protein content in the diet for IVA therapy should not exceed 1,2–1,3 g/100 ml of the reconstituted product. In order to obtain a product that meets the requirements of nutritional therapy, in the absence of breast milk, standard infant formulas are combined with a specialized therapeutic product in the amount required. In particular, the therapeutic formulas registered in the RF for children with IVA are Nutrigen 14-leu (for children under one year of age) and Nutrigen 20-leu (for children over one year of age) [8]. Medicinal products are introduced into the diet gradually, at

лярно-генетическое исследование с целью идентификации биаллельных патогенных вариантов *IVD*. При выявлении патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *IVD* у члена семьи возможно тестирование на носительство для родственников из группы риска, а также пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование [9, 16].

При наличии неврологической симптоматики или в острый период заболевания необходима нейровизуализация методом компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая выявляет кортикальную атрофию, расширение желудочков мозга, задержку миelinизации, нарушения в области базальных ганглиев, признаки отека головного мозга [4, 5].

Кроме вышеперечисленного, пациентам необходимо провести эхокардиографию и электрокардиографию с целью выявления/исключения кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для диагностики поражения поджелудочной железы и офтальмоскопию для выявления атрофии зрительного нерва [8].

ЛЕЧЕНИЕ

Основа патогенетического лечения ИВА – диетотерапия с ограничением количества натурального белка. Особенno важным является ограничение аминокислоты лейцина (1 г белка содержит 85 мг лейцина).

Как известно, единственным источником поступления белка в первые месяцы жизни ребенка является либо грудное молоко, либо стандартные детские молочные смеси. Вместе с тем содержание белка при диетотерапии ИВА не должно превышать 1,2–1,3 г/100 мл восстановленного продукта. Для получения продукта, удовлетворяющего требованиям лечебного питания, при отсутствии грудного молока стандартные молочные смеси соединяют с необходимым количеством специализированного лечебного продукта. В частности, в РФ зарегистрированными лечебными смесями для детей с ИВА являются «Нутриген 14-leu» (для детей до года) и «Нутриген 20-leu» (для детей старше года) [8]. Вводят лечебные продукты в рацион постепенно, в каждый прием пищи, начиная с 1/5–1/10 части суточного количества и постепенно увеличивая до необходимого объема, уменьшая при этом долю натуральных белков. Переход на смесь, которая предназначена для детей старше года, осуществляется постепенно в течение 1–2 недель. Специализированный лечебный продуктдается

each meal, starting with 1/5–1/10 of the daily amount and gradually increasing to the required volume, while reducing the proportion of natural proteins. The transition to a formula for children over one year old is carried out gradually over 1–2 weeks. The specialized therapeutic product is administered in divided doses, 3–4 times per day for younger children, and 2–3 times for older children. The intervals between meals should be 2,5–3 h during the day and no more than 4 h at night. The protein load should be evenly distributed throughout the day. The main energy value of the diet is provided by the carbohydrates (50–60%) through vegetables, fruits, juices, sugars, and starch-containing products [8, 17].

The main laboratory sign for the effectiveness of therapeutic nutrition is decreased blood leucine levels (reference values: 50–160 μ mol/l), as well as urine levels of 3-hydroxyisovaleric acid (reference values: <2 mmol per 1 mol of creatinine) and isovalerylglycine (reference values: <0,1 mmol per 1 mol of creatinine). During dietary expansion in adolescents and adults, neuropsychological status is assessed [8].

Due to prolonged protein restriction, there may be growth retardation (in particular, in terms of height), so it is important to monitor the anthropometric parameters and nutritional status of a child over time [18].

Pharmaceutical treatment consists in the prescription of levocarnitine and glycine, which bind the toxic isovalerylic residual and correct secondary carnitine deficiency. The dosage of levocarnitine at an early age is 100–150 mg/kg/day in 2–3 divided doses, at an older age – 60–80 mg/kg/day (no more than 3 g per day). Glycine is administered *per os* at a dose of 150–250 mg/kg/day; in older age, the dosage may decrease to 60 mg/kg/day [8, 17].

In addition to the main treatment, antiepileptic drugs and vitamins are recommended [2].

During metabolic crises, the child must be hospitalized in children's hospital. Treatment in the intensive care unit is aimed at relieving catabolic processes, eliminating toxic compounds from the body through therapeutic nutrition, increasing the dose of glycine and L-carnitine, and correcting metabolic acidosis, hyperammonemia, and water and electrolyte imbalance. Additional dextrose administration is also necessary for energy support [8, 10, 12].

To illustrate the features of medical management for a patient with a preliminary positive result for IVA during ENS, we present a case from our practice.

CASE PRESENTATION

Male newborn A., born in early 2025 from the second pregnancy, the first extremely early prema-

дробно 3–4 раза в сутки детям младшего возраста и 2–3 раза – детям старшего возраста. Интервалы между приемами пищи должны составлять от 2,5–3 ч днем и не более 4 ч ночью. Белковая нагрузка должна быть равномерно распределена в течение дня. Основная энергетическая ценность рациона обеспечивается углеводным компонентом (50–60 %) за счет овощей, фруктов, соков, сахаров, а также крахмалосодержащих продуктов [8, 17].

Основным лабораторным критерием эффективности диетотерапии является снижение содержания лейцина в крови (норма 50–160 мкмоль/л) и содержания 3-гидроксизовалериановой кислоты (норма менее 2 ммоль на 1 моль креатинина) и изовалерилглицина (норма менее 0,1 ммоль на 1 моль креатинина) в моче. В период расширения питания подросткам и взрослым проводится оценка нервно-психического статуса [8].

Вследствие длительного ограничения белка может наблюдаться задержка физического развития (в частности, по показателям роста), поэтому важно контролировать антропометрические параметры и в целом нутритивный статус ребенка в динамике [18].

Медикаментозное лечение состоит в назначении левокарнитина и глицина, которые связывают токсичный изовалерилрадикал и корректируют вторичную карнитиновую недостаточность. Дозировка левокарнитина в раннем возрасте составляет 100–150 мг/кг/сут в 2–3 приема, в старшем возрасте 60–80 мг/кг/сут (не более 3 г в сутки). Глицин назначается в дозе 150–250 мг/кг/сут перорально, в старшем возрасте дозировка может снижаться до 60 мг/кг/сут [8, 17].

В дополнение к основному лечению рекомендуется назначение по показаниям противоэпилептических препаратов и витаминотерапии [2].

В период метаболических кризов ребенок обязательно должен быть госпитализирован в детский стационар. Лечение в условиях отделения интенсивной терапии направлено на купирование катаболических процессов, выведение токсичных соединений из организма путем коррекции диеты, увеличения дозы глицина и левокарнитина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водноэлектролитных нарушений. Также необходимо дополнительное введение декстрозы для энергетической поддержки [8, 10, 12].

В качестве иллюстрации особенностей медицинского сопровождения пациента с предварительным положительным результатом РНС на ИВА представляем случай из нашей практики.

ture operative delivery at 28 1/7 weeks of gestation, due to premature rupture of the membranes, detachment of the normally located placenta, open type. The pregnancy proceeded under threatened miscarriage at 25 weeks. Screening ultrasound during pregnancy revealed cervical insufficiency (CI), hemodynamic abnormalities in the uterine arteries, single umbilical artery, and fusion of anterior lateral ventricle horns. The pregnant woman had a history of syphilis that did not require prophylaxis during childbirth, epilepsy, and arachnoid cyst of the right temporal lobe. The prenatal consilium decided to prolong the pregnancy.

At the Regional Perinatal Center, the pregnant woman's CI was confirmed, but without treatment, as the woman refused further hospital stay. Antenatal corticosteroid prophylaxis was performed. Shortly before delivery, bacteriological examination of secretions from cervical canal has identified *Streptococcus agalactiae*, in amount of 10⁵ CFU/ml, and *Chlamydia trachomatis*, and a course of antibacterial therapy (with beta-lactam penicillins) was carried out.

Childbirth was early, premature, and operative – at 28 + 1/7 weeks of gestation due to premature rupture of the membranes and detachment of the normally located placenta, open type.

There was severe asphyxia in birth, with Apgar score 1/3/6. The anthropometric parameters corresponded to gestational age (body length 35 cm, birth weight 940 g, head circumference 26 cm). The necessary emergency care was carried out in the delivery room of the Regional Perinatal Center, including CPAP respiratory support with a switch to mechanical ventilation for 45 h, followed by a switch back to CPAP, and the introduction of poractant alpha twice a day. Based on the clinical data, a clinical diagnosis was made: Congenital pneumonia, severe respiratory distress syndrome. Standard empirical antibiotic therapy was initiated, followed by escalation and a switch to reserve antibiotics based on the results of microbiological monitoring. Arterial hypotension 3 h after birth. Severe anemia developed, and blood transfusion was performed. It should be noted that blood sampling for ENS was performed on the 7th day of life before blood transfusion. As a result of the treatment, positive response was noted, and on the 15th day of life, the patient was transferred to the Neonatal Pathology Department for further care and treatment.

Later, the severity of health status was conditioned by signs of respiratory failure due to the formation and course of moderate bronchopulmonary dysplasia. Neurological status: moderate decrease in

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик А., рожденный в начале 2025 г. от второй беременности, первых экстремально ранних преждевременных оперативных родов на сроке гестации 28 1/7 нед, в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, отслойкой нормально расположенной плаценты открытого типа. Настоящая беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 25 нед. При скрининговых УЗИ во время беременности выявлены истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), гемодинамические нарушения в маточных артериях, единственная артерия пуповины, слияние передних рогов боковых желудочков головного мозга у плода. В анамнезе у беременной перенесенный сифилис, не требующий профилактики в родах, эпилепсия, арахноидальная киста височной доли справа. Пренатальный консилиум принял решение пролонгировать беременность.

В условиях перинатального центра беременной подтверждена ИЦН, но ее лечение не осуществлено, так как женщина отказалась от дальнейшего пребывания в стационаре, проведена антенатальная стероидная профилактика. Незадолго до родоразрешения при бактериологическом исследовании материала из цервикального канала был выделен *Streptococcus agalactiae* в количестве 10⁵ КОЕ/мл и *Chlamydia trachomatis*, проведен курс антибактериальной терапии (защищенные пенициллины).

Роды ранние, преждевременные, оперативные на сроке гестации 28 + 1/7 нед в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, отслойкой нормально расположенной плаценты открытого типа.

Ребенок извлечен в состоянии тяжелой асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 1/3/6 баллов. Антропометрические показатели соответствовали сроку гестации (длина тела – 35 см, масса тела при рождении – 940 г, окружность головы – 26 см). В родильном зале областного перинатального центра проведены необходимые реанимационные и стабилизационные мероприятия, включая респираторную поддержку методом СРАР с переходом на аппаратную искусственную вентиляцию легких в течение 45 ч, с последующим переводом вновь на СРАР, введение порактанта альфа дважды. По совокупности данных поставлен клинический диагноз «врожденная пневмония, респираторный дистресс-синдром тяжелой степени», назначена стандартная эмпирическая антибактериальная терапия с последующей эскалацией и переходом на резервные антибиотики с учетом результатов микробиоло-

гической активности и гипотония, утомляемость рефлексов. Рекомендовано восстановление. Во время нейросонографии, признаки не зрелости, диффузные изменения в перивентрикулярных зонах, отсутствие полости в периплацидальном септе были выявлены, и как результат МРТ, агенезия периплацидального септа была диагностирована. В возрасте 1 месяца и 29 дней, диагноз «ретинопатия недоношенности с extremely rapid progression and plus-disease development» был поставлен, поэтому, проведена интравитреальная инъекция ингибитора ангиогенеза в оба глаза.

По результатам ЭНС, наличие наследственной метаболической болезни, в частности ИВА, подозревается. Повторное исследование перед кровоточивым переливанием показало небольшое увеличение концентрации изоавальр-2-метилбутироилкарнитина (C5) – 1,05 мкм/л (с верхним порогом 1 мкм/л). При консультации генетика было сказано, что пациент находится в группе риска для развития метаболических кризисов, и МГТ, а также полное геномное секвенирование рекомендованы; последнее было выполнено в Н.П. Бочковом исследовательском центре по медицинской генетике (Москва). Патогенные и вероятно патогенные нуклеотидные мутации, соответствующие результатам ЭНС, не были идентифицированы. Полное геномное покрытие было 99%. Однако, в этом исследовании, 6-й экон ИВА гена не был анализирован. В момент публикации статьи, он был исследован с помощью Сэнгер секвенирования.

Ввиду расхождения между биохимическими и молекулярно-генетическими данными, было рекомендовано для носителя собирать мочу и кровь для биохимического диагностирования и для медицинской консультации семьи. Результаты МГТ также не считаются окончательными, поэтому дополнительное расширенное диагностическое исследование требуется (так как 6-й экон ИВА гена не был исследован, это не позволило однозначно исключить или подтвердить наличие этой редкой болезни).

CONCLUSION

Помимо введения ЭНС в РФ, что делает возможной точную диагностику нескольких редких болезней из группы HMDs, для которых ранняя терапия необходима, в частности, терапевтическое питание, предстаивает определенные трудности из-за особенностей клинических вариантов болезни и длительной проверки генетических мутаций. Кроме того, расширенная МГТ не предоставляется обязательной медицинской страховкой, что значительно удлиняет путь от врача и пациента к окончательной клинической диагностике и иногда сопровождается задержкой в назначении необходимой и доступной патогенетической терапии для существующих метаболических нарушений. Итак, необходимо

тического мониторинга. Через 3 ч после рождения зафиксирована артериальная гипотензия. Имело место развитие тяжелой анемии – выполнена гемотрансфузия. Следует отметить, что забор крови для РНС был проведен на 7-е сутки жизни до момента проведения гемотрансфузии. В результате проведенного лечения отмечалась положительная динамика и на 15-е сутки жизни пациент был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для дальнейшего выхаживания и лечения.

В дальнейшем тяжесть состояния определялась признаками дыхательной недостаточности, обусловленной формированием и течением бронхолегочной дисплазии средней степени тяжести. Неврологический статус: умеренно выраженные снижение двигательной активности и мышечная гипотония, быстрая истощаемость рефлексов. Были рекомендованы абилитационные мероприятия. В динамике по данным нейросонографии выявлены признаки незрелости, диффузные изменения перивентрикулярных зон, отсутствие полости прозрачной перегородки (ПП), а по результатам МРТ диагностирована агенезия ПП. В возрасте 1 мес 29 дней поставлен диагноз «ретинопатия недоношенных с прогрессированием в динамике до активного периода с развитием плюс-болезни», в связи с чем выполнено интравитральное введение ингибитора ангиогенеза в оба глаза.

По результатам РНС – подозрение на наличие НБО, а именно ИВА. Повторное тестирование, проведенное до гемотрансфузии, показало незначительное повышение концентрации изовалерил-2-метилбутирилкарнитина (С5) – 1,05 мкМ/л (при верхней границе нормы 1 мкМ/л). При консультировании врачом-генетиком констатировано, что пациент относится к группе риска по развитию метаболических кризов, и рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования (МГТ), полного геномного секвенирования, которое было выполнено в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных вариантов, согласующихся с результатами неонатального скрининга пациента, не выявлено. Общее интегральное покрытие генов на панели составило 99 %. Вместе с тем в данном исследовании 6-й экзон гена ИВА не был проанализирован, на момент публикации статьи проводится его анализ методом прямого секвенирования по Сенгеру.

В связи с несоответствием биохимических и молекулярно-генетических данных было рекомендовано сдать мочу и передать кровь пробанда

also be remembered that a long way to diagnosis is a difficult aspect from a moral and ethical standpoint for the family as a whole.

To overcome the existing difficulties, it is necessary to consolidate the position of specialists involved in the care of such a category of patients in each subject of the RF with developing interdisciplinary and regional regulations to optimize providing medical care to such a complex group of patients.

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

для проведения биохимической диагностики, также было рекомендовано медико-генетическое консультирование семьи. Результаты МГТ также не считаются окончательными, поэтому требуется дополнительный расширенный диагностический поиск (поскольку 6-й экзон гена ИВА проанализирован не был, это не позволило окончательно опровергнуть или подтвердить наличие данного орфанного заболевания).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на внедрение в РФ РНС, постановка окончательного клинического диагноза ряда орфанных заболеваний из группы НБО, нуждающихся в ранней терапии, в первую очередь диетотерапии, представляет определенные сложности, обусловленные как особенностями клинических вариантов течения самого заболевания, так и длительностью верификации генетических «поломок». Кроме того, расширенный формат МГТ не предусмотрен в системе обязательного медицинского страхования, что существенно удлиняет путь врачей и пациента к заключительному клиническому диагнозу и порой сопровождается запозданием в назначении необходимой и доступной патогенетической коррекции имеющихся метаболических нарушений. Следует также помнить, что долгий путь к диагнозу является сложным аспектом и с морально-этических позиций для семьи в целом.

Для преодоления имеющихся сложностей необходима консолидация позиции специалистов, участвующих в сопровождении такой категории пациентов в каждом субъекте РФ с разработкой междисциплинарных и региональных положений для оптимизации оказания медицинской помощи столь сложной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(1):16-29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
2. Lin Y., Chen D., Peng W. et al. Newborn screening for isovaleric acidemia in Quanzhou, China // Clin. Chim. Acta. 2020;509:25-29. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.010.
3. Rock R., Rock O., Daas S. et al. Newborn screening algorithm distinguishing potential symptomatic isovaleric acidemia from asymptomatic newborns // J. Inherit. Metab. Dis. 2025;48(1):e12800. DOI: 10.1002/jimd.12800.
4. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2024. 400 с.
5. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 360 с.
6. Zegarra Buitron E., Vidal Panduro D.A., Guillen Ramirez N.S., Gonzalez Arteaga M. Isovaleric acidemia: a case report // Cureus. 2023;15(11):e49362. DOI: 10.7759/cureus.49362.
7. Wu F., Fan S.J., Zhou X.H. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature // World J. Clin. Cases. 2021;9(2):436-444. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i2.436.
8. Изовалериановая ацидемия/ацидурия: клинические рекомендации /Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/405_3 (дата обращения: 29.05.2025).
9. Mütze U., Reischl-Hajiabadi A., Kölker S. et al. Classic isovaleric acidemia // GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. 2024 Mar 14.
10. Mütze U., Henze L., Gleich F. et al. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria // J. Inherit. Metab. Dis. 2021; 44(4):857-870. DOI: 10.1002/jimd.12364.
11. Grünert S.C., Wendel U., Lindner M. et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric academia // Orphanet J. Rare Dis. 2012;7:9. DOI: 10.1186/1750-1172-7-9.
12. Schluene A., Riederer A., Mayatepek E., Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric academia // Int. J. Neonatal Screen. 2018;4(1):7. DOI: 10.3390/ijns4010007.
13. Tuncel A.T., Boy N., Morath M.A. et al. Organic acidurias in adults: late complications and management // J. Inherit. Metab. Dis. 2018; 41(5):765-776. DOI: 10.1007/s10545-017-0135-2.
14. Heringer J., Valayannopoulos V., Lund A.M. et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias // J. Inherit. Metab. Dis. 2016; 39(3):341-353. DOI: 10.1007/s10545-015-9907-8.
15. Murko S., Aseman A.D., Reinhardt F. et al. Neonatal screening for isovaleric aciduria: Reducing the increasing

REFERENCES

1. Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2024;103(1):16-29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29. (In Russ.)
2. Lin Y., Chen D., Peng W. et al. Newborn screening for isovaleric acidemia in Quanzhou, China. *Clin. Chim. Acta.* 2020;509:25-29. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.010.
3. Rock R., Rock O., Daas S. et al. Newborn screening algorithm distinguishing potential symptomatic isovaleric acidemia from asymptomatic newborns. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2025;48(1):e12800. DOI: 10.1002/jimd.12800.
4. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. (2024). Neurometabolic diseases in children and adolescents: Diagnosis and Treatment Approaches. 3rd ed., revised. Moscow: Litterra. 400 p. (In Russ.)
5. Kutseva S.I. (ed.) (2024). Neonatal screening: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 360 p. (In Russ.)
6. Zegarra Buitron E., Vidal Panduro D.A., Guillen Ramirez N.S., Gonzalez Arteaga M. Isovaleric acidemia: a case report. *Cureus.* 2023;15(11):e49362. DOI: 10.7759/cureus.49362.
7. Wu F., Fan S.J., Zhou X.H. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World J. Clin. Cases.* 2021;9(2):436-444. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i2.436.
8. Isovaleric acidemia/aciduria: clinical guidelines / Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/405_3 (accessed 29.05.2025).
9. Mütze U., Reischl-Hajiabadi A., Kölker S. et al. Classic isovaleric acidemia. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2024 Mar 14.
10. Mütze U., Henze L., Gleich F. et al. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021; 44(4):857-870. DOI: 10.1002/jimd.12364.
11. Grünert S.C., Wendel U., Lindner M. et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric academia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012;7:9. DOI: 10.1186/1750-1172-7-9.
12. Schluene A., Riederer A., Mayatepek E., Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric academia. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018;4(1):7. DOI: 10.3390/ijns4010007.
13. Tuncel A.T., Boy N., Morath M.A. et al. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2018; 41(5):765-776. DOI: 10.1007/s10545-017-0135-2.
14. Heringer J., Valayannopoulos V., Lund A.M. et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2016; 39(3):341-353. DOI: 10.1007/s10545-015-9907-8.
15. Murko S., Aseman A.D., Reinhardt F. et al. Neonatal screening for isovaleric aciduria: Reducing the increasingly high false-positive rate in Germany. *JIMD Rep.* 2022;64:114-120. DOI: 10.1002/jmd2.12345.

- ingly high false-positive rate in Germany // JIMD Rep. 2022;64:114-120. DOI: 10.1002/jmd2.12345.
16. Ding S., Liang L., Qiu W. et al. Prenatal diagnosis of isovaleric acidemia from amniotic fluid using genetic and biochemical approaches // Front. Genet. 2022; 13:898860. DOI: 10.3389/fgene.2022.898860.
17. Романенко О.П. Питание детей раннего возраста при наследственных болезнях обмена веществ // Медицина: теория и практика. 2019;4(1):52-61.
18. Mütze U., Garbade S.F., Gleich F. et al. Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening // J. Inherit. Metab. Dis. 2023;46(1):15-27. DOI: 10.1002/jimd.12563.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панова Марина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3144-4889.

Белоусова Тамара Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель педиатрической клиники ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4234-9353.

Андрюшина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0340-5842.

Лебедева Анастасия Владимировна – ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0004-2831-0921.

16. Ding S., Liang L., Qiu W. et al. Prenatal diagnosis of isovaleric acidemia from amniotic fluid using genetic and biochemical approaches. *Front. Genet.* 2022; 13:898860. DOI: 10.3389/fgene.2022.898860.
17. Romanenko O.P. Infant feeding in hereditary metabolic diseases. *Medicine: Theory and Practice.* 2019;4(1):52-61. (In Russ.)
18. Mütze U., Garbade S.F., Gleich F. et al. Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2023;46(1):15-27. DOI: 10.1002/jimd.12563.

ABOUT THE AUTHORS

Marina S. Panova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3144-4889.

Tamara V. Belousova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4234-9353.

Irina V. Andryushina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0340-5842.

Anastasia V. Lebedeva – Assistant, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0004-2831-0921.

Листериоз как причина антенатальной гибели плода

Л.В. Пузырева¹, Л.Л. Шкабарня², Т.Д. Полякова³, Е.А. Гашина¹, Е.Ф.Лобова¹

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

²БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия

³БУЗОО «Горьковская центральная районная больница», Омская область, р.п. Горьковское, Россия

АННОТАЦИЯ

Listeria (L.) monocytogenes – грамположительный факультативный внутриклеточный патоген, который может вызывать тяжелые инфекции при употреблении зараженной пищи. Риск развития и неблагоприятного исхода листериоза у беременных выше, чем в популяции. На течение и исход заболевания влияет не только иммунный статус макроорганизма, но и генетический вариант *L. monocytogenes*, и инфицирующая доза. В статье представлены краткий обзор литературы по листериозной инфекции у беременных и клинический случай гибели плода на фоне разгара листериозной инфекции у женщины во II триместре беременности. Описаны клинические проявления болезни у пациентки и тактика ведения. Симптомы инфекции, вызванной *L. monocytogenes*, во время беременности были неспецифичны. Результаты лабораторного исследования подтвердили инфекционный генез акушерской патологии и массивность инфекции.

Ключевые слова: *Listeria monocytogenes*, листериоз, беременность, неразвивающаяся беременность, гибель плода.

Образец цитирования: Пузырева Л.В., Шкабарня Л.Л., Полякова Т.Д., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф. Листериоз как причина антенатальной гибели плода // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):145-155.

DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-145-155

Listeriosis as a cause of antenatal fetal death

L.V. Puzyreva¹, L.L. Shkabarnya², T.D. Polyakova³, E.A. Gashina¹, E.F. Lobova¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

³Central District Hospital, Omsk Region, Gorkovskoye, worker's settlement, Russia

ABSTRACT

Listeria (L.) monocytogenes is a Gram-positive facultative intracellular pathogen that can cause severe infections through consumption of contaminated food. The risk of developing and poor outcomes of listeriosis in pregnant women is higher than in the general population. The course and outcome of the disease are influenced not only by the host's immune status but also by the genetic variant of *L. monocytogenes* and an infective dose. This article presents a brief review of the literature on listeriosis in pregnant women and a clinical case of fetal death associated with a full-blown listeriosis infection in a woman in the second trimester of pregnancy. The patient's clinical manifestations and management are described. Symptoms of *L. monocytogenes* infection during pregnancy were nonspecific. Laboratory findings confirmed the infectious origin of the obstetric pathology and the severity of the infection.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, listeriosis, pregnancy, missed miscarriage, fetal death.

Citation example: Puzyreva L.V., Shkabarnya L.L., Polyakova T.D., Gashina E.A., Lobova E.F. Listeriosis as a cause of antenatal fetal death. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):145-155. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-145-155

Поступила в редакцию 16.10.2025
Прошла рецензирование 17.11.2025
Принята к публикации 24.11.2025

Автор, ответственный за переписку
Пузырева Лариса Владимировна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: puzyrevalv@mail.ru

Received 16.10.2025
Revised 17.11.2025
Accepted 24.11.2025

Corresponding author
Larisa V. Puzyreva: Omsk State Medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: puzyrevalv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызываемая *Listeria (L.) monocytogenes*, также известная как листериоз, передается преимущественно при употреблении в пищу зараженных продуктов, таких как переработанное мясо, молочные продукты, готовые сэндвичи, рыба холодного копчения, приготовленные овощи, салаты и фрукты [1]. Большинство случаев листериоза классифицируются как спорадические. Группами риска по заболеванию листериозом прежде всего являются иммунокомпрометированные лица, лица старше 50 лет, беременные, новорожденные и др. Заболеваемость листериозом в России в течение последних лет находится на уровне единичных случаев и составляет 0,07 на 100 тыс. населения. Так, например, в 2021 г. заболело 45 чел. Риск заражения листериозом беременных женщин в 10–18 раз выше, чем в популяции в целом (заболеваемость от 3 до 12 случаев на 100 000 чел.) [2]. Клинические проявления заболевания у беременных могут варьировать от бессимптомного и неосложненного течения до тяжелого инвазивного заболевания [3]. Считается, что во время беременности микроорганизм может проникать к плоду трансплацентарным путем [4] и вызывать неблагоприятные последствия, такие как хориоамнионит, преждевременные роды, неонатальный сепсис, менингит и неонатальная смерть. Особенно высок риск развития тяжелых последствий при инфицировании во втором и третьем триместрах.

ЦЕЛЬ И СТРУКТУРА СТАТЬИ

Проанализировать литературные данные по листериозу у беременных и сопоставить их с приведенным клиническим случаем антенатальной гибели плода.

В 1-й части работы представлены результаты систематического поиска и анализа доступной литературы по листериозной инфекции у беременных с использованием электронных баз данных ScienceDirect, PubMed, Web of Science, Scopus и eLIBRARY.RU. Во 2-й части описывается клинический случай листериоза, с момента обращения пациентки в БУЗОО «Горьковская центральная районная больница» (ГЦРБ), последующего лечения в гинекологическом отделении областного перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница» (областной перинатальный центр) и наблюдения врача-инфекциониста по месту жительства. В 3-й части обсуждается описанный случай.

INTRODUCTION

Infection caused by *Listeria (L.) monocytogenes*, also known as listeriosis, contracted primarily by consuming contaminated foods, such as processed meat, dairy products, pre-packed sandwiches, cold-smoked fish, cooked vegetables, salads, and fruits [1]. Most cases of listeriosis are classified as sporadic. Those at risk for listeriosis include immunocompromised individuals, people over 50 years of age, pregnant women, newborns, and others. The incidence of listeriosis in Russia in recent years is sporadic and amounts to 0,07 per 100 000. For example, in 2021, 45 people fell ill. The risk of listeriosis infection in pregnant women is 10–18 times higher than in the general population (incidence from 3 to 12 cases per 100 000) [2]. Clinical manifestations of the disease in pregnant women can range from asymptomatic and uncomplicated to severe invasion [3]. It is believed that during pregnancy, the microorganism can get to the fetus transplacentally [4] and cause adverse effects such as chorioamnionitis, premature birth, neonatal sepsis, meningitis, and neonatal death. The risk of developing severe complications is particularly high with infection in the second and third trimesters.

AIM AND THE ARTICLE STRUCTURE

To analyze the literature data on listeriosis in pregnant women and compare them with the presented clinical case of antenatal fetal death.

Part 1 of this article presents the results of a systematic search and analysis of available literature on listeriosis in pregnant women using the databases ScienceDirect, PubMed, Web of Science, Scopus, and eLIBRARY.RU. Part 2 describes a clinical case of listeriosis, beginning with the patient's presentation to the Central District Hospital (CDH), subsequent treatment at the Gynecology Department of the Regional Perinatal Center, and follow-up with an infectious disease specialist at her place of residence. Part 3 discusses the case described.

LITERATURE REVIEW

L. monocytogenes, a wide-spread Gram-positive rod-shaped pathogen, is the only *Listeria* species considered pathogenic for humans. *L. monocytogenes* is a facultative aerobe. It is resistant to various physical factors and persists for a long time in soil, water, and vacuum packaged food products. Using multi-locus sequence typing, four phylogenetic lineages of *L. monocytogenes* strains were identified. Lineage I includes serotypes 1/2b, 3b, 4b, 4e, and 7. Lineage II includes serotypes 1/2a, 1/2c, 3a, and 3c,

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

L. monocytogenes, повсеместно распространенная грамположительная короткая палочка, – единственный вид *Listeria*, который считается патогенным для человека. *L. monocytogenes* является факультативным аэробом. Устойчива к различным физическим факторам, длительно сохраняется в почве, воде, продуктах питания, упакованных в пищевые пленки (вакуумные упаковки). На основе многолокусного типирования последовательностей *L. monocytogenes* образует популяцию из четырех филогенетических линий. Линия I включает серотипы 1/2b, 3b, 4b, 4e и 7. Ко II линии относят серотипы 1/2a, 1/2c, 3a и 3c, которые чаще выявлялись в мясных продуктах [5, 6]. Линии III и IV выделяются редко, и преимущественно у животных, чаще у жвачных. Наиболее часто причиной возникновения клинически выраженного листериоза являются листерии I линии, серотипа 4b с клональными комплексами CC1, CC2, CC4 и CC6. Такое неравномерное распределение *L. monocytogenes* коррелирует с вирулентностью и тропностью возбудителя к кишечнику млекопитающих: CC1, CC4 и CC6 лучше колонизируют просвет кишечника и являются гипервирулентными, в то время как CC9 и CC121 (из II линии) гиповирулентны [6–8]. Гиповирулентные клонны хорошо адаптируются к условиям пищевой среды, имея достаточное количество генов, ответственных за устойчивость к стрессовым факторам и толерантность к дезинфицирующим средствам [9–11]. Показано, что штамм CC4 демонстрирует более высокий тропизм к плаценте при внутривенном введении мышам, что связано с его генетическим профилем [7]. Распределение клонов CC и сублиний может различаться в зависимости от страны. В Китае и Испании наиболее распространенным является тип *L. monocytogenes* I линии CC4 [12, 13], в Бразилии – *L. monocytogenes* 4b, 1/2a, 1/2b и 1/2c [14], а в России – представители как I (CC1, CC2, CC7, CC4) так и II (CC9) линии [15]. Вирулентность данного микроорганизма определяется его способностью проникать в клетку-хозяина, выходить из фагоцитарной вакуоли, быстро пролиферировать внутри клетки и перемещаться с помощью актина от инфицированной клетки к здоровой [16]. Эти функции кодируются 10 ключевыми генами, что позволяет микроорганизму ускользать от клеточного и гуморального иммунитета макроорганизма.

Клеточно-опосредованный иммунитет у беременных из-за повышенного уровня прогестерона ослаблен, что увеличивает риск восприимчиво-

which are more often detected in meat products [5, 6]. Lineages III and IV are rarely isolated, and predominantly in animals, most often in ruminants. The most common cause of clinically well-presented listeriosis is *Listeria* lineage I, serotype 4b with clonal complexes CC1, CC2, CC4 and CC6. This uneven distribution of *L. monocytogenes* correlates with the virulence and tropism of the pathogen to the mammalian intestine: CC1, CC4 and CC6 better colonize the intestinal lumen and are hypervirulent, while CC9 and CC121 (from lineage II) are hypovirulent [6–8]. Hypovirulent clones easily adapt to food environment conditions, having a sufficient number of genes responsible for resistance to stress factors and tolerance to disinfectants [9–11]. It has been shown that the CC4 strain exhibits higher tropism to the placenta when administered intravenously to mice, which is associated with its genetic profile [7]. The distribution of CC clones and sublineages may vary across countries. In China and Spain, the most common type is *L. monocytogenes* lineage I CC4 [12, 13], in Brazil – *L. monocytogenes* 4b, 1/2a, 1/2b and 1/2c [14], and in Russia – representatives of both lineages I (CC1, CC2, CC7, CC4) and II (CC9) [15]. The virulence of this microorganism is determined by its ability to penetrate the host cell, exit the phagocytic vacuole, rapidly proliferate within the cell and move with the help of actin from the infected cell to the healthy one [16]. These functions are encoded by 10 key genes, which allows the microorganism to evade the cellular and humoral immunity of macroorganism.

Cell-mediated immunity in pregnant women is weakened due to elevated progesterone levels, which increases the risk of susceptibility to many pathogens, including *Listeria*. The intracellular cycle of the bacteria determines its ability to penetrate the blood-brain and placental barriers [3], which determines the subsequent clinical manifestations of the disease. In a pregnant woman, the clinical presentation of listeriosis can follow two scenarios: either nonspecific obstetric signs (cramp-like abdominal pain, induction of labor, abnormal fetal heart rate) in 75% of cases, or symptoms indicating fetal death, which occurs in 21% of women [17]. According to the literature, the disease occurs without fever in 85% of women [18, 19], and the central nervous system involvement is observed only in pregnant women with immunosuppressive conditions and concomitant diseases [19]. Studies on guinea pigs, whose placental structure is similar to that of humans, have shown that a small number of *L. monocytogenes* bacteria, entering the placenta hematogenously from the primary foci of maternal infection (Peyer's

сти ко многим патогенам, в том числе и к *Listeria*. Внутриклеточный цикл микробы обуславливает его способность проникать через гематоэнцефалический и плацентарные барьеры [3], что и определяет дальнейшие клинические проявления заболевания. У беременной женщины клиника листериоза может протекать по двум сценариям: либо начинает проявляться неспецифическая акушерская патология (схваткообразные боли в животе, развитие родовой деятельности, аномальная частота сердечных сокращений плода) в 75 % случаев, либо превалируют симптомы, свидетельствующие о гибели плода, – у 21 % женщин [17]. По данным литературы заболевание протекает без повышения температуры у 85 % женщин [18, 19], а поражения центральной нервной системы отмечаются только у беременных с иммуносупрессивными состояниями и сопутствующими заболеваниями [19]. При исследованиях на морских свинках, у которых структура плаценты схожа со структурой плаценты человека, выявлено, что небольшого количества бактерий *L. monocytogenes*, попадающих в плаценту гематогенно из первичных очагов инфекции матери (пейеровых бляшек, печени, селезенки), достаточно для развития плацентарной инфекции. Время от первичного инфицирования женщины, первоначального субклинического размножения бактериальной популяции в органах-мишениях до гематогенного распространения и поражения плацентарно-плодового комплекса с появлением акушерской симптоматики соответствует относительно длительному инкубационному периоду листериоза и составляет в среднем 27,5 дней (в диапазоне от 17–67 и до 90 дней) [20]. В эксперименте с обезьянами после внутривенного ведения *L. monocytogenes* в дозе 10^3 – 10^4 КОЕ наблюдали мертворождение в 16,6 % случаев, а в дозе 10^5 – 10^6 КОЕ – в 28,6 %. Однако введение дозы 10^2 КОЕ не вызвало никаких неблагоприятных последствий для плода. При максимальной дозе *L. monocytogenes* 10^6 КОЕ от момента заражения до развития мертворождения в среднем проходило 47 дней [21]. По результатам микробиологических исследований тканей умерших плодов концентрация *L. monocytogenes* у 50 % составляла $1,9 \times 10^6$ КОЕ [13]. Таким образом, последствия для плода при инфицировании *L. monocytogenes* прямо коррелируют с инфицирующей дозой.

Ключевая роль в инфицировании *L. monocytogenes* принадлежит трофобласту. Синцитиотрофобласт, активно контактирующий с материнской кровью, относительно устойчив к

patches, liver, spleen), is sufficient to develop placental infection. The time from primary infection of a woman, the initial subclinical bacterial growth in target organs to hematogenous dissemination and placental-fetal damage with the appearance of obstetric symptoms corresponds to a virtually long latency of listeriosis and averages 27,5 days (ranging from 17–67 and up to 90 days) [20]. In an experiment with monkeys, after intravenous administration of *L. monocytogenes* at a dose of 10^3 – 10^4 CFU, stillbirth was observed in 16,6% of cases, and at a dose of 10^5 – 10^6 CFU – in 28,6%. However, the administration of a dose of 10^2 CFU did not produce any adverse effects on the fetus. With the maximum dose of *L. monocytogenes* of 10^6 CFU, an average of 47 days passed from the moment of infection to stillbirth [21]. According to the results of microbiological studies of tissues of deceased fetuses, the concentration of *L. monocytogenes* in 50% was $1,9 \times 10^6$ CFU [13]. Thus, the consequences for the fetus during infection with *L. monocytogenes* directly correlate with infective dose.

The trophoblast plays a key role in *L. monocytogenes* infection. The syncytiotrophoblast, which is in active contact with maternal blood, is virtually resistant to *L. monocytogenes* infection. The extravillous cytotrophoblast is the primary target and a more favorable site for microorganism entry, as demonstrated by immunohistochemical studies. When the placenta was infected, *Listeria* reentered the maternal circulation and increased bacteremia, and some studies indicated that the placenta can even be considered a reservoir of infection [20]. Trophoblast cells do not contain class I HLA-A and HLA-B antigens or class II antigens, but they express non-classical class I HLA molecules, suppressing the alloreactivity of uterine natural killer cells and T cells. This mechanism of placental immune tolerance prevents rejection of the semi-allogeneic fetus, but at the same time cannot provide protection against intracellular pathogens such as *L. monocytogenes* [22].

In cases of transplacental infection, *L. monocytogenes* passes through the umbilical vein, entering the fetal circulation and potentially causing damage to all organs. Furthermore, the bacteria can be shed by the kidneys of the fetus, contaminating the amniotic fluid. If aspiration occurs at this point, the gastrointestinal tract and respiratory system can become infected. Only 5% of women with listeriosis have a successful pregnancy [20].

CASE PRESENTATION

Patient N., 33 years old, 22 weeks of gestation, was admitted to the Gynecology Department of the

инфекции *L. monocytogenes*. Вневорсинчатый цитотрофобласт является первичной мишенью и более подходящим местом проникновения микроорганизмов, что было доказано иммуногистохимическими исследованиями. При инфицировании плаценты листерии проникали обратно в кровоток матери и усиливали бактериемию, а в некоторых исследованиях указывалось, что плаценту можно даже расценивать как резервуар инфекции [20]. Клетки трофобласта не содержат антигенов HLA-A и HLA-B первого класса и антигенов второго класса, но экспрессируют неклассические молекулы HLA первого класса, подавляя аллореакцию натуральных киллеров и Т-клеток матки. Этот механизм иммунной толерантности плаценты предотвращает отторжение полуаллогенного плода, но в то же время не может обеспечить защиту от внутриклеточных патогенов, таких как *L. monocytogenes* [22].

В случае трансплацентарной инфекции *L. monocytogenes* перемещаются по пупочной вене, попадая в кровоток плода, что может привести к поражению всех его органов. Кроме того, бактерии могут выделяться почками плода, приводя к загрязнению околоплодных вод. Если в этот момент произойдет аспирация, могут быть инфицированы желудочно-кишечный тракт и дыхательная система. Известно, что только у 5 % больных листериозом женщин беременность заканчивается благоприятно [20].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 33 лет, беременность 22 нед, поступила по неотложной помощи в гинекологическое отделение областного перинатального центра г. Омска с жалобами на лихорадку и отсутствие шевеления плода 08.09.2024. Из анамнеза известно, что с 07.09.2024 на фоне полного здоровья повысилась температура тела до 39,6 °C и появились жалобы на ломоту в теле и дискомфорт в животе. Самостоятельно принимала жаропонижающие препараты. По результатам УЗИ от 28.08.24 – беременность сроком 21 нед с центральным предлежанием плаценты и правильным развитием плода. До 16:00 08.09.2024 ощущала шевеление плода. Обратилась самостоятельно в ГЦРБ. При осмотре признаков острого респираторного заболевания не выявлено. Было проведено экспресс-тестирование на вирусы гриппа, SARS-CoV-2 – результат отрицательный. В общем анализе крови от 08.09.2024: анемия (гемоглобин 115 г/л), лейкоцитоз со сдвигом формулы влево ($25,1 \times 10^9 / \text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов – 32 %) и повышенная скорость оседания

Omsk Regional Perinatal Center by emergency care on September 8, 2024, complaining of fever and no fetal movement. Her medical history revealed that on September 7, 2024 her temperature rose to 39,6°C suddenly, and she began complaining of body aches and abdominal discomfort. She took antipyretic drugs on her own. Ultrasound on August 28, 2024 revealed she was 21 weeks of gestation with central placenta previa and proper fetal development. She felt fetal movement until 4:00 PM on September 8, 2024. She then sought medical attention at the Central Regional Hospital. Examination revealed no signs of acute respiratory disease. Rapid testing for influenza viruses and SARS-CoV-2 was negative. Complete blood count (September 8, 2024): anemia (hemoglobin 115 g/l), leukocytosis with a left shift in the formula ($25,1 \times 10^9 / \text{л}$, band neutrophils, 32%), and an elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) (38 mm/h). Complete urinalysis: leukocytes (2–6 per high-power field) and protein (0,6 g/l). Gynecological examination: no fetal heartbeat, prompting an emergency transfer to the Regional Perinatal Center.

This woman is socially active, this is her third pregnancy, a desired one, she regularly attends antenatal clinics. She is attentive to her health and had a chest X-ray in 2023. She is a housewife and lives in a comfortable apartment. Her previous pregnancy resulted in the full-term delivery of a healthy child. Her epidemiological history indicates that both her child and her husband had a history of fever up to 38,5°C for three days and moderate abdominal pain without diarrhea. Two weeks prior to the incident, she had consumed sausages, BBQ, milk, and sour cream (she purchased meat and dairy products from a private trader at a local farmer's market).

On admission to the Gynecology Department of the Regional Perinatal Center: the patient's condition is moderate. The patient is conscious. The skin is clean, pale pink. The pharynx and visible mucous membranes are pink, clean. Normal peripheral lymph nodes. No meningeal and focal symptoms. Body temperature is 38,9°C. Blood pressure: 100/70 mmHg, heart rate: 100 per minute, respiratory rate: 20 per minute. On auscultation: vesicular sound in the lungs, without pathological sounds (wheezing, pleural rub sound, crepitations). Heart sounds: clear, rhythmic. Abdomen: soft, enlarged due to pregnancy, mild tenderness in the lower hypogastrium. Uterus: in tone periodically. No symptoms of peritoneal irritation. Normal physiological functions. No edema. Lower extremities: elastic compression. Abdominal circumference – 100 cm, fundus height – 22 cm.

эритроцитов (СОЭ) (38 мм/ч). В общем клиническом анализе мочи определялись лейкоциты – 2–6 в поле зрения, белок – 0,6 г/л. При осмотре гинеколога констатировано отсутствие сердцебиений плода, в связи с чем женщина была экстренно переведена в областной перинатальный центр.

Женщина социальная, беременность третья, желанная, регулярно посещала женскую консультацию, внимательна к своему здоровью, флюорографию проходила в 2023 г., домохозяйка, проживает в благоустроенной квартире. Предыдущая беременность закончилась срочными родами здорового ребенка. Из эпидемиологического анамнеза известно, что в семье у ребенка и супруга отмечались гипертермия до 38,5 °C в течение трех дней и умеренные боли в животе без диарейного синдрома. За 2 нед до случившегося употребляли в пищу сосиски, шашлыки, молоко, сметану (мясо и молочные продукты покупала на местном рынке у частного лица).

При поступлении в гинекологическое отделение областного перинатального центра: состояние больной средней степени тяжести. Пациентка в сознании. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета. Зев и видимые слизистые оболочки розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Температура тела 38,9 °C. АД 100/70 мм рт. ст., пульс 100 ударов в минуту, частота дыхания 20 в минуту. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, без патологических шумов (хрипов, шума трения плевры, крепитации). Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, увеличен за счет беременности, умеренно болезненный в нижних отделах. Матка периодически приходила в тонус. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Физиологические отравления в норме. Отеков нет. Нижние конечности в эластической компрессии. Окружность живота – 100 см, высота дна матки – 22 см.

Status genitalis: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. В зеркалах: слизистая влагалища гиперемированная, шейка матки чистая, цилиндрической формы, из цервикального канала мутные выделения с неприятным запахом. Бимануальное исследование: влагалище емкое, шейка матки плотноэластической консистенции, обычных размеров, наружный зев закрыт. Тело матки увеличено до 22 нед беременности, мягкое, подвижное, чувствительное при осмотре, в норме.

Genitalia: the external genitalia are normally formed, with typical female-pattern hair growth. Speculum examination: congested vaginal mucosa; the cervix is cylindrical; clean, cloudy foul-smelling discharge from the cervical canal. Bimanual examination: the vagina is capacious; the cervix of normal size, firm, elastic, with closed external os. Uterine body: enlarged to 22 weeks of gestation, rather soft, movable, tender on examination, with normal tone. Amniotic fluid is intact. Cord-like and painless appendages. Deep vaginal vaults.

Ultrasound: signs of missed miscarriage at 22 weeks based on the biparietal diameter. Marginal placenta previa.

Complete blood count (09.09.2024): anemia progressed dynamically (hemoglobin, 96 g /l; erythrocytes, $3,1 \times 10^{12} /l$), leukocytosis with a left shift in the formula ($23,1 \times 10^9 /l$; band neutrophils, 13%; segmented, 66%) and an increased ESR (55 mm/h) persisted, anisocytosis of erythrocytes.

A council of physicians was held, and the primary clinical diagnosis was made: Missed miscarriage at 21–22 weeks of gestation. Complications: chorioamnionitis and systemic inflammatory response syndrome. Placenta previa. Concomitant conditions: moderate anemia. A treatment plan was ascertained: emergency cesarean section, extended surgery (hysterectomy) if complications arise.

Twelve hours after admission, the patient underwent cesarean section with bilateral uterine artery ligation. Upon uterine incision, 200 ml of cloudy amniotic fluid was removed, and a dead female fetus weighing 489 g with no visible malformations was removed. The placenta completely covered the internal os along both anterior and posterior uterine surfaces and was separated without difficulty. The uterine cavity was dried with wipes, irrigated with an antiseptic, and drained with a PVC tube, which was brought out through the cervical canal. The uterus has contracted, and became firm. The postoperative period was uneventful. Pathological examination of the fetus: intrauterine asphyxia due to intrauterine pneumonia with a granulomatous reaction, antenatal death. Intrauterine antenatal death of the fetus occurred as a result of disorder of feto-placental blood flow in the presence of signs of placental insufficiency.

A search for the etiologic agent was performed. Microbiological examination of the blood was triple-negative (no microbial growth). Microscopically, in the cervical canal, vagina, and urethra Gram-positive rods were identified, and a culture-based analysis

мотонусе. Воды целые. Придатки тяжистые, безболезненные. Своды глубокие.

Проведено УЗИ, по результатам которого выявлены признаки неразвивающейся беременности в сроке 22 нед по бипариетальному размеру. Краевое предлежание плаценты.

В общем анализе крови (09.09.2024) в динамике прогрессировала анемия (гемоглобин – 96 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$), сохранялись лейкоцитоз со сдвигом влево ($23,1 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов – 13 %, сегментоядерных – 66 %) и повышенная СОЭ (55 мм/ч), появился анизоцитоз эритроцитов.

Был проведен консилиум, решением которого поставлен основной клинический диагноз: неразвивающаяся беременность в сроке 21–22 нед. Осложнения: хориоамнионит. Синдром системной воспалительной реакции организма. Предлежание плаценты. Сопутствующие состояния: анемия средней степени тяжести. Определена тактика ведения и лечения пациентки. Показано проведение операции малого кесарева сечения в неотложном порядке, при осложнениях – расширение объема оперативного вмешательства (гистерэктомия).

Через 12 ч от момента поступления пациентке было проведено малое кесарево сечение с билатеральной перевязкой маточных артерий. При вскрытии матки излились мутные околоплодные воды 200 мл, извлечен мертвый плод женского пола без видимых пороков развития массой 489 г. Плацента полностью перекрывает внутренний зев по передней и задней поверхности матки, отделена без затруднений. Полость матки осушена салфетками, промыта антисептиком, дренирована поливинилхлоридной трубкой, которая выведена через цервикальный канал. Матка сократилась, плотная. Послеоперационный период протекал без осложнений. При патологоанатомическом исследовании плода выявлена внутриутробная асфиксия по причине внутриутробной пневмонии с гранулематозной реакцией, антенатальная смерть. Внутриутробная антенатальная смерть плода наступила в результате нарушения плацентарно-плодового кровотока при наличии признаков плацентарной недостаточности.

Проводился поиск этиологического агента. Микробиологическое исследование крови трехкратно – отрицательное (рост микроорганизмов не выявлен). Микроскопически в цервикальном канале, влагалище, уретре выявлены грамположительные палочки, а при культуральном исследовании – *L. monocytogenes* 10^6 КОЕ, резистент-

revealed *L. monocytogenes* (10^6 CFU), resistant to cephalosporins and sensitive to ampicillin, erythromycin, meropenem, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Additionally, *L. monocytogenes* was detected in the placental villous layer and fetal membranes at a dose of 10^7 CFU.

The patient received treatment: ceftriaxone 1,0 g twice a day, metronidazole 100 mg intravenously, followed by a combination of imipenem 500 mg and cilastatin 500 mg 3 times a day intravenously.

A unique feature of this case was the prolonged pathogen shedding, according to the results of microbiological analysis of vaginal samples from September 9, 2024 to September 17, 2024 amid antibacterial therapy. After discharge, continued antibacterial therapy was recommended.

DISCUSSION

In early pregnancy, suspecting listeriosis is extremely difficult due to the nonspecific manifestations. In our clinical case, listeriosis in the patient presented with a flu-like syndrome followed by intrauterine fetal death at 22 weeks of gestation. We can explain the rapid fetal death by a high infective dose, specifically 10^6 CFU of *L. monocytogenes* isolated from the placenta and fetal membranes. In this case, we suspect a familial outbreak of listeriosis, manifested by intoxication and abdominal syndromes in family members. Most likely, the infection was foodborne, with a short latency and a high infective dose. Unfortunately, in this case, we were unable to identify the source, as listeriosis can be transmitted through various food products. Preventing fetal death was not possible, as the pathogen causes irreversible changes in the placenta, including areas of necrosis. It is known that even women without clinical manifestations of listeriosis can have a preterm labor. A key feature of this clinical case is prolonged bacterial shedding amid antibacterial therapy, which is typical for intracellular pathogens. Treatment for listeriosis should be prolonged, at least 3 weeks, as recommended during the convalescence phase. Subsequent follow-up with an infectious disease specialist is performed twice a year for 2 years [23].

CONCLUSION

It is extremely difficult to suspect listeriosis as a cause of missed miscarriage in early pregnancy. If listeriosis is suspected, microbiological and histological examinations of the placenta and fetus are necessary. Unfortunately, listeriosis testing is extremely rare, which reduces the detection rate of this disease.

ная к цефалоспоринам, чувствительная к ампициллину, эритромицину, меропенему, триметоприму/сульфаметоксазолу. Кроме того, *L. monocytogenes* была обнаружена в плаценте в ворсинчатом слое и плодных оболочках в дозе 10^7 КОЕ.

Пациентка получала лечение: цефтриаксон 1,0 г 2 раза в день, метронидазол 100 мг – внутривенно, с последующей заменой на сочетание имипенема 500 мг и циластатина 500 мг – 3 раза в день внутривенно.

Особенностью данного случая было длительное выделение возбудителя при микробиологическом исследовании из влагалища в период с 09.09.24 до 17.09.24 на фоне проводимой антибактериальной терапии. После выписки было рекомендовано продолжить антибактериальную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

На ранних сроках беременности заподозрить течение листериоза крайне сложно из-за неспецифичности его проявлений. В нашем клиническом случае листериоз у пациентки проявился гриппоподобным синдромом с внутриутробной смертью плода на 22-й неделе беременности. Быстрое наступление смерти плода мы можем объяснить высокой инфицирующей дозой, а именно 10^6 КОЕ *L. monocytogenes*, выделенной из плаценты и плодных оболочек. В данном случае предполагаем наличие семейного очага листериоза, проявившегося интоксикационным и абдоминальным синдромами у членов семьи. Скорее всего, имел место пищевой путь заражения с коротким инкубационным периодом и высокой инфицирующей дозой. К сожалению, в данном случае нам не удалось выявить источник, так как заражение листериозом возможно через различные продукты питания. Предотвратить гибель плода не представлялось возможным, так как возбудитель вызывает необратимые изменения в плаценте вплоть до очагов некроза. Известно, что даже у женщин без клинических проявлений листериозной инфекции могут возникнуть преждевременные роды. Особенность данного клинического случая – длительное бактериовыделение на фоне проводимой антибактериальной терапии, что свойственно внутриклеточным возбудителям. Лечение листериоза должно быть длительным, не менее 3 нед, что и было рекомендовано на этапе реконвалесценции. Далее проводится диспансерное наблюдение врачом-инфекционистом – 2 раза в год в течение 2 лет [23].

The low listeriosis detection rate leads to a lack of awareness among medical practitioners about listeriosis. To reduce the incidence of the disease, it is necessary to raise public awareness, including among pregnant women, about the need to eliminate undercooked meat and unpasteurized dairy products, especially those in vacuum packaging, from their diet. Based on international experience, it is recommended to create online information resources about listeriosis for the population.

The case we described demonstrated a severe *L. monocytogenes* infection in a pregnant woman with perinatal loss. This case confirms the relevance of listeriosis in the practice of obstetricians and gynecologists, general practitioners, and infectious disease specialists.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задуматься о листериозе как причине неразвившейся беременности на ранних сроках крайне сложно. В случае подозрения на листериоз необходимо проводить микробиологическое и гистологическое исследования плаценты и плода. К сожалению, обследование на листериоз проводится крайне редко, что снижает выявляемость данного заболевания. Низкая выявляемость листериоза определяет отсутствие настороженности у практических врачей по поводу листериоза. Для снижения уровня заболеваемости необходимо повышать осведомленность населения, в том числе беременных женщин, о необходимости исключения из рациона недостаточно термически обработанной мясной и непастеризованной молочной продукции, особенно в вакуумных упаковках. Учитывая мировой опыт, можно порекомендовать создание информационных интернет-ресурсов о листериозе для населения.

Описанный нами случай продемонстрировал тяжелое течение листериозной инфекции у беременной с перинатальной потерей. Данный случай подтверждает актуальность листериоза в практике акушеров-гинекологов, терапевтов и инфекционистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кладова О.В., Анджель А.Е., Компаниец Ю.В., Гришкевич Н.Л. К вопросу дифференциальной диагностики листериоза // Детские инфекции. 2019;18(3):61-66. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-61-66.
2. Koopmans M.M., Brouwer M.C., Vázquez-Boland J.A., van de Beek D. Human listeriosis // Clin. Microbiol. Rev. 2023;36(1):e0006019. DOI: 10.1128/cmr.00060-19.
3. Белова А.В., Никонов А.П., Каптильный В.А., Науменко Н.С. Листериоз и беременность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018;5(4):187-192. DOI: DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192.
4. Dunphy L., Polkampali M., Simmons W., Fowler G. Maternal sepsis caused by *Listeria monocytogenes* with a fatal fetal outcome // BMJ Case Rep. 2022;15(10):e249989. DOI:10.1136/bcr-2022-249989.
5. Moura A., Criscuolo A., Pouseele H. et al. Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes* // Nat. Microbiol. 2016;10(2):16185. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.185.
6. Maury M.M., Bracq-Dieye H., Huang L. et al. Hypervirulent *Listeria monocytogenes* clones' adaption to mammalian gut accounts for their association with dairy products // Nat. Commun. 2019;10(1):2488. DOI: 10.1038/s41467-019-10380-0.
7. Maury M.M., Tsai Y.H., Charlier C. et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity // Nat. Genet. 2016;48(3):308-313. DOI: 10.1038/ng.3501.
8. Kalinin E.V., Chalenko Y.M., Sysolyatina E.V. et al. Bacterial hepatocyte growth factor receptor agonist stimulates hepatocyte proliferation and accelerates liver regeneration in a partial hepatectomy rat model // Drug Develop. Res. 2021;82(1):123-132. DOI: 10.1002/ddr.21737.
9. Kalinin E., Chalenko Y., Kezimana P. et al. Combination of growth conditions and InlB-specific dot-immunoassay for rapid detection of *Listeria monocytogenes* in raw milk // J. Dairy Sci. 2023;106(3):1638-1649. DOI: 10.3168/jds.2022-21997.
10. Chalenko Y., Kalinin E., Marchenkov V. et al. Phylogenetically defined isoforms of *Listeria monocytogenes* invasion factor InlB differently activate intracellular signaling pathways and interact with the receptor gC1q-R // Int. J. Mol. Sci. 2019;20(17):4138. DOI: 10.3390/ijms20174138.
11. Chalenko Y., Sobyanin K., Sysolyatina E. et al. Hepatoprotective activity of InlB321/15, the HGFR ligand of bacterial origin, in CCl4-induced acute liver injury mice // Biomedicines. 2019;7(2):29. DOI: 10.3390/biomedicines7020029.
12. Fan Z., Xie J., Li Y., Wang H. Listeriosis in mainland China: A systematic review // Int. J. Infect. Dis. 2019;81:17-24. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.01.007.
13. Perez-Trallero E., Zigorraga C., Artieda J. et al. Two outbreaks of *Listeria monocytogenes* infection, Northern Spain // Emerg. Infect. Dis. 2014;20(12):2155-2157. DOI: 10.3201/eid2012.140993.

REFERENCES

1. Kladova O.V., Andzhel A.E., Kompaniets Yu.V., Grishkevich N.L. To the issue of differential diagnosis of listeriosis. *Children Infections*. 2019;18(3):61-66. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-61-66. (In Russ.)
2. Koopmans M.M., Brouwer M.C., Vázquez-Boland J.A., van de Beek D. Human listeriosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2023;36(1):e0006019. DOI:10.1128/cmr.00060-19.
3. Belova A.V., Nikonorov A.P., Kaptilyny V.A., Naumenko N.S. Listeriosis and pregnancy: actual issues of diagnostics, treatment and prevention. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(4):187-192. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192. (In Russ.)
4. Dunphy L., Polkampali M., Simmons W., Fowler G. Maternal sepsis caused by *Listeria monocytogenes* with a fatal fetal outcome. *BMJ Case Rep.* 2022;15(10):e249989. DOI:10.1136/bcr-2022-249989.
5. Moura A., Criscuolo A., Pouseele H. et al. Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes*. *Nat. Microbiol.* 2016;10(2):16185. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.185.
6. Maury M.M., Bracq-Dieye H., Huang L. et al. Hypervirulent *Listeria monocytogenes* clones' adaption to mammalian gut accounts for their association with dairy products. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2488. DOI: 10.1038/s41467-019-10380-0.
7. Maury M.M., Tsai Y.H., Charlier C. et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nat. Genet.* 2016;48(3):308-313. DOI: 10.1038/ng.3501.
8. Kalinin E.V., Chalenko Y.M., Sysolyatina E.V. et al. Bacterial hepatocyte growth factor receptor agonist stimulates hepatocyte proliferation and accelerates liver regeneration in a partial hepatectomy rat model. *Drug Develop. Res.* 2021;82(1):123-132. DOI: 10.1002/ddr.21737.
9. Kalinin E., Chalenko Y., Kezimana P. et al. Combination of growth conditions and InlB-specific dot-immunoassay for rapid detection of *Listeria monocytogenes* in raw milk. *J. Dairy Sci.* 2023;106(3):1638-1649. DOI: 10.3168/jds.2022-21997.
10. Chalenko Y., Kalinin E., Marchenkov V. et al. Phylogenetically defined isoforms of *Listeria monocytogenes* invasion factor InlB differently activate intracellular signaling pathways and interact with the receptor gC1q-R. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(17):4138. DOI: 10.3390/ijms20174138.
11. Chalenko Y., Sobyanin K., Sysolyatina E. et al. Hepatoprotective activity of InlB321/15, the HGFR ligand of bacterial origin, in CCl4-induced acute liver injury mice. *Biomedicines*. 2019;7(2):29. DOI: 10.3390/biomedicines7020029.
12. Fan Z., Xie J., Li Y., Wang H. Listeriosis in mainland China: A systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2019;81:17-24. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.01.007.
13. Perez-Trallero E., Zigorraga C., Artieda J. et al. Two outbreaks of *Listeria monocytogenes* infection, Northern Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(12):2155-2157. DOI: 10.3201/eid2012.140993.

14. Cavalcanti A.A.C., Limeira C.H., Siqueira I.N. et al. The prevalence of *Listeria monocytogenes* in meat products in Brazil: A systematic literature review and meta-analysis // Res. Vet. Sci. 2022;145:169-176. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.02.015.
15. Калинин Е.В., Чаленко Я.М., Сафарова П.В. и др. Анализ уровня продукции факторов инвазии InlA и InlB у изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных на территории Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023;100(5):276-286. DOI: 10.36233/0372-9311-397.
16. Тюкавкина С.Ю., Котиева И.М., Додохова М.А. и др. Патогенез и клинические формы листериоза человека // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(1):99-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-99-111
17. Charlier C., Perrodeau É., Leclercq A. et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study // Lancet Infect. Dis. 2017;17(5):510-519. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
18. Elinav H., Hershko-Klement A., Valinsky L. et al. Israeli Listeria Study Group. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel // Clin. Infect. Dis. 2014;59(7):953-961. DOI: 10.1093/cid/ciu504.
19. National Institute for communicable diseases. Listeriosis update. 2018. URL: www.nicd.ac.za/listeriosis_update/ (дата обращения: 22.10.2025).
20. Charlier C., Disson O., Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis // Virulence. 2020;11(1):391-397. DOI: 10.1080/21505594.2020.1759287.
21. Wolfe B., Wiepz G.J., Schotzko M. et al. Acute fetal demise with first trimester maternal infection resulting from *Listeria monocytogenes* in a nonhuman primate model // mBio. 2017;8:e01938-16. DOI: 10.1128/mBio.01938-16.
22. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health // Nat. Med. 2013;19:548-556. DOI: 10.1038/nm.3160.
23. Профилактика листериоза у людей. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.7.2817-10 (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.12.2010 № 186). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=9&documentId=175718> (дата обращения: 22.10.2025).
14. Cavalcanti A.A.C., Limeira C.H., Siqueira I.N. et al. The prevalence of *Listeria monocytogenes* in meat products in Brazil: A systematic literature review and meta-analysis. Res. Vet. Sci. 2022;145:169-176. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.02.015.
15. Kalinin E.V., Chalenko Ya.M., Safarova P.V. et al. Analysis of production levels of InlA and InlB invasion factors in *Listeria monocytogenes* isolates collected in the Russian Federation. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2023;100(5):276-286. DOI: 10.36233/0372-9311-397. (In Russ.)
16. Tyukavkina S.Yu., Kotieva I.M., Dodokhova M.A. et al. Pathogenesis and clinical forms of human listeriosis. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2024;5(1):99-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-99-111. (In Russ.)
17. Charlier C., Perrodeau É., Leclercq A. et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. Lancet Infect. Dis. 2017;17(5):510-519. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
18. Elinav H., Hershko-Klement A., Valinsky L. et al. Israeli Listeria Study Group. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. Clin. Infect. Dis. 2014;59(7):953-961. DOI: 10.1093/cid/ciu504.
19. National Institute for communicable diseases. Listeriosis update. 2018. URL: www.nicd.ac.za/listeriosis_update/ (accessed: 22.10.2025).
20. Charlier C., Disson O., Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. Virulence. 2020;11(1):391-397. DOI: 10.1080/21505594.2020.1759287.
21. Wolfe B., Wiepz G.J., Schotzko M. et al. Acute fetal demise with first trimester maternal infection resulting from *Listeria monocytogenes* in a nonhuman primate model. mBio. 2017;8:e01938-16. DOI: 10.1128/mBio.01938-16.
22. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. Nat. Med. 2013;19:548-556. DOI: 10.1038/nm.3160.
23. Prevention of listeriosis in humans. Sanitary and epidemiological rules. SP 3.1.7.2817-10 (approved by Resolution No. 186 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated December 29, 2010)). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=9&documentId=175718> (accessed 22.10.2025).

СВЕДЕНИЯ О БИБЛИОГРАФИИ

- Пузырева Лариса Владимировна** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0003-0495-3645.
- Шкабарня Людмила Леонидовна** – врач – акушер-гинеколог, заведующий гинекологическим отделением областного перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия.
- Полякова Татьяна Дмитриевна** – врач-инфекционист БУЗОО «Горьковская центральная

ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Puzyрева – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pediatric Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0495-3645.

Lyudmila L. Shkabarnya – Obstetrician-gynecologist, Head, Gynecology Department, Regional Perinatal Center, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

Tatyana D. Polyakova – Infectious Disease Specialist, Central District Hospital, Omsk region, Gorkovskoye, worker's settlement, Russia. ORCID: 0009-0005-3054-8397.

районная больница», Омская область, р.п. Горьковское, Россия. ORCID: ооо9-ооо5-3054-8397.

Гашина Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: оооо-ооо2-4800-5092.

Лобова Елена Федоровна – канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: оооо-ооо2-4315-5120.

Elena A. Gashina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: оооо-ооо2-4800-5092.

Elena F. Lobova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: оооо-ооо2-4315-5120.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее – JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование. Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее – НГМУ) – *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов – *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора – Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора – Иванов И.И. аннотация.doc. Также предо-

ставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также 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.